



# **Trastornos afectivos bipolares**

**Perspectivas diagnósticas  
y terapéuticas**

# **Trastornos afectivos bipolares**

**Perspectivas diagnósticas  
y terapéuticas**

**Magalis Martínez Hurtado**

Especialista de II Grado en Psiquiatría  
Máster en Ciencias  
Profesora e Investigadora Auxiliar



La Habana, 2010

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Martínez Hurtado, Magalis

Trastornos afectivos bipolares. Perspectivas diagnósticas  
y Terapéuticas. -La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2010.  
168 p. : il., tab.

WM 207

Trastorno Bipolar

Edición: Lic. Lázara Cruz Valdés

Diseño: Ac. Luciano O. Sánchez Núñez

Ilustraciones: Héctor Sanabria Orta

Emplane: Isabel Magalys Noa Riverón

© Magalis Martínez Hurtado, 2010

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2010

ISBN 978- 959- 212-624-4

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23 e/ N y O, Edificio Soto, El Vedado,

Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba.

Teléfono: (537) 832-5338/ (537) 838 3375

ecimed@infomed.sld.cu

*A mi esposo y a mis hijos, porque  
ellos son mi fuente de inspiración.*

*A mis alumnos, porque para  
ellos escribí este libro, espero  
que lo lean, ese es mi mayor  
deseo.*

Cuando pienso en las personas a quienes debo agradecerles por su ayuda para escribir este libro, tendría una gran lista y no sería justo dejar a alguno sin mencionar, incluyo aquí a mis familiares, colegas y, de manera particular, a aquellos pacientes, cuyos datos anónimos he utilizado en las descripciones de los cuadros clínicos.

Quiero significar la ayuda que me brindó el doctor Claudio Palacios Mesa, desdichadamente ya fallecido; profesor de varias generaciones de alumnos que durante muchos años se dedicó a la atención de estos pacientes.

Las doctoras Elsa Araujo y Rosario Fraga, fueron la contrapartida y analizaron muy críticamente varias cuartillas, el significado de cada palabra y lo que debía hacer para dejar sentadas más claras mis ideas.

El señor Pedro Durán es mi profesor-editor, meticuloso y detallista como todo buen editor, gracias a él hoy estoy comenzando a aprender el arte de la escritura.

La señora Onelia Cruz ha sido mi otro brazo derecho, ella le dio forma de libro a todo el amasijo de palabras que yo agrupé.

El señor Rafael López Viera, me aportó valiosas ideas en relación al diseño gráfico, algo que era totalmente desconocido para mí.

También agradezco, extraordinariamente, a mi familia por todo su apoyo; Rafael, mi esposo, que me da fuerzas para continuar adelante, mi hijo Rodney que me puso en contacto con el señor Durán y con Rafael López y a Abdel mi hijo menor, que siempre me pregunta, ¿por qué me demoro tanto y cuándo lo voy a publicar?

## Prólogo

La profusión de nuevos hallazgos que en las ciencias psiquiátricas se han producido en la última mitad del siglo XX ha determinado una constante reflexión y reevaluación de los criterios epidemiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos establecidos con las consecuentes modificaciones de acciones de salud. Por estas razones la presente obra ha sido escrita y dedicada exitosamente, así lo esperamos, a poner al día al estudioso lector sobre una entidad nosológica, que de entre todas las enfermedades psiquiátricas presenta la mayor coherencia para así llamarla: enfermedad.

En el siglo XIX, Emil Kraepelin tuvo la genialidad de agrupar, además de hacerlo con otros estados clínicos, con el nombre sindrónicamente adecuado, pero ya renegado para algunos y demodé para otros, a los estados clínicos depresivos y maníacos, a los que llamó psicosis maníaco depresiva y que hoy podemos reconocer como trastornos bipolares, que, aunque también adecuado, más bien se refiere al carácter evolutivo de los estados depresivos, que a partir de Perris fueron diferenciados en depresiones monopolares y depresiones bipolares.

Esta obra está enmarcada en un momento propicio y nos llega excelentemente dispuesta a ocupar esa dificultad de actualización de la información que sentimos cuando ahondamos en un tema concreto, por lo que cariñosamente protestamos frente a la autora que modestamente dedica su obra a estudiantes, residentes y médicos jóvenes, y no incluye a todos los especialistas, debiendo tener en cuenta la amplitud de información que su libro abarca.

Muy meritorio ha sido este esfuerzo que ha conllevado sacrificios de revisiones y reflexiones necesarias, pero que sobre todo constituye un esfuerzo provechoso e indispensable.

Profesor Dr. Claudio A. Palacios Mesa†

## **Prefacio**

Esta es una obra dirigida a estudiantes, residentes y médicos jóvenes, en ellos pensé cuando decidí escribirla. En la actualidad, en muchas partes del mundo, existen numerosos volúmenes dedicados a esta entidad, se trata de un tema muy viejo, sobre el cual he querido desarrollar ideas nuevas. Recuerdo, hace ya más de 20 años, cuando por primera vez tuve la responsabilidad de atender una paciente (VBI) con una grave crisis de excitación maníaca y cómo pocos días después ella mostraba una gran transformación para convertirse en alguien mesurada, de lenguaje coherente y extremadamente afectiva. VBI fue a lo largo de los años mi paciente tipo, porque mediante ella he conocido todas las formas de expresión de esta enfermedad.

Identificar los cuadros clínicos clásicos de manía y depresión constituye un hecho cotidiano, pero el enmascaramiento con que muy frecuentemente podemos verlos, hace la tarea más difícil. La manía eufórica es placentera, y nos nutre de un sentimiento empático hacia nuestros pacientes. El deprimido melancólico nos transmite su angustia y la manía disfórica a veces nos vuelve tan irritables como el paciente mismo.

El carácter cíclico de esta entidad nos lleva a abordar de manera continuada su atención, la enfermedad se repite una y otra vez a lo largo de la vida, hasta lograr que se prolongue la sanidad intercrisis, cuando los fármacos antirrecurrenciales son bien tolerados. Esa es la magia de las sales de litio. La aparición de la ciclación rápida hace que repetidos esfuerzos sean volcados hacia ellos, por lo verdaderamente difícil de su control; sin embargo, los cambios actuales en los enfoques terapéuticos han modificado su pronóstico. La creación de los nuevos fármacos antidepresivos, así como los más novedosos neurolépticos, dan fe de ello.

Pero nuevos retos han aparecido, ante un diagnóstico que se impone por sí mismo, cada día vemos este debut en la adolescencia temprana; el desarrollo de la clínica médica permite identificar los cuadros atípicos y nuevos marcadores biológicos nos dan la posibilidad de realizar mejores y oportunos diagnósticos.

Los trastornos afectivos bipolares son, sin lugar a dudas, entidades que aparecen con gran frecuencia, constituyen los trastornos psiquiátricos que pueden ser mejor controlados con una adecuada atención médica y los que parecen gozar de un mejor pronóstico, dado el desarrollo alcanzado en la psicofarmacología actual. Nuestros pacientes merecen la mejor atención, este libro de consulta médica va dedicado a ellos.

La autora.



## **Contenido**

Introducción /1

Referencias bibliográficas /2

### **Capítulo 1** Epidemiología y factores causales /3

Epidemiología /3

Factores causales /6

Factores biológicos /6

Factores genéticos /12

Neurotransmisión química /15

Estudios neurofisiológicos y morfológicos /20

Estudios electroencefalográficos/ 21

Estudios polisomnográficos/ 21

Alteraciones electrolíticas/ 22

Resumen /22

Autoevaluación /24

Referencias bibliográficas /26

### **Capítulo 2** Modelos de clasificación /29

Criterios para el diagnóstico /29

Episodio depresivo mayor /29

Trastorno distímico /30

Episodio hipomaniaco /31

Episodio mixto /31

Episodio maniaco /32

Trastorno bipolar I /32

Trastorno bipolar II /33

Trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad /33

Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias /34

Especificaciones /36

Gravedad /36

Cronicidad /36

Especificación de síntomas catatónicos /36

Síntomas melancólicos /38

Síntomas atípicos /38

Inicio en el posparto /38

Curso longitudinal /39

Trastorno estacional /39

Ciclos rápidos /39

Resumen /40

Autoevaluación /42

Referencias bibliográficas /44

### **Capítulo 3** Diagnóstico clínico /45

Concepto y cuadros clínicos /45

Depresión /45

Trastorno depresivo mayor /53

Depresiones atípicas /56

Trastorno distímico /58

Trastorno bipolar /60

Episodio maníaco /63

Episodio hipomaníaco /64

Episodios maníacos atípicos /65

Trastorno bipolar I /66

Trastorno bipolar II /67

Cicladores rápidos /69

Trastornos ciclotímicos /72

Trastorno bipolar atípico /74

Trastornos bipolares en niños y adolescentes /74

Trastornos bipolares en la tercera edad /81

Comorbilidad /84

Resumen /85

Autoevaluación /87

Referencias bibliográficas /90

### **Capítulo 4** Diagnóstico diferencial. Evolución y pronóstico /93

Diagnóstico diferencial /93

Evolución y pronóstico de los trastornos afectivos /100

Resumen /103

Autoevaluación /105

Referencias bibliográficas /107

### **Capítulo 5** Estrategias terapéuticas /109

Conducta terapéutica /109

Distribución de las dosis /110

Errores terapéuticos /111

Fármacos antidepresivos /112

Terapia electroconvulsiva /125

Antirrecurrenciales /125

Anticonvulsivantes /132

Benzodiazepinas /135

Bloqueadores del canal de calcio /135

Otros reguladores del humor /135

Tratamiento de la depresión bipolar /139

Tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo /142

Tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco /144
Tratamiento de los estados mixtos y cicladores rápidos /147
Tratamiento de mantenimiento /150
Tratamientos psicológicos /150
Psicoeducación /151
Mejorar el cumplimiento de la medicación /152
Prevención de complicaciones de la enfermedad /154
Resumen /155
Autoevaluación / 157
Referencias bibliográficas /160
<b>Respuestas /165</b>

---

## INTRODUCCIÓN

---

Normalmente el ser humano puede experimentar una gran variedad de expresiones afectivas que van desde el estado de ánimo normal hasta el ánimo elevado o deprimido. Estos trastornos están caracterizados por sensaciones subjetivas de malestar y por una pérdida del sentido de control, las cuales se acompañan, además, de cambios en el nivel de actividad, en las funciones cognitivas, en el lenguaje y en las funciones vegetativas como el sueño, apetito, actividad sexual y otros ritmos biológicos.<sup>1</sup>

En estas dos últimas décadas, gran parte de las investigaciones, relacionadas con los trastornos en el estado afectivo, han estado dirigidas al estudio de su fisiopatología, de lo que ha derivado el interés por conocer el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos y eutimizantes. Estos elementos, unidos al aumento del arsenal terapéutico y las necesidades de desarrollar nuevos psicofármacos, han orientado a entender las bases neuroquímicas, neuroendocrinológicas y electrofisiológicas, que están en algún aspecto relacionadas con estos trastornos.<sup>2</sup>

Los conocimientos actuales sobre este tema se inician tras el descubrimiento e introducción en la clínica de los fármacos antidepresivos. La observación de que estos fármacos aumentan la concentración de noradrenalina (NA), así como la sintomatología depresiva que se produce tras la administración de fármacos depletos, como la reserpina, permitió elaborar la primera hipótesis patogénica de la depresión,<sup>3</sup> según la cual, esta sería debido a una disminución de NA a nivel cerebral y la manía, producto de un aumento de este neurotransmisor. Por otra parte, la hipótesis indolaminérgica proponía, además, que un posible déficit de serotonina cerebral sería el responsable de la sintomatología depresiva.

Estas hipótesis presentaron grandes problemas para su confirmación, por lo que a lo largo del tiempo fueron sustituidas, evolucionando de la hipótesis del déficit del neurotransmisor a la hipótesis basada en la sensibilidad de los neurotransmisores.

Posteriormente surge otra teoría, la cual sustenta que en los trastornos afectivos hay una alteración de la homeostasis que controla los sistemas

de neurotransmisión y, en ese caso, los fármacos antidepresivos actuarían normalizando dicho trastorno. Estas dos hipótesis se consideran complementarias.<sup>4</sup>

Se conoce que los trastornos afectivos son una patología biológicamente heterogénea, por lo que es poco probable que una sola causa pudiera explicar todos los procesos que intervienen en la fisiopatología, lo que a su vez explicaría el porqué trastornos tan diversos como el hipotiroidismo, la enfermedad de Parkinson, la administración de diferentes fármacos, los accidentes vasculares encefálicos y otros, pueden provocar cuadros clínicos afectivos, totalmente indistinguibles de los trastornos afectivos primarios.

Los primeros pasos en la conceptualización de estos trastornos datan de 1854 cuando Falret describió: *la folie circulaire* y Baillanger: *la folie a double forme* significando con eso, que la manía y la depresión eran dos formas de expresión diferente de un único trastorno, mientras que Kraepelin (1856-1926) agrupó estas dos formas de expresión clínica (manía-depresión) en una única entidad, bajo la denominación de psicosis maníaco-depresiva, como una forma especial de estado mixto. A partir de entonces se han descrito numerosas definiciones conceptuales y se ha dejado de hablar de la conocida psicosis maníaco-depresiva para expresarse en la actualidad en los términos de trastornos afectivos bipolares.

Por consiguiente, es necesario identificar los síntomas que caracterizan los diferentes tipos de episodios que tienen lugar en este trastorno, ellos son los episodios de: manía, hipomanía, depresión, estados mixtos y los estados atenuados o ciclotimia e incluye cuatro tipos de trastornos: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado.<sup>5</sup>

## Referencias bibliográficas

1. YAREMA BEZCHLIBNYK L. Trevor Young The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and regulation of gene expression. *Can J Psychiatry*. 2002;47:135-48.
2. KELSOE JR. Arguments for the genetics basis of the bipolar spectrum. *Journal Affect Disord*. 2003;73:183-97.
3. ACKENHEIL M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal of Affective Disorders*. 2001;62:101-11.
4. CLEMENT S. *et al.* Status of bipolar disorder research». Bibliometric study. *British Journal of Psychiatry*. 2003;182:148-52.
5. GOODWIN G. Perspectives for clinical research on bipolar disorders in the new millennium. *Bipolar Disorders*. 2000;2:302-3.

# Capítulo 1

---

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES CAUSALES

---

### Epidemiología

La epidemiología está definida como el estudio de la distribución de una enfermedad en el espacio y tiempo; está relacionada con aquellos factores que influyen en dicha distribución, por tanto, sirve para medir la magnitud de una enfermedad, el patrón de distribución en la población y su agregación a determinados factores de riesgo. Facilita también la identificación de nuevos síndromes, la caracterización detallada de los cuadros clínicos, los estudios de riesgo individual para una determinada enfermedad, mediante la identificación de factores etiológicos, y la realización de estudios sobre la eficacia de los programas preventivos y de los distintos equipos terapéuticos.<sup>1</sup>

Los estudios epidemiológicos sobre los trastornos del humor, han permitido conocer de forma aproximada su distribución, frecuencia, características clínicas, relación con diversos factores y otros aspectos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que los trastornos del humor aparecen usualmente bajo la forma de depresión o euforia que, en su mayoría, son cuadros clínicos iterativos y toman la forma de trastornos afectivos bipolares o cuadros clínicos depresivos unipolares, con una prevalencia elevada y un nivel de gravedad que oscila entre moderado y muy grave.<sup>2</sup> Por otra parte, el riesgo de suicidio es muy elevado, ocasionando un mayor impacto sobre la mortalidad prematura.

Las tasas de prevalencia de la depresión varían en función de parámetros muy diversos, ya sea basado en las técnicas de recogida de los datos, tipo de población estudiada y esquema nosológico con el cual se identifican los distintos investigadores (los que pueden o no incluir, las depresiones neuróticas, las involutivas y los procesos reactivos).

Las depresiones se encuentran entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes que presentan los adultos. La expectativa de por vida de desarrollar un trastorno afectivo de cualquier tipo es de alrededor de 20 y 10 % para las mujeres y hombres respectivamente. Si se incluyen depresiones de todo tipo,

las tasas de expectativas aumentan notablemente, alcanzando hasta 30 %. Si se limita la atención al trastorno afectivo bipolar, entonces las expectativas son de 1 % para ambos sexos.<sup>3</sup>

Según el programa epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Mental en EE.UU., la tasa de prevalencia de 6 meses de episodio depresivo mayor, es de 3 %, alcanza 2,5 % para la depresión mayor unipolar y 0,5 % para la enfermedad bipolar (bipolar I).

En cuanto a la prevalencia de *toda la vida* es de 5,8 % para el episodio depresivo mayor y de 0,8 % para el trastorno bipolar, elevándose a 1,2 % cuando se incluyen los pacientes bipolares II.<sup>4</sup>

Uno de los hallazgos más constantes en los estudios epidemiológicos sobre la depresión, es el de su mayor frecuencia en el sexo femenino, lo que pudiera estar dado por diferentes mecanismos: transmisión genética; fisiología endocrina y desventajas psicológicas del papel femenino en la sociedad.

Los datos procedentes de los estudios genéticos son insuficientes, se han desarrollado numerosas hipótesis, pero no se ha logrado obtener conclusiones definitivas sobre la transmisión de un factor genético de depresión.

Por otro lado, la evidencia disponible en cuanto a aspectos endocrinológicos no es suficiente para justificar este hecho. Así, la tensión menstrual no parece ejercer un papel genético importante en la depresión clínica, las sospechas de que el período posparto induce a la depresión, no está suficientemente demostrada, ya que en la experiencia clínica se hace evidente que mientras los estados subclínicos son muy frecuentes, las depresiones francas del puerperio constituyen un porcentaje irrelevante y, finalmente, la menopausia, en contra de las opiniones de muchos investigadores, no tiene efecto depresivógeno, según López de Lerna en España y Winokur en los EE.UU.<sup>5</sup>

Otras evidencias señalan que los factores sociales incrementan la vulnerabilidad de la mujer para la depresión, así se invocan: las exigencias de realizar actividades frustrantes, la ausencia de fuentes alternativas de gratificación, la sobrecarga del hogar y el llamado “desarrollo histórico” de la mujer en que los factores sociales femeninos se identifican como copias (de hija a madre, de madre a abuela, etc.) del estilo de vida. Mientras que el hombre en expresión de su propio machismo no se permite aceptar *el estoy triste* y enmascara sus síntomas con la irritabilidad, inconformidad o el alcoholismo.<sup>6</sup>

En relación con la edad, el trastorno bipolar tiene un inicio temprano, desde el final de la adolescencia o antes de los 30 años. En las depresiones unipolares, las mujeres alcanzan una incidencia máxima entre los 35 y 40 años, mientras que en los hombres aparece después de los 55 años.

En cuanto a los antecedentes, los familiares en primer grado de las personas depresivas muestran un riesgo de 20 % para los trastornos afectivos, mientras que en el caso de los pacientes bipolares muestran un riesgo de hasta 25 %.

Entre 50 y 60 % de los pacientes en remisión de una depresión unipolar o bipolar tienen otros episodios, pues estos tienden a reproducirse entre los 3 y los 9 años.<sup>7</sup>

Se estima que los problemas de salud mental en todo el mundo ocasionan 8,1 % de la carga global de morbilidad (medidos en años de vida y ajustados en función de la discapacidad perdida), cifra que supera la provocada por la tuberculosis, el cáncer o las enfermedades cardiovasculares,<sup>8</sup> como se refleja en la tabla 1.1.

**Tabla 1.1.** Porcentaje de la carga global de morbilidad de los problemas de salud mental

Problemas de salud mental	Porcentaje
Trastornos depresivos	17,3
Lesiones autoinflingidas	15,9
Enfermedad de Alzheimer	12,7
Dependencia alcohólica	12,1
Epilepsia	9,3
Psicosis	6,8
Farmacodependencia	4,8
Estrés postraumático	4,7

Fuente: *Libro del Año, Psiquiatría*. López-Ibor. Ed. Schering/1995.

Un nuevo elemento se ha hecho evidente a partir de los estudios epidemiológicos de los últimos años, donde se plantea un crecimiento en la incidencia de los casos de trastornos bipolares. Se trata de un incremento real de casos, por razones genotípicas y fenotípicas, y un incremento aparente, debido a cambios en los sistemas diagnósticos.<sup>9</sup>

Según Vieta Pascual, en su libro *Abordaje actual de los trastornos bipolares* se trata de un fenómeno que admite estas tres posibles explicaciones, el primero de ellos, dado por la llamada anticipación genética, que consiste en la aparición de enfermedades hereditarias con creciente precocidad en cada generación, lo cual explicaría, además, el aumento de gravedad de la enfermedad en los descendientes de pacientes bipolares. En segundo lugar, se toman en cuenta las denominadas *manías farmacógenas* a partir del uso generalizado de los fármacos antidepresivos y, por último, el hecho de que se hayan elaborado criterios diagnósticos más específicos para el trastorno bipolar, lo que ha permitido precisar que otros pacientes que antiguamente pudieron ser clasificados como esquizofrénicos, ya no integran esta categoría y pasan a incrementar las filas de los bipolares.<sup>10</sup>



## Factores causales

Se han realizado numerosos intentos para identificar las causas que originan estos trastornos, se habla así de causas biológicas y causas psicosociales, pero no se ha logrado su identificación precisa, dada la heterogeneidad de factores presentes en los pacientes estudiados y la probabilidad de que estos interactúen entre sí.

Para gran parte de los investigadores los sucesos vitales y los factores estresantes ambientales desempeñan un papel relativo en el inicio y duración de la depresión, para otros esta influencia ocurre, en la mayoría de los casos solo en los primeros episodios.<sup>11</sup>

Por otro lado, existen ciertos tipos de personalidad que presentan mayor riesgo para la depresión, como las personalidades pasivo dependientes, las obsesivo compulsivas y las histéricas, a diferencia de las antisociales, las paranoides y otras que utilizan la proyección como mecanismos de defensa.

Otros elementos causales, a los que se hace referencia, son las alteraciones biológicas, las manifestaciones genéticas y los trastornos endocrinos. Las alteraciones biológicas están relacionadas con anormalidades observadas en los metabolitos de las aminas biógenas en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo.<sup>12</sup>

Los estudios genéticos señalan que existen factores muy significativos en el desarrollo de los trastornos del estado de ánimo relacionados con mecanismos de transmisión muy complejos.

## Factores biológicos

Existe un sinnúmero de datos procedentes de investigaciones sobre las bases neuroquímicas de los trastornos afectivos que surgen, sobre todo, a partir de las hipótesis que asocian un trastorno en la disponibilidad de las bioaminas<sup>13</sup> que actúan como neurotransmisores a nivel de sus receptores, en particular NA, dopamina (DA) y 5 hidroxitriptamina (5 HT).

Los elementos que plantean una posible transmisión genética, la periodicidad del trastorno como mecanismo significativo de las características clínicas, la aparente falta de asociación con eventos ambientales que en la mayor parte de los casos es evidente y la asociación con ciertos trastornos orgánicos, apoyan la idea de la existencia de un componente interno *endógeno* y de origen puramente biológico<sup>14</sup> formando parte del motivo, que explica el interés en la orientación neuroquímica, en la investigación de las bases biológicas de la depresión.

La fenomenología maníaco-depresiva supone un exceso o un déficit de las bioaminas, dicho esto de manera muy simple, por lo que se plantea que la neuroquímica esencial ha de mostrar un supuesto incremento o déficit funcional.

La aparición de los primeros fármacos antidepresivos constituyó el argumento inicial en la articulación de las teorías monoaminérgicas. El desarrollo de la psicofarmacología ha aportado datos que han favorecido, desde el punto de vista teórico, la investigación neuroquímica.<sup>15</sup>

Tanto los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como los antidepresivos tricíclicos (ADT) demostraron, que mediante diferentes mecanismos de producción, ocasionan un aumento en las monoaminas útiles a nivel de la transmisión sináptica. Los IMAO disminuyendo su degradación y los tricíclicos impidiendo la recaptación por parte de la terminal sináptica, de las monoaminas liberadas.

Por otra parte, el electroshock, considerado el más eficaz y seguro tratamiento biológico de la depresión, estimula las monoaminas cerebrales, especialmente las catecolaminas, por mecanismos no bien precisados aún.<sup>16</sup>

Otro argumento facilitado por la farmacología, consiste en el hecho de que la reserpina, que favorece la liberación de monoaminas a nivel central, la depleta en sus depósitos, facilitando la aparición de trastornos depresivos en los hipertensos, los cuales la toman habitualmente.

Las aminas sobre las que se enfoca básicamente la atención son, entre las catecolaminas: NA y DA, y entre las indolaminas, la serotonina. La implicación de la NA en las recaídas parece clara a partir del hecho de que los ADT pueden precipitar episodios maníacos, e incluso ciclación rápida, por mediación de su efecto inhibitor de la recaptación de NA.<sup>17</sup>

En cuanto a la implicación de la actividad dopaminérgica en la enfermedad bipolar, esta constituye una hipótesis en la patogenia de las recaídas y los cambios de fases que caracterizan esta entidad. En relación con esto se señalan las altas concentraciones de ácido homovanílico (metabolito de la DA) encontrado en el líquido cefalorraquídeo de pacientes maníacos, el viraje hacia la manía, precedido de un aumento de los valores de DA en orina y cómo los fármacos antidopaminérgicos son capaces de mejorar los síntomas maníacos. En ese sentido Cookson y colaboradores lograron demostrar la actividad antimaniaca general del pimozide,<sup>18</sup> fármaco que ejerce una acción de inhibición selectiva de los receptores dopaminérgicos.

Esta acción está relacionada con la presencia de grupos de neuronas denominadas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas, cuya distribución en el sistema nervioso central (SNC) es bien conocida; así se encuentran núcleos de células nerviosas noradrenérgicas en el bulbo, protuberancia, mesencéfalo y diencéfalo, con proyecciones descendentes hacia la médula espinal y otras hacia el hipotálamo, a lo largo del sistema reticular activador ascendente, el sistema límbico y a través del tracto ventral hacia la localización de los llamados *núcleos del placer*.<sup>19</sup>

Las vías dopaminérgicas más conocidas tienen tres subsistemas: el nigro-estriado, el mesolímbico-mesocortical y el túbulo-infundibular<sup>20</sup> mediante de los cuales regula diversos factores neuroendocrinos hipotalámicos.

Las neuronas serotoninérgicas se localizan a nivel de los núcleos del rafe, que se encuentran en el tronco cerebral, probándose experimentalmente su implicación en los ciclos sueño-vigilia.

El lugar destacado que en la neurobiología ocupan la NA, DA y 5 HT se debe a que los recursos técnicos disponibles han permitido su estudio y localización en el cerebro y se ha podido establecer su relación con diversos comportamientos a nivel experimental. Se calcula que el total de sinapsis activadas por catecolaminas e indolaminas, alcanzan solo 5 % del total de las existentes en el SNC, pues existen otros sistemas de neurotransmisión<sup>21</sup> [acetilcolina, ácido gamma aminobutírico (GABA), sistemas peptidérgicos etc.], que van siendo cada vez mejor conocidos.

La primera teoría sobre la etiología biológica de la depresión, plantea la existencia de un déficit de neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente NA y serotonina. De esta forma aquellos fármacos que reducen la cantidad de estos neurotransmisores pueden inducir depresión.

Las neuronas noradrenérgicas utilizan como neurotransmisor a la NA, comenzando este proceso con el aminoácido tirosina sobre el cual intervienen diferentes enzimas; la tiroxina-hidroxilasa (TOH) lo convierte en DOPA, la enzima DOPA-descarboxilasa (DDC) convierte la DOPA en DA y la dopamina beta-hidroxilasa convierte la DA en NA, la cual es almacenada en paquetes sinápticos denominados vesículas, hasta ser liberada por un impulso nervioso.<sup>22</sup>

Dos enzimas destructoras principales actúan sobre la NA para transformarla en metabolitos inactivos, la monoaminoxidasa (MAO) que se localiza en las mitocondrias de la neurona presináptica y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la cual está ampliamente localizada fuera del terminal nervioso presináptico. También puede ponerse fin a la acción de la NA por medio de una bomba de transporte llamada *transportador de la NA* que impide que esta actúe en la sinapsis, pero sin destruirla,<sup>23</sup> solo es inactivada y almacenada, con posibilidad de ser nuevamente utilizada tras un posterior impulso nervioso.

Las neuronas dopaminérgicas utilizan el neurotransmisor DA, el cual es sintetizado mediante dos de las tres enzimas que intervienen en la síntesis de la NA, pero carecen de la tercera enzima, la DA beta-hidroxilasa, no pudiendo convertir la DA en NA, por lo que esta es almacenada y usada para la neurotransmisión.<sup>24</sup>

Estas neuronas tienen un transportador presináptico que funciona igual al transportador de NA, y por otro lado las enzimas que la degradan (MAO y COMT) son las mismas que degradan a la NA. También regulan la neurotransmisión dopaminérgica los receptores de DA, de ellos el más

ampliamente investigado es el receptor D2, que es estimulado por los agonistas dopaminérgicos para tratar la enfermedad de Parkinson y es bloqueado por los neurolépticos (antagonistas dopaminérgicos) para el tratamiento de la esquizofrenia.<sup>25</sup>

En las neuronas serotoninérgicas, el aminoácido triptófano es transportado desde el plasma hasta dentro del cerebro para servir como precursor de serotonina (5HT), bajo la acción de las enzimas triptofano-hidroxilasa primero y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos después. La 5HT también es destruida por la MAO y posee una bomba presináptica de transporte selectiva para la serotonina, denominada *transportador serotoninérgico*, similar al transportador noradrenérgico y al transportador dopaminérgico.

Cuando los ADT bloquean el transportador de NA, aumentan su disponibilidad en la sinapsis, ya que la bomba aspiradora no puede seguir barriéndola fuera de la sinapsis. De igual manera sucede cuando estos antidepresivos bloquean la bomba de DA o la bomba de 5HT, aumentando por eso la disponibilidad sináptica de DA o de 5HT respectivamente. Cuando los IMAO bloquean la destrucción de NA, DA o 5HT, aumentan los niveles de estos neurotransmisores.<sup>26</sup>

Existe un grupo importante de enzimas que también están involucradas en múltiples aspectos de la neurotransmisión química, las que a su vez son un blanco potencial para fármacos que actúan como inhibidores de enzimas.

Las enzimas más importantes en el proceso de la neurotransmisión son aquellas que fabrican y destruyen a los neurotransmisores. De este modo los precursores son transportados al interior de la neurona, con la ayuda de la bomba transportadora, asistida por enzimas y convertidos en neurotransmisores por una serie de enzimas sintetizadores de neurotransmisores. Cuando la síntesis del neurotransmisor se ha completado, este se almacena en vesículas, donde se mantiene hasta ser liberada por un impulso nervioso. En la vesícula el neurotransmisor está protegido de enzimas capaces de descomponerlo, pero una vez liberado, está libre no solo para difundir hasta sus receptores y realizar sus acciones sinápticas, sino también para llegar a las enzimas capaces de destruirlo o a la bomba de recaptación.<sup>27</sup>

La comprensión de los fundamentos de cómo los receptores y enzimas afectan a la neurotransmisión no debe subestimarse, ya que gran parte de la farmacología contemporánea está basada en la premisa de que la mayoría de los fármacos, así como muchas de las enfermedades que afectan al SNC, lo hacen a nivel de la sinapsis y en el proceso de la neurotransmisión química.

**Trastornos neuroendocrinológicos.** Desde hace más de 3 décadas los investigadores comienzan a poner de manifiesto la existencia de alteraciones hormonales en los trastornos depresivos; este interés surge al considerar las estrechas relaciones que existen entre los trastornos hormonales y los trastornos en la conducta.

Estas alteraciones se hacen evidentes mediante los frecuentes episodios melancólicos que acompañan a diversas enfermedades endocrinas,<sup>28</sup> como la enfermedad de Addison, el hipotiroidismo, el hiperparatiroidismo; los estados paranoides depresivos del hiperadrenalismo (enfermedad de Cushing), la hiperactividad y euforia del hipertiroidismo, la depresión asociada a la terapéutica exógena con estrógenos, así como las posibles acciones terapéuticas antidepresivas de distintas hormonas, como la tiroxina.

También se ha sospechado esta implicación por los múltiples síntomas somáticos observados en las depresiones endógenas, donde figuran la pérdida del apetito y de peso, insomnio, disminución del deseo sexual, disfunción gastrointestinal y las variaciones diurnas del estado de ánimo.

Los estudios realizados ponen en evidencia alteraciones en los ejes neuroendocrinos, algunos de los cuales serían consecuencia de la disfunción monoaminérgica límbico-hipotalámica.<sup>29</sup>

Partiendo de estas bases, los estudios se han ido orientando a la detección de patrones específicos de alteraciones endocrinas en grupos de enfermos deprimidos, apoyados, a su vez, por diferentes hechos como:

1. Mejor conocimiento de los sistemas de regulación y control hipotalámico de la secreción hipofisaria mediante factores liberadores o inhibidores de naturaleza peptídica.
2. Verificación de que estos péptidos hipotalámicos poseen acciones no endocrinas sobre el SNC, que tienen relación con los mecanismos de transmisión sináptica y, en algunos casos, producen francas modificaciones en la conducta.
3. Los sistemas monoaminérgicos que habitualmente se implican en la patogenia de las depresiones tienen también un papel importante en la regulación de la actividad neuroendocrina del hipotálamo.

**Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.** El incremento de la actividad de este eje neuroendocrino se presenta a nivel hipotalámico con la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), a nivel hipofisario con la corticotrofina (ACTH) y a nivel corticoadrenal con el cortisol.

La alteración neuroendocrina más ampliamente estudiada y de mayor popularidad es el *test* de supresión de la dexametazona (DST), que constituye el método neuroendocrino de mayor interés en la actualidad<sup>30</sup> en el campo de la psiquiatría, ya que significa la primera prueba de laboratorio con capacidad de marcador biológico y es considerado un marcador de estado de la depresión (*state marker*).

Las hipercortisolemias que se detectan en depresiones endógenas alcanzan, en muchos casos, valores similares a los de la enfermedad de Cushing, que por su parte cursa con una alta incidencia de trastornos depresivos.

En general, los estudios realizados en grupos de enfermos deprimidos han permitido detectar en ellos, tasas de cortisol y sus metabolitos, consistentemente

elevadas en plasma y orina,<sup>31</sup> pudiéndose descartar que la causa de ello, no está dada en el papel de las medicaciones asociadas, ni de la sobrecarga emocional concomitante a la hospitalización, o al propio cuadro psicopatológico, según los elementos siguientes:

- Se ha demostrado su persistencia durante el sueño.
- Ocurre en pacientes depresivos apáticos e inhibidos, cuya sintomatología no despierta la activación emocional.
- No se corrige con medicación ansiolítico-sedante.
- Es más intensa en las últimas horas de la tarde y menor por la mañana, al contrario del patrón de alteración diurna de la sintomatología melancólica.
- No guarda relación con el día de la hospitalización.
- No aparece en los pacientes afectos de reacciones depresivas, que están, en ocasiones, bajo un considerable estrés psicológico.
- No ha podido ser reproducida mediante la exposición a situaciones poderosamente ansiógenas.

**Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.** Las relaciones entre trastornos depresivos y disfunción tiroidea pueden plantearse desde distintos aspectos; así es conocida la asociación frecuente entre hipotiroidismo y depresión y las alteraciones en el estado de ánimo que sufren los enfermos con hiperfunción tiroidea. Por tanto, los trastornos tiroideos se han asociado, muy frecuentemente, con los síntomas afectivos, describiéndose problemas en la regulación de este eje, en los pacientes que presentan trastornos del ánimo.

En algunos estudios se ha detectado que en 10 % de estos pacientes, en particular, en los trastornos bipolares I, se han detectado anticuerpos antitiroideos<sup>32</sup> aunque no se ha podido determinar si estos están en realidad asociados fisiopatológicamente con la depresión.

Referido a los datos de disfunción tiroidea entre los enfermos deprimidos, los parámetros clásicos (reflexometría aquilea, tasas de PBI, T3-T4 y TSH) no han mostrado alteraciones respecto a grupos de control.

Existe abundante información obtenida a partir de los estudios de estimulación hipofisaria con el factor liberador de la tireotropina (TRH). Este tripéptido hipotalámico actúa a través del sistema porta sobre la hipófisis anterior, liberando tireotropina (TSH), prolactina (PRL) y en ciertos casos hormona del crecimiento (GH).

El TRH posee una serie de efectos variados sobre la conducta animal y humana, por completo independiente de su función endocrina. Se le ha señalado una acción neuromoduladora y, aunque esta aún no está bien esclarecida, se plantea que tiene una influencia reguladora de los neurotransmisores monoaminérgicos.

El *test* de TRH es un procedimiento endocrinológico estándar utilizado primariamente en el diagnóstico de las enfermedades tiroideas, aproximadamente

25 % de los pacientes depresivos eutiroides presentan una respuesta disminuida de la hormona pituitaria TSH<sup>33</sup> tras una infusión de TRH.

Aunque los resultados de este *test* no se afectan con la utilización de los medicamentos antidepresivos, sí es necesario vigilar el empleo de otros fármacos que pueden producir falsos positivos, como la carbamazepina y la L-dopa; o falsos negativos ocasionados con el uso de sulpiride, cimetidina, litio, clorpromacina y haloperidol.

El significado funcional de esta alteración no está aún bien aclarado en cuanto a su especificidad, ya que también se encuentran, frecuentemente, repuestas anormales en los cuadros maníacos, en el alcoholismo, en trastornos de personalidad y en pacientes con dolores crónicos.

En fin, no se ha podido demostrar una clara relación entre este hallazgo y el perfil sintomatológico del síndrome depresivo, ocasionando esto actitudes contradictorias en diferentes investigadores. Para Takahashi sí parece existir una relación entre el curso crónico y la respuesta insuficiente de TSH; para Kjellman existe una asociación negativa, significativa, entre el delta máximo de TSH y una historia de conducta suicida, y para Abou-Saleh y Coppén esta respuesta es anormal en el subtipo endógeno.<sup>34</sup>

Por lo general se acepta la estrecha relación de la anormalidad de la respuesta del *test* y de la depresión unipolar, mientras que las depresiones bipolares tienden a presentar respuestas excesivas de TSH; para Ballenger este es un aspecto de gran interés práctico para la identificación de falsos unipolares antes de que inicien el desarrollo de episodios maníacos.

La posibilidad de indudable interés clínico, de que el *test* TRH pueda identificar un grupo de pacientes que respondan mejor a los tratamientos biológicos o, incluso preferentemente, a ciertos medicamentos antidepresivos, es todavía motivo de discusión, aunque algunos autores refieren que una respuesta anormal a la prueba es signo de buen augurio al tratamiento con tricíclicos.

El hallazgo más importante respecto al curso de enfermedad lo fue la asociación de hipotiroidismo subclínico a la ciclación rápida.<sup>35</sup> En relación con ello el empleo de tiroxina a dosis altas, ha dado un resultado eficaz en el tratamiento de algunos casos de trastorno bipolar con ciclación rápida, que no respondían a los tratamientos convencionales.

## **Factores genéticos**

Las investigaciones genéticas comprenden las modalidades siguientes: estudios familiares, estudios en gemelos, estudios de adopción y estudios de ligazón genética.

Los avances de la genética molecular permiten ampliar el número de marcadores biológicos. Para ello han utilizado las técnicas de clonación genética y las llamadas *enzimas de restricción* que permite crear marcadores muy



específicos,<sup>36</sup> lo cual supone un marcado progreso sobre los clásicos marcadores bioquímicos, fisiológicos o clínicos que hasta ahora se han utilizado.

En cuanto a otros elementos de la genética del trastorno bipolar, los estudios familiares, sin lugar a dudas, son los que han concentrado un mayor número de trabajos,<sup>37</sup> cuyos aportes parecen apoyar el papel de la herencia al demostrar que la probabilidad de enfermar entre los familiares de primer grado de los pacientes con psicosis afectivas, es superior a la morbilidad encontrada en la población general.

En estos estudios puede precisarse que el riesgo para dicho trastorno aumenta en relación con el número de genes compartidos con una persona afectada por la enfermedad, pero que en términos genéticos y dado los riesgos diferenciales encontrados, presentan también un cierto solapamiento con otros trastornos afectivos severos. Estos datos hacen reflexionar sobre el significado del riesgo genético detectado en las familias y su especificidad.

La introducción de la distinción bipolar-unipolar ha permitido una mayor precisión y el logro de perfiles hereditarios diferenciales en los estudios genéticos. Así, en las investigaciones realizadas con grupos familiares, hallaron que, en los pacientes bipolares, sus familiares tienen un riesgo significativamente más alto de enfermedad bipolar; a su vez, que en los pacientes unipolares tienen más riesgo de contraer una enfermedad unipolar; planteándose, además, que los factores genéticos, no solo participan de manera esencial en la patogenia de la enfermedad, sino también en su expresión clínica y en su curso.<sup>38</sup>

Otro hallazgo en los estudios familiares es el predominio del sexo femenino, en la prevalencia de los trastornos afectivos primarios, encontrándose un mayor riesgo de enfermar, en las madres que en los padres de los familiares bipolares. También es más alta la morbilidad entre las hermanas de los familiares bipolares femeninos, en relación con sus hermanos.

El método gemelar constituye un medio privilegiado para valorar la importancia de la herencia, en la génesis de la psicosis de la afectividad, teniendo en cuenta que los gemelos monocigóticos comparten el mismo genotipo,<sup>39</sup> mientras que los dicigóticos se comportan como simples familiares de primer grado, aunque con una mayor y más homogénea influencia ambiental.

Estos estudios con gemelos han demostrado que la concordancia en el trastorno bipolar I, entre los gemelos homocigóticos fluctúa entre 70 y 80 % mientras que para los gemelos dicigóticos oscila entre 5 y 25 %. En el trastorno depresivo mayor, la concordancia entre los homocigóticos es aproximadamente de 50 % y entre 10 y 25 % en los dicigóticos.<sup>40</sup>

Otra estrategia se basa en el análisis comparativo de la frecuencia de los trastornos afectivos, entre los padres adoptivos y los padres biológicos, de los pacientes con trastornos afectivos. Estos estudios muestran que la frecuencia total de tales trastornos (bipolares, unipolares y esquizoafectivos) es mayor entre los padres biológicos que entre los padres adoptivos, lo que constituye



un argumento que se deben tener en cuenta en la etiología genética de estos trastornos.

A pesar de la cantidad de estudios realizados en el campo de la herencia, el mecanismo de transmisión genética que acontece en las psicosis afectiva, no está definitivamente bien establecido.

El estudio directo de los rasgos ligados a X, como la ceguera cromática y el grupo sanguíneo Xg, sugieren que el trastorno afectivo bipolar se transmite por un gen dominante ligado a X.<sup>41</sup> La mayor prevalencia de estos trastornos en el sexo femenino hace plantear que la transmisión dominante no es autosómica, sino ligada al sexo; esta hipótesis se apoya en las investigaciones realizadas, mediante la técnica de los marcadores genéticos del cromosoma X.

Los estudios en los que un marcador cromosómico demuestre ligazón con la enfermedad, está restringido a un subgrupo de familias. En este contexto se ha estudiado también el cromosoma 11, realizándose una detallada investigación sobre una familia de maníaco-depresivos, que forman parte de la comunidad Amish en EE.UU.<sup>42</sup> lo que ha contribuido a una mayor pureza genética. El resultado muestra la identificación de un marcador genético, situado en el brazo corto de dicho cromosoma.

Por otra parte se ha propuesto la existencia de varios genes implicados en el mecanismo de transmisión genética, refiriéndose, estos investigadores, a la existencia de dos grupos genéticamente distintos en las depresiones bipolares: uno que respondería a la transmisión monogénica y el otro que respondería a la transmisión poligénica.

Según la hipótesis poligénica, el riesgo de morbilidad familiar que se pudiera esperar en el grupo de pacientes de comienzo tardío, sería menor que en los de iniciación más temprana, por lo que se plantea que los factores genéticos tienen menor importancia en los grupos de deprimidos de comienzo tardío, en relación con las depresiones de comienzo precoz.<sup>43</sup>

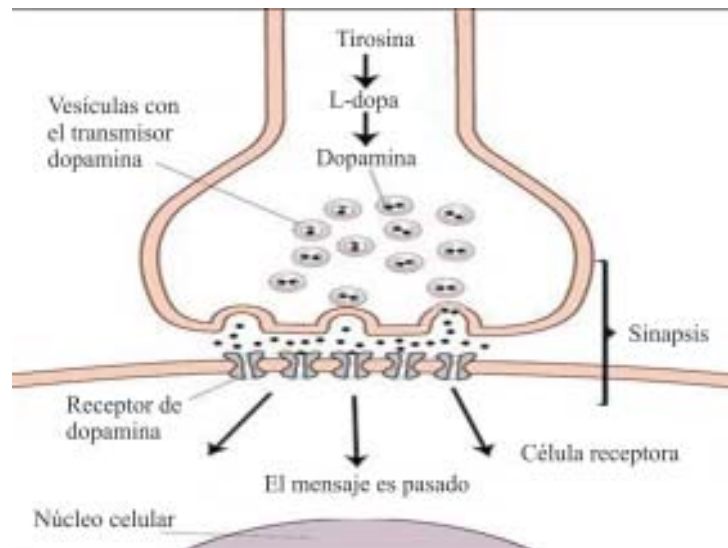
Partiendo de estas observaciones, existen diferentes formas de expresión, tales como el grupo clásico de inicio precoz (edad media de inicio de 25 años) y el grupo de inicio tardío (edad media de 39 años).

De esta forma el trastorno afectivo bipolar parece estar bajo diferentes controles genéticos en estos pacientes, por lo que pueden:

- Presentarse como una enfermedad genéticamente controlada, ligada a X.
- Comportarse como si la enfermedad se transmitiese en una pauta de herencia autosómica dominante con expresividad variable.
- Manifestarse como si no estuviera controlada genéticamente.

Un nuevo fenómeno se ha identificado en los últimos tiempos, considerado de gran interés para el desarrollo del trastorno bipolar; se trata del proceso de la anticipación genética, aspecto que pudiera explicar el descenso de la edad de inicio de aparición de la enfermedad y el aumento de la gravedad de sus manifestaciones clínicas, observadas a través de las diferentes generaciones.<sup>44</sup>

Además de los factores genéticos de la transmisión, otros factores biológicos pueden ser significativos en la etiología y patogenia de los trastornos afectivos, estos incluyen los estudios neurofisiológicos, morfológicos y los trastornos neuroendocrinológicos (Fig. 1.1).



**Fig. 1.1.** Ciclo sinapsis de la dopamina.

Fuente: <http://www.psicomag.com/neurobiologia/los%20neurotransmisores%20en%20general.php>

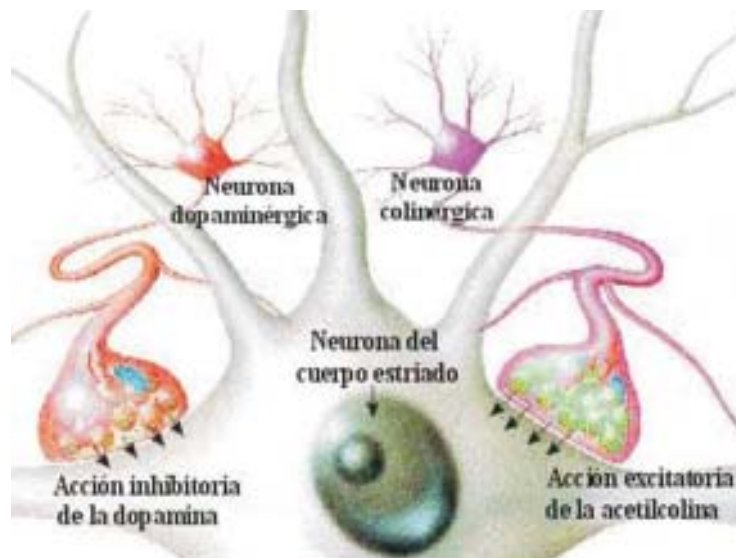
Durante la actividad neuronal, la DA es liberada de sus vesículas de almacenamiento. La cantidad almacenada y liberada depende de la capacidad disponible almacenada, de la proporción en que las vesículas son descargadas y recargadas y de la proporción en que nuevas vesículas son formadas.

## Neurotransmisión química

Es necesario tener un conocimiento profundo de principios de la neurotransmisión química, para entender el impacto en el SNC e interpretar las consecuencias conductuales de los psicofármacos. La neurotransmisión química ocurre en las sinapsis, puntos de unión especializados en el cual conectan dos neuronas,<sup>45</sup> las que están organizadas de tal forma que pueden enviar información sináptica hacia otras neuronas o recibirla.

Las enzimas, los receptores y otros materiales químicos son enviados allí desde el núcleo, siendo transportados a lo largo del axón hasta su porción terminal, las sustancias neurotransmisoras se mantienen almacenadas en la neurona presináptica en vesículas, listas para ser disparadas.

Las neuronas envían impulsos eléctricos de una célula a otra a través de los axones, por lo que este impulso eléctrico de la primera neurona se convierte en una señal química en la sinapsis al lanzar el mensajero químico o neurotransmisor a los receptores de la segunda neurona. Este proceso ocurre en una sola dirección, desde la porción terminal del axón presináptico a uno cualquiera de una segunda neurona postsináptica (Fig. 1.2).



**Fig. 1.2.** Equilibrio dopamina/acetilcolina.

Fuente: <http://www.psicomag.com/neurobiologia/los%20neurotransmisores%20en%20general.php>

Desde el núcleo caudado y el putamen, existe una vía hacia la sustancia negra que segrega el neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma aminobutírico). A su vez, una serie de fibras originada en la sustancia negra envía axones al caudado y al putamen, segregando un neurotransmisor inhibitorio en sus terminaciones, la DA.

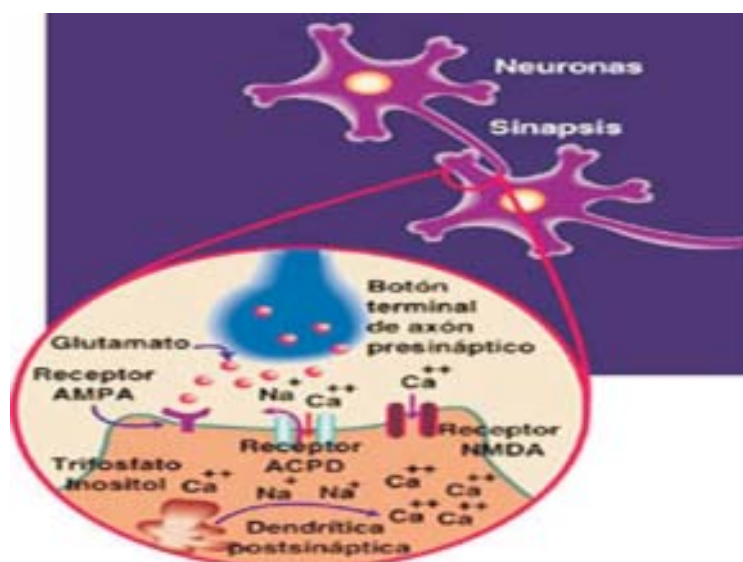
El mensajero químico enviado puede propagarse por difusión a otros lugares alejados de la sinapsis, de esa forma la neurotransmisión puede ocurrir en cualquier receptor compatible dentro del radio de difusión del neurotransmisor.<sup>46</sup>

Algunas señales del neurotransmisor son muy breves, ya que solo duran unos milisegundos, como ocurre con el glutamato, que se caracteriza porque estimula a casi todas las neuronas; y el GABA que es un mensajero que las inhibe a todas; sin embargo, las señales de otros neurotransmisores pueden ser más largas, durando muchos milisegundos, e incluso hasta varios segundos,

estos neurotransmisores son llamados neuromoduladores, pues pueden durar lo suficiente para modular una neurotransmisión ulterior producida por otro neurotransmisor, son ejemplo de ello la NA, serotonina y varios neuropéptidos.

Por tanto, una señal neuromoduladora de acción larga puede determinar el tono de una neurona e influirla, no solamente por su acción primaria propia, sino también por la acción modificadora sobre la neurotransmisión de un segundo mensajero químico<sup>47</sup> enviado antes de que la primera señal se haya desvanecido.

Una vez que el neurotransmisor se ha disparado desde la neurona presináptica y atraviesa la sinapsis buscando e impactando los lugares diana de los receptores se inicia un proceso que reconvierte el mensaje químico en un impulso eléctrico en la segunda neurona, desencadenando, además, numerosas consecuencias bioquímicas (Fig. 1.3).



**Fig. 1.3.** Ciclo sinapsis de la serotonina.

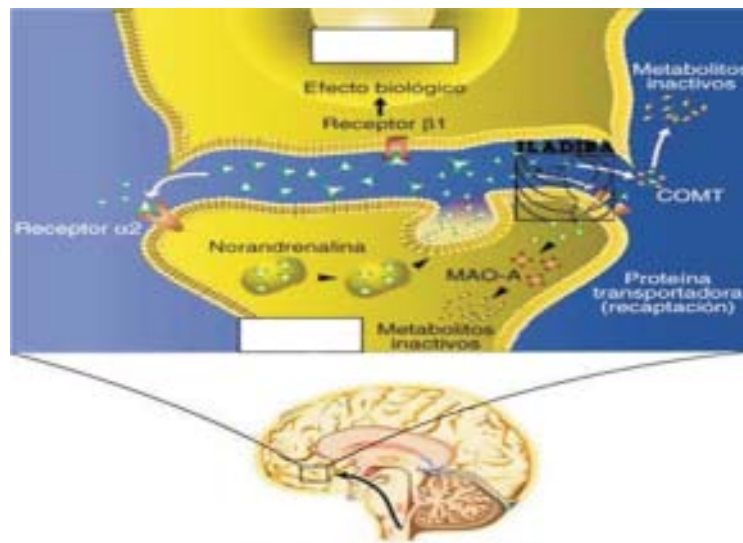
Fuente: <http://www.hsd.es/es/servicios/farmacia/psicosesion2001/psico2001.htm>

La clásica terapéutica antipsicótica se basa en el bloqueo dopaminérgico (D2) logrado con los neurolepticos tradicionales, con evidente acción sobre los síntomas positivos, pero escasa o nula sobre los negativos.

El *segundo mensajero* es un producto químico intracelular creado por el primer mensajero neurotransmisor, como ejemplo están el adenosín-monofostato (AMP) y el fosfatidilinositol (PI). La señal intracelular de este segundo mensajero actúa sobre la segunda neurona ocasionando que cambie sus flujos iónicos, que propague o interrumpa los impulsos eléctricos neuronales, que fosforile las proteínas intracelulares o que ponga en marcha otros muchos procesos.

Es conocido que los fármacos que actúan en el SNC afectan a casi todos los componentes concebidos de este proceso de neurotransmisión química, de igual manera que las enfermedades mentales y neurológicas afectan esos mismos aspectos de la neurotransmisión.<sup>48</sup>

Algunos de los neurotransmisores que existen de forma natural pueden ser similares a los fármacos actualmente empleados, dado que estos fármacos muchas veces imitan al neurotransmisor natural del cerebro (Fig.1.4).



**Fig. 1.2.** Ciclo sinapsis de la noradrenalina.

Fuente: <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/programneuro.htm>

Los circuitos noradrenérgicos nacen en el *locus coeruleus* y terminan en diferentes estructuras cerebrales. Desde el punto de vista molecular, se reconocen varios receptores presinápticos y postsinápticos, así como mecanismos de recaptación activa y metabolismo enzimático. Los sistemas serotoninérgicos originados en el núcleo dorsal del raquí presentan una organización similar.

En la literatura se señala, que con frecuencia se han descubierto los fármacos, antes de que hubiese sido identificado el neurotransmisor natural, así por ejemplo, la morfina fue conocida antes del descubrimiento de la beta-endorfina, el diazepam antes del descubrimiento de los receptores de las benzodiazepinas y la amitriptilina antes del descubrimiento del transportador de la serotonina.<sup>49</sup> Esto enfatiza el hecho ya mencionado, de que la mayoría de los fármacos que actúan en el SNC, lo hacen sobre el proceso de la neurotransmisión.

Por otra parte, se le da mucha importancia a la interacción selectiva entre el neurotransmisor y su receptor, ya que esta es la manera en que la información

es codificada y decodificada, tanto por los neurotransmisores como, por los fármacos que imitan a los neurotransmisores, e incluso la mayoría de los agentes psicofarmacológicos que actúan en dichos sitios sobre los diversos receptores.

Por tanto, para que la neurotransmisión ocurra deben participar todo un grupo de elementos donde el neurotransmisor ocupa una posición clave, pero depende, además, de otros elementos moleculares, como son los iones y sus canales iónicos, las enzimas, los sistemas de transporte, las bombas de transporte activo y los segundos mensajeros.

Normalmente las membranas conservan constante el medio ambiente interno de la célula, actuando como una barrera, evitando la invasión de moléculas del exterior y la fuga de moléculas del interior,<sup>50</sup> requiriendo por ello, una permeabilidad selectiva para permitir, tanto la recaptación, como la expulsión de moléculas específicas.

Los neurotransmisores son transportados al interior de las neuronas con un mecanismo de recaptación, después de su liberación y uso, durante la neurotransmisión, pudiendo, de esta manera, ser reempaquetados y reutilizados en sucesivas neurotransmisiones, con la cooperación de otras proteínas transmembranaarias conocidas como sistemas de transporte o transportadoras y la utilización de energía proveniente de la enzima sodio-potasio adenosín trifosfatasa (ATPasa). Inhibir este transporte de los neurotransmisores monoaminérgicos es el mecanismo de acción de la mayoría de los fármacos antidepresivos.<sup>51</sup>

Teniendo en cuenta que la neurotransmisión química es la base de la psicofarmacología, es necesario conocer que:

- La neurotransmisión química tiene tres dimensiones: espacio, tiempo y función.
- La dimensión espacial comprende el sistema nervioso anatómico.
- La dimensión temporal demuestra que la neurotransmisión puede ser rápida (milisegundos) o lenta (hasta varios segundos), dependiendo del neurotransmisor o neuromodulador.
- La dimensión funcional es el proceso por el cual un impulso eléctrico en una neurona se convierte en un mensaje químico, en la conexión sináptica entre dos neuronas y después se reconvierte en un impulso eléctrico, en la segunda neurona.
- La neurotransmisión química a veces ocurre con más de un neurotransmisor en una neurona.
- Los neurotransmisores naturales a menudo son imitados por fármacos (ejemplo: la morfina y el diazepam).
- Las neuronas modifican dinámicamente sus conexiones sinápticas a lo largo de toda su vida, en respuesta al aprendizaje, las experiencias vitales, la programación genética, los fármacos y las enfermedades.<sup>52</sup>

En la tabla 1.2 se muestran algunos de los neurotransmisores más importantes que se han identificados en el cerebro.

**Tabla 1.2.** Neurotransmisores en el cerebro

Aminas	Aminoácidos
Serotonina	Ácido gamma aminobutírico
Dopamina	(GABA)
Noradrenalina (NA)	Glicina
Adrenalina (A)	Ácido glutámico
Acetilcolina (Ach)	Ácido aspártico
Péptidos pituitarios	Hormonas intestinales
Corticotropina (ACTH)	Colecistoquinina (CKK)
Hormona de crecimiento (GH)	Gastrina
Lipotropina	Motilina
Hormona estimulante de los melanocitos alfa (a-MSH)	Polipéptido pancreático
Oxitocina	Secretina
Vasopresina	Sustancia P
	Péptido intestinal vasoactivo
Hormonas circulantes	Péptidos opiáceos
Angiotensina	Dinorfina
Calcitonina	$\beta$ endorfina
Glucagón	Metiencefalina
Insulina	Leuencefalina
Kiotorfina	
Hormonas hipotalámicas de liberación	Péptidos varios
Factor de liberación de corticotropina (CRF)	Bombesina
Hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH)	Bradiquinina
Somatostatina	Carnosina
Hormona de liberación de la tiotropina (TRH)	Neuropéptido y neurotensina
	Prolactina
	Sustancia K

Fuente: *Rev Psicofarmacología Esencial*. Bases Neurocientíficas V-4, Ed. Planeta, Argentina, 1998.

## Estudios neurofisiológicos y morfológicos

Los estudios neurofisiológicos y morfológicos más conocidos son la electroencefalografía clásica, los estudios de sueño, los correspondientes a las alteraciones electrolíticas y los relacionados con los principios de la neurotransmisión química.



## Estudios electroencefalográficos

No han demostrado alteraciones importantes que puedan relacionarse con la patogenia de la enfermedad, lo que ha originado grandes contradicciones ante la sorprendente eficacia de los fármacos antiepilépticos en esta entidad;<sup>53</sup> no obstante, algunos autores señalan como interesantes los elementos encontrados en el electroencefalograma (EEG) convencional de los pacientes bipolares como son:

- Actividad alfa: hallazgos contradictorios, frecuencia media baja.
- Índice alfa: disminuido respecto a controles/menor en depresiones psicóticas.
- Actividad beta: aumentada.
- Ondas lentas: hallazgos contradictorios.
- Anomalías inespecíficas: mayor frecuencia, sobre todo en sexo femenino.
- Focos paroxísticos: hallazgos contradictorios, más frecuentes en bipolares.

## Estudios polisomnográficos

Se considera que estos tienen un papel destacado en la clínica del trastorno bipolar<sup>54</sup> donde se señala la aparición de diversos trastornos, así se plantea que:

- En las recaídas de la enfermedad, las alteraciones del sueño desempeñan un importante papel en el fenómeno del *viraje* o cambio de fase (*switch*).
- En pacientes bipolares, la privación de sueño se asocia con frecuencia a cambio de fase hacia la manía o hipomanía.
- Durante la fase depresiva los pacientes tienden a dormir en exceso, aunque cuando la depresión aumenta en intensidad, aparece el insomnio persistente, propio de la melancolía.
- Según Kupfer en las depresiones primarias, el período transcurrido hasta el primer episodio REM está acortado.
- La latencia y la densidad REM se diferencian entre las depresiones primarias y secundarias; a su vez, las depresiones primarias se subdividen en psicóticas y no psicóticas, según la eficacia del sueño, la proporción de sueño REM y el porcentaje de sueño delta.
- También se ha detectado una distribución temporal anormal del sueño REM; según Vogel, esto es expresión de un mecanismo alterado en el ciclo rítmico del sueño.
- Existe la implicación práctica en que se logra mejorar, significativamente, a los deprimidos, mediante la privación de sueño REM, manifestaciones similares a las que producen los fármacos antidepresivos.
- La fase maníaca se caracteriza por una disminución de la duración total del sueño.



## **Alteraciones electrolíticas**

Numerosos autores han investigado el metabolismo de los electrolitos en las depresiones. Este interés se justifica por las conocidas acciones de los gradientes sodio/potasio sobre la excitabilidad neuronal; los efectos del magnesio y el calcio sobre la permeabilidad de la membrana y diversas reacciones enzimáticas; así como sus interacciones con el metabolismo de las monoaminas.<sup>55</sup>

Los primeros hallazgos parecieron asociar el estado depresivo con un incremento en el sodio intracelular, que revertía a valores normales tras la recuperación clínica, característica que también fue observada en personas normales bajo situaciones de depresión reactiva.

La conclusión de estos investigadores afirman que en los enfermos melancólicos existe un aumento en el sodio residual (se obtiene de reducir el sodio extracelular del intercambiable) que se normaliza tras la curación. No obstante, el número de estudios en el que esta afirmación se apoya es escaso, señalándosele, además, dificultades metodológicas en su desarrollo.

Otro argumento es el que aporta la utilidad terapéutica y profiláctica del litio, que ha despertado gran interés por alcanzar el mejor conocimiento de los finos equilibrios hidriónicos y, en particular, por los mecanismos de acción de las sales de litio.<sup>56</sup>

Las investigaciones realizadas sobre el metabolismo del potasio, no han aportado resultados significativos, a diferencia de los datos acumulados en relación con el litio, que sí son abundantes.

## **Resumen**

- Los estudios epidemiológicos sobre los trastornos del humor permiten identificar la distribución, frecuencia, características clínicas y relación con otros factores.
- Las tasas de prevalencia de la depresión varían de acuerdo con las técnicas de recogida de datos, tipo de población estudiada y diagnóstico elaborado.
- El trastorno bipolar aparece tempranamente, desde el final de la adolescencia o antes de los 30 años.
- Entre 50 y 60 % de los pacientes en remisión de una depresión unipolar o bipolar, tienen otros episodios, ya que estos generalmente se repiten entre los 3 y 9 años de evolución.
- Los estudios epidemiológicos de los últimos tiempos señalan que se está produciendo un incremento en la incidencia real de casos por razones genotípicas y fenotípicas, y un incremento aparente por cambios en los sistemas diagnósticos.
- Las aminas biógenas implicadas en los trastornos afectivos son, catecolaminas (NA y DA) e indolaminas (serotonina).
- Las neuronas noradrenérgicas utilizan como neurotransmisor a la NA, las neuronas dopaminérgicas utilizan el neurotransmisor DA y existe un grupo de enzimas que actúan en el proceso de la neurotransmisión

fabricando o destruyendo a los neurotransmisores; estas enzimas son muy importantes para el funcionamiento de la célula, un ejemplo es la ATPasa, enzima responsable del empleo de la energía.

- Los segundos mensajeros son productos químicos intracelulares, que se producen cuando algunos neurotransmisores se unen a sus receptores.
- Se señala la relación entre las alteraciones hormonales y los trastornos afectivos, ya que son ejemplos los episodios melancólicos en enfermedades endocrinas como el Addison y el hipotiroidismo, la euforia del hipertiroidismo, la depresión en la terapéutica con estrógenos y el uso de la tiroxina en la terapéutica antidepresiva.
- El *test* de supresión de la dexametazona (DST) es un método neuroendocrino de utilidad en la psiquiatría, considerado como un marcador de estado de la depresión.
- El *test* del factor liberador de la tireotropina (TRH) es un procedimiento endocrinológico estándar, utilizado en el diagnóstico de las enfermedades tiroideas. De los pacientes depresivos eutiroideos 25 % presentan una respuesta patológica.
- Otro hallazgo importante es la asociación de hipotiroidismo subclínico y cuadros clínicos de ciclación rápida.
- Las investigaciones genéticas más frecuentes son, los estudios familiares, los realizados en gemelos, los estudios de adopción y los de ligazón genética.
- El estudio por el método gemelar, se utiliza para valorar la importancia de la herencia en la génesis de la enfermedad afectiva, ya que los gemelos monocigóticos comparten el mismo genotipo.
- Los estudios genéticos sugieren que el trastorno afectivo bipolar se transmite por un gen dominante ligado a X.
- El estudio de una familia de maníaco-depresivos de la comunidad Amish en EE.UU. ha permitido la identificación de un marcador genético, situado en el brazo corto del cromosoma 11.
- Los principios de la neurotransmisión química permiten comprender las acciones de los fármacos en el cerebro; entender el impacto de los trastornos en el SNC e interpretar las consecuencias conductuales de los psicofármacos.
- La neurotransmisión química ocurre en la sinapsis, que son lugares de conexión entre dos neuronas, que pueden enviar información sináptica a otras neuronas o recibirlas.
- Los neurotransmisores, después de su liberación y uso, son transportados al interior de las neuronas por mecanismos de recaptación, para ser reempaquetados y reutilizados en otras neurotransmisiones.
- Los IMAO y los ADT, por diferentes mecanismos ocasionan un aumento de las monoaminas en el espacio sináptico; los IMAO disminuyendo su degradación y los tricíclicos impidiendo la recaptación de las monoaminas liberadas en la terminal sináptica.

- Los estudios neurofisiológicos y morfológicos más conocidos son la electroencefalografía clásica, los estudios polisomnográficos, el de las alteraciones electrolíticas y los de la neurotransmisión química.
- Los estudios polisomnográficos señalan que las alteraciones del sueño favorecen el *switch* o viraje de fase. Que a principios de la depresión se incrementa el sueño, para darle paso al insomnio a medida que la depresión se incrementa. Durante la manía se produce una disminución o ausencia total de sueño.

## Autoevaluación

1. Entre los hallazgos más constantes encontrados en los estudios epidemiológicos sobre la depresión en la mujer se señalan los elementos siguientes. Identifique con una X los que considere correctos:
  - a) La transmisión genética \_\_\_\_\_.
  - b) Las desventajas psicológicas de la mujer en la sociedad \_\_\_\_\_.
  - c) Las tasas de prevalencia que varían en función de los parámetros siguientes: técnica de recogida de datos, tipo de población estudiada y el diagnóstico nosológico realizado \_\_\_\_\_.
  - d) La expectativa de por vida de desarrollar un trastorno afectivo de cualquier tipo es de 20 % para las mujeres y de 10 % para los hombres \_\_\_\_\_.
  - e) La fisiología endocrina \_\_\_\_\_.
  - f) Entre 50 y 60 % de los pacientes que presentan un cuadro clínico de remisión de una depresión mayor, ya sea unipolar o bipolar tienen tendencia a reproducirse cada 3 a 9 años \_\_\_\_\_.
2. Marque con una X las posibles causas del incremento de casos con trastornos bipolares:
  - a) Las personas alcanzan edades más avanzadas \_\_\_\_\_.
  - b) En los pacientes unipolares tienden a aparecer cuadros clínico de manía secundaria a los antidepresivos \_\_\_\_\_.
  - c) Los sistemas de clasificación y diagnóstico se perfeccionan \_\_\_\_\_.
  - d) Se han encontrado elementos importantes en el brazo corto del cromosoma 11 \_\_\_\_\_.
  - e) El fenómeno de la anticipación genética, hace que la enfermedad aparezca más tempranamente \_\_\_\_\_.
3. Marque con una X los factores de tipo biológicos catalogados como causales de las enfermedades afectivas que considere como los más estudiados:
  - a) Estudios de potenciales evocados \_\_\_\_\_.
  - b) Estudios genéticos con familias, con gemelos y familias adoptivas \_\_\_\_\_.
  - c) Estudios electroencefalográficos \_\_\_\_\_.
  - d) Estudios con fármacos a doble-ciega \_\_\_\_\_.
  - e) Estudios polisomnográficos \_\_\_\_\_.

- f) Estudios del perfil psicológico \_\_\_\_\_.
- g) Estudios de las alteraciones electrolíticas \_\_\_\_\_.
4. La terminología bipolar-unipolar ha permitido definir perfiles hereditarios diferenciales, elija la respuesta correcta:
- a) En pacientes bipolares, los familiares tienen un riesgo mayor de enfermedad:  
bipolar \_\_\_\_\_ unipolar \_\_\_\_\_.
- b) En pacientes unipolares, los familiares tienen un riesgo mayor de enfermedad:  
bipolar \_\_\_\_\_ unipolar \_\_\_\_\_.
5. La neurotransmisión química ocurre en la sinapsis, las neuronas envían impulsos eléctricos de una célula a otra a través de los axones, en los lugares de conexiones sinápticas, marque con una X la respuesta correcta:
- a) El glutamato (estimula) \_\_\_\_\_ (inhibe) \_\_\_\_\_ a casi todas las neuronas.
- b) El GABA (estimula) \_\_\_\_\_ (inhibe) \_\_\_\_\_ a todas las neuronas.
6. Los neuromoduladores son neurotransmisores de más larga duración. Identifique con una X los ejemplos correctos:
- a) Aminas: serotonina \_\_\_\_\_ noradrenalina \_\_\_\_\_ tiroxina \_\_\_\_\_.
- b) Péptidos pituitarios: ACTH \_\_\_\_\_ hormona de crecimiento \_\_\_\_\_ .  $\beta$  endorfina \_\_\_\_\_.
- c) Hormonas circulantes: insulina \_\_\_\_\_ acetilcolina \_\_\_\_\_ gastrina \_\_\_\_\_.
- d) Aminoácidos: GABA \_\_\_\_\_ ácido glutámico \_\_\_\_\_ ácido aspártico \_\_\_\_\_.
7. Para el funcionamiento normal de la célula se necesita la confluencia de varios factores, entrecruzalos para su organización:
- a) Los canales iónicos atraviesa la membrana:  
- Al interior de las células moléculas que de otra manera no pueden atravesar la membrana
- b) Las enzimas son importantes para el: funcionamiento de la célula...  
- Sodio, potasio, cloro y calcio.
- c) El sistema de transporte se utiliza para trasladar.  
- Los iones transitan desde: el exterior hasta el interior de la célula.
8. Responde con verdadero o falso las preguntas siguientes:
- a) El *test* de supresión de la dexametazona es un método endocrino de diagnóstico, es un marcador biológico de la depresión:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
- b) En los pacientes deprimidos existe una disfunción tiroidea medida en las tasas de PBI, TSH, T3-T4, y reflexometría aquilea: V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
- c) Existe una asociación entre hipotiroidismo subclínico y ciclación rápida:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.

## Referencias bibliográficas

1. AGNST J. Epidemiología de los trastornos bipolares. En: Bourgeois, M. Trastornos bipolares del estado de ánimo (1era Ed.) Barcelona, Masson, 1997:35-50.
2. RUSH AJ. Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64 (suppl6):4-8.
3. KESSLER RC, MCGONAGLE KA, NELSON CB, HUGHES M, SWARTZ M, BLAZER DG. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects. *J Affect Disord*. 1994;30(1):15-26.
4. BEBBINGTON P, RAMANA R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Epidemiol*. 1996;30:279-92.
5. VALLÉS V, GUILLAMT R. Epidemiología. Trastornos bipolares. Barcelona. Springer-Verlag. 1997:21-38.
6. KUPFER DJ, FRANK E, GROCHOCINSKI VJ, CLUSS PA, HOUCK PR, STAFF DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:120-5.
7. BEBBINGTON P, RAMANA R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995;30:279-92.
8. SIMON GE, VONKORFF M, BARLOW W. Health care cost of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):850-6.
9. BROWN ES, SUPPES T, ADINOFF B, THOMAS NR. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders*. 2001;65:105-15.
10. VIETA PASCUAL, E. Abordaje actual de los Trastornos Bipolares. Masson, S.A. Barcelona. 1999;1:12-9.
11. MSELROY SL, ALTSHULER L, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationships to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-6.
12. ABEL KM, O'KEANE V, MURRAY RM, CLEARE AJ. Serotonergic function and negative and depressive symptomatology in schizophrenia and major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22:539-48.
13. YOUNG LT, WARSH JJ, KISH SJ, SHANNAK K, HORNEYKEIWICZ O. Reduced brain 5 HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1994;35:121-7.
14. GASTÓ C, VALLEJO J. Indicadores biológicos de resistencia. En: Depresiones crónicas. Barcelona. Doyma. 1993:45-53.
15. MARAZZITI D, LENZI A, CASSANO GB. Serotonergic dysfunction in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1991;24:164-7.
16. SHAPIRA B, LERER B, KINDLER S, et al. Enhanced serotonergic responsivity following electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Br J Psychiatry*. 1992;160:223-9.
17. DARKO DF, RISCH CS. Association of beta-endorphin with specific clinical symptoms of depression. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1162-7.
18. LAWLER C, et al. Pimozida para la esquizofrenia o psicosis relacionadas (Revisión Cochrane traducida) *Neuropsychopharmacology*. 1999;20:612-27.
19. LESH KP, GROSS J, FRANZEK E, WOLOZIN BL, RIEDERER P, MURPHY DL. Primary Structure of the serotonin transporter in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1995;37:215-23.
20. ANDREW L. STOLL, et al. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry*. 2000;48:505-17.

21. BENES FM, BERRETA S. GABAergic interneuron's. Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2001;25:1-27.
22. KATO T, TAKAHASHI S, SHIORI T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Journal Affective Disorders*. 1994;31:125-33.
23. MAHMOOD T, SILVERSTONE T. Serotonin and bipolar disorder. *Journal Affective Disorders*. 2001;66:1-11.
24. BIVER F, LOTSTRA F. Sex difference in 5HT2 receptor in the living human brain. 1996; 204:25-8.
25. ACKENHEIM M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal Affect Disord*. 2001;62:101-11.
26. SHAH M, COON H, HOLIK J. Mutation scan of the D1 dopamine receptor gene in 22 cases of bipolar I disorder. *Am J Med Gene*. 1995;60:150-3.
27. SULLIVAN PF, NEALE MC, KENDLER KS. The genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-62.
28. RIEDEL WJ, KLAASSENT T, GRIEZ E, HONIG A, MENHEERE CA, *et al*. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *J Psychopharmacol*. 2002;26:358-67.
29. SUHARA T, NAKAYAMA K, IVONE O. Dopamine receptor binding in mood disorders measure by positron emission tomography. *Psychopharmacology*. 1992;106:14-8.
30. SOBIZAN S, ONG A, NICOLSON NA, RIEDEL WJ. Effects of acute Tryptophan Depletion on mood and cortisol in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology*. 2002;28(2):49-69.
31. SOBIZAN S, HONIG A, VAN DUINEN NA, RIEDEL WJ. Mood, prolactin and cortisol responses following intravenous L-Tryptophan challenge, evidence for serotonergic vulnerability in first-degree relatives of bipolar patients. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2002;28(3):79-92.
32. PÉREZ-BLANCO J, MARISCOT C, PÉREZ-SOLÁ B. Estudio de las alteraciones tiroideas en pacientes tratados con Litio. *Psiquiatría Biológica*. 1994;1:15-20.
33. LINKOWSKI P. Pruebas neuroendocrinológicas en Psicopatología. *Psiquiatría Biológica*. 1990;165-7.
34. MALONE KM, CORBITT EM, LI S, MANN JJ. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *Br J Psychiatry*. 1996;168:324-9.
35. BAUER MS, WHYBRON PC, WINOKUR A. Rapid cycling bipolar affective disorder I Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:42-32.
36. SIMPSON SG, FOLSTEIN SE, MEYERS DA. Bipolar II: The most common bipolar phenotypes. *Am J Psychiatry*. 1998;150:901-3.
37. GINNS EJ, OTT J, EGELLAND JA. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet*. 1996;12:431-5.
38. BARRETTINI WH, FERRARO TN, GOLDIN LR. Chromosome 18 DNA markers and manic depressive illness: evidence for susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:5918-21.
39. BARON M, FREIMER NE. Diminished support for linkage between manic depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nat Genet*. 1998;3:49-55.
40. GUTIÉRREZ B, FAÑANÁS L, ARRANS MJ. Allelic association analysis of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene in bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters*. 1996;212:65-7.
41. GUTIÉRREZ B, ARRANS M. Association between 5HT<sub>2A</sub> receptor gene and bipolar affective disorder. *The Lancet*. 1995;346:969.
42. GINNS EI, OTT J, EGELLAND JA, *et al*. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet*. 1996;12:431-4.

43. GUTIÉRREZ B, FAÑANÁS L, ARRANZ MJ. Allelic association analysis of the 5 HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neuroscience letters*. 1996;212:65-7.
44. MCINNIS MG, MC MAHON FJ. Anticipation in affective disorder. *Am J Hum Genet*. 1998;53:385-90.
45. STAHL SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side. *J Affect Disor*. 1998;51:215-35.
46. MANN JJ, MCBRIDE PA, BROWN RP, *et al*. The relationship between central and peripheral serotonin indices in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arc Gen Psychiatry*. 1992;49:442-6.
47. ORUC L, VERHEYEN GR, FURAC I, *et al*. Association analysis of the 5HT2C receptor and 5HT Transporter genes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 1997;74:504-6.
48. THASE ME, CARPENTER L, KUPFER DJ, FRANK E. Clinical significance of reversed vegetative subtypes of recurrent major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27:17-22.
49. STAHL SM. Neuroendocrine markers of serotonin responsivity in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1992;16:655-9.
50. PEARLSON GD, WONG DF, TUNE LE. *In vivo* dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patient with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;92:471-7.
51. ALTSHULER L, KIRIAKOS L, CALCAGNO J. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:612-6.
52. DEAKIN JF, PENNELL I, UPADHYAYA AJ, LOFTHOUSE R. A neuroendocrine study of 5HT function in depression: evidence for biological mechanism of endogenous and psychosocial causation. *Psychopharmacology*. 1990;101:85-92.
53. SCHMIDT D, GRAM L, BRODIE M, *et al*. Tiagabine in treatment of epilepsy: a clinical review with a guide for the prescribing physician. *Epilepsy Res*. 2000;41:245-51.
54. JOSIASSEN RC, NAIR C, SHAUGHNESSY BA. Electrophysiology. Clinical and research perspective. *Am Psychiatry Press*. 1998;17:1-189.
55. COCCARO EF, KAVOUSSI RJ. Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clin Chem*. 1994;40:319-27.
56. HARVEY NS, PEET M. Lithium maintenance: I. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*. 1991;158:200-4.



### MODELOS DE CLASIFICACIÓN

---

Para el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) de la Asociación Psiquiátrica Americana-1994, los criterios de clasificación para los trastornos afectivos<sup>1</sup> se explican a continuación.

#### Criterios para el diagnóstico

##### Episodio depresivo mayor

1. Presencia de 5 (o más) de los síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer. Los síntomas son:
  - a) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros (en niños y adolescentes el ánimo puede ser irritable).
  - b) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas, la mayor parte del día, casi cada día.
  - c) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito, casi cada día.
  - d) Insomnio o hipersomnia casi cada día.
  - e) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
  - f) Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
  - g) Sentimientos de inutilidad o de culpa, excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no lo simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
  - h) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
  - i) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte) ideación suicida recurrente, sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.



2. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
3. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
4. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o un medicamento) o una enfermedad médica (hipotiroidismo).
5. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de 2 meses, o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, idea suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

### **Trastorno distímico**

1. Estado de ánimo crónicamente depresivo la mayor parte del día de la mayoría de los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos 2 años.  
*Nota.* En niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable y la duración debe ser de al menos 1 año.
2. Presencia, mientras está depresivo de dos (o más) de los siguientes síntomas:
  - a) Pérdida o aumento de apetito.
  - b) Insomnio o hipersomnia.
  - c) Falta de energía o fatiga.
  - d) Baja autoestima.
  - e) Dificultades para concentrarse o para tomar decisiones.
  - f) Sentimientos de desesperanza.
3. Durante el período de 2 años (1 año en niños y adolescentes) de la alteración, el sujeto no ha estado sin síntomas de los criterios 1 y 2 durante más de 2 meses seguidos.
4. No ha habido ningún episodio depresivo mayor durante los primeros 2 años de la alteración, por ejemplo, la alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor crónico o un trastorno depresivo mayor, en remisión parcial.
5. Nunca ha habido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico.
6. La alteración no aparece exclusivamente en el trascurso de un trastorno psicótico crónico, como la esquizofrenia o el trastorno delirante.
7. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o medicamento), o a enfermedad médica (hipotiroidismo).
8. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

### **Episodio hipomaníaco**

1. Un período diferenciado durante el cual el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
2. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido 3 (o más) de los síntomas (4 si el estado de ánimo es solo irritable) y ha habido en un grado significativo; los síntomas son:
  - a) Autoestima exagerada o grandiosidad.
  - b) Disminución de la necesidad de dormir (se siente descansado tras solo 3 h de sueño).
  - c) Más hablador de lo habitual o verborreico.
  - d) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
  - e) Distracción (por ejemplo la atención se desvía demasiado fácilmente para estímulos externos, banales o irrelevantes).
  - f) Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora.
  - g) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
3. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad, que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
4. La alteración del estado de ánimo y el cambio de actividad son observables por los demás.
5. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral, o social importante, o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

Los síntomas no se deben a los efectos directos de una sustancia (una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (hipertiroidismo).

### **Episodio mixto**

1. 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 período de 1 semana.
2. 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 la finalidad de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

3. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga, medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (hipertiroidismo).

### **Episodio maníaco**

1. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).
2. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido 3 (o más) de los síntomas (4 si el estado de ánimo es solo irritable) y ha habido en un grado significativo; los síntomas son:
  - a) Autoestima exagerada o grandiosidad.
  - b) Disminución de la necesidad de dormir (se siente descansado tras solo 3 h de sueño).
  - c) Más hablador de lo habitual o verborreico.
  - d) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
  - e) Distracción (la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales e irrelevantes).
  - f) Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora.
  - g) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (realizar compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
3. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.
4. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar deterioro laboral, o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con la finalidad de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
5. Los síntomas no se deben a los efectos directos de una sustancia (una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (hipertiroidismo).

### **Trastorno bipolar I**

1. Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios para un episodio maníaco, un episodio hipomaníaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor.
2. Previamente se ha presentado, al menos, un episodio maníaco o un episodio mixto.

3. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
4. Los episodios afectivos en los criterios 1 y 2 no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
5. Los síntomas afectivos en los criterios 1 y 2 no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia (una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni una enfermedad médica (hipertiroidismo).

### **Trastorno bipolar II**

1. Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores.
2. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniaco.
3. No ha habido episodio maniaco ni un episodio mixto.
4. Los episodios afectivos en los criterios 1 y 2 no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
5. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral y de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

### **Trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad**

1. En el cuadro clínico predomina una notable y persistente alteración del estado de ánimo, caracterizada por uno (o ambos) de los estados siguientes:
  - a) Estado de ánimo depresivo o con notable disminución de intereses o del placer en todas o casi todas las actividades.
  - b) Estado de ánimo elevado, expansivo o irritable.
2. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica.
3. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental (un trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo en respuesta al estrés de tener una enfermedad médica).
4. La alteración no aparece, exclusivamente, en el curso de un *delirium*.
5. Los síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

## Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias

1. En el cuadro clínico predomina una notable y persistente alteración del estado de ánimo, caracterizada por uno (o ambos) de los estados siguientes:
  - a) Estado de ánimo depresivo o notable disminución de intereses o del placer, en todas o casi todas las actividades.
  - b) Estado de ánimo elevado, expansivo o irritable.
2. A partir de la historia clínica, la exploración física y los exámenes de laboratorio, hay pruebas de que:
  - Los síntomas del criterio 1 aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación o abstinencia.
  - El empleo de un medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración.
3. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno del estado de ánimo que no sea inducido por sustancias. La prueba de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento), los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (alrededor de 1 mes) después del final de la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos respecto a lo que sería esperable dado el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso; o hay otros datos que sugieren la existencia independiente de un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias (una historia de episodios depresivos mayores recidivantes).
4. La alteración no aparece, exclusivamente, en el curso de un *delirium*.
5. Los síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Vale destacar que el DSM-IV establece una serie de criterios clínicos operativos en su proceso de clasificación, algunos de ellos con diferencias significativas a las definiciones realizadas por la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10),<sup>2</sup> así señala que para el episodio hipomaniaco, el cambio del humor debe durar un mínimo de 4 días, debe ser persistente y con tendencia a recurrir, con independencia de los factores externos; hay ausencia de síntomas psicóticos y no se produce un deterioro sociolaboral importante, introduce el aspecto-ajeno/externo al propio paciente de que la alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.<sup>3</sup>

Los criterios diagnósticos de investigación para el episodio maniaco son los mismos para el DSM-IV<sup>4</sup> que para la CIE-10, con las características de que debe presentar un mínimo de 3 síntomas en caso de ánimo exaltado,

o 4 si el estado de ánimo es solo irritable. Sin embargo, los síntomas mencionados son 9 en la CIE-10 y 7 en el DSM-IV, por lo que la definición de este episodio en la CIE-10 es más amplia. Por otro lado, la demarcación entre el episodio maníaco con síntomas psicóticos y el esquizoafectivo es más imprecisa en la CIE-10 que en el DSM-IV, lo que introduce un mayor componente de subjetividad.<sup>5</sup>

Diversos autores han señalado la existencia de la manía en su forma *unipolar*; o sea, se refieren a los casos de manía recurrente,<sup>6</sup> sin presencia de episodios depresivos. Este enfoque está únicamente contemplado en la CIE-10 en la categoría de *otros trastornos bipolares* mientras que el DSM-IV no hace alusión a este.

En el trastorno bipolar II, la hipomanía inducida por el uso de antidepresivos y la depresión relacionada con el uso de antipsicóticos, no llevan a la elaboración de este diagnóstico. La hipomanía relacionada con el uso de alcohol u otras sustancias o fármacos se diagnostica como trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. El trastorno bipolar II no está incluido en los criterios clínicos de la CIE-10.

La ciclotimia es el único de los trastornos bipolares atenuados recogido por las clasificaciones internacionales,<sup>7</sup> si bien la CIE-10 no la incluye junto con el resto de los trastornos bipolares, sino entre los denominados *trastornos del humor persistentes*.

De igual modo para la CIE-10 los trastornos relacionados con sustancias quedan incluidos en dos grupos: los trastornos por el consumo de las sustancias, ya sea dependencia o abuso y los trastornos inducidos por dichas sustancias, incluyéndose aquí los cuadros clínicos de intoxicación, abstinencia, *delirium*, demencia persistente, trastornos psicóticos y del estado de ánimo, ansiedad, disfunción sexual y otros.<sup>8</sup>

El trastorno mental debido a una enfermedad médica se caracteriza, por la presencia de síntomas mentales que son consecuencia fisiológica directa de dicha enfermedad; se incluyen tres trastornos fundamentales, los trastornos catatónicos, el cambio de personalidad y los trastornos mentales no especificados, todos ellos a partir de una enfermedad médica.

El DSM-IV dispone de diversas especificaciones aplicables a los trastornos del estado de ánimo, cuya finalidad es la de aumentar la especificidad diagnóstica y proporcionar algunos subgrupos más homogéneos, facilitar la selección del tratamiento y mejorar la predicción del pronóstico.<sup>9</sup>

Estas especificaciones se refieren al episodio actual o, más reciente, a la gravedad de este, la cronicidad que pudiera presentar, la presencia de síntomas catatónicos, de síntomas melancólicos, de síntomas atípicos o que se hayan iniciado en el posparto.

## **Especificaciones**

### **Gravedad**

Pueden ser aplicables al episodio depresivo mayor más reciente,<sup>10</sup> sea correspondiente a un episodio depresivo mayor o al episodio depresivo mayor del trastorno afectivo bipolar I o II.

Se considera leve si presenta pocos síntomas, solo los necesarios para realizar el diagnóstico, los cuales provocan una ligera incapacidad laboral o en las actividades sociales habituales, así como en las relaciones con los demás. Se considera moderado, si los síntomas de incapacidad funcional que presentan, se encuentran entre leves y graves.

Son catalogados como graves sin síntomas psicóticos,<sup>11</sup> cuando estas manifestaciones interfieren, notablemente, las actividades laborales y sociales habituales y las relaciones con los demás; y graves con síntomas psicóticos, cuando aparecen ideas delirantes o alucinaciones, debiendo señalarse si estas son o no congruentes con el estado de ánimo (Tabla 2.1). En caso de ser congruentes presentan un contenido depresivo con sentimientos de inutilidad, culpa, enfermedad, nihilismo etcétera.

En caso de no ser congruentes, se acompañan de ideas delirantes paranoides, ya sean por delirios de persecución, control, difusión, inserción del pensamiento, entre otras.

Para los episodios maníacos se utilizan las mismas especificaciones de gravedad. Se consideran leves cuando los síntomas maníacos son mínimos; en el moderado, ya existe un aumento de la actividad o deterioro de su juicio crítico; en el caso grave, el paciente necesita una supervisión prácticamente continua<sup>12</sup> para protegerlo de daños físicos hacia él, o hacia los demás; y, en el caso de presentar un cuadro clínico grave con síntomas psicóticos, si estos son congruentes, presentarán un contenido sobre los propios temas maníacos, con aumento de la autoestima, poder, sabiduría, personajes famosos etc. Si estos síntomas no son congruentes, se van a caracterizar por delirios de persecución, inserción, difusión del pensamiento, etcétera.

### **Cronicidad**

Se aplica a los episodios depresivos, ya sea el depresivo mayor, propiamente dicho, o al depresivo mayor bipolar I o II. Estos criterios deben corresponderse con la presencia continua de los episodios al menos en los 2 últimos años.

### **Especificación de síntomas catatónicos**

Los síntomas catatónicos pueden aplicarse al episodio depresivo mayor, al episodio maníaco o al episodio mixto; ya sean cuadros clínicos propios de un trastorno depresivo mayor o de un trastorno bipolar I o II.

**Tabla 2.1.** Especificaciones del episodio que se aplican a los trastornos del estado de ánimo

Trastornos	Gravedad psicosis remisión	Crónico	Con síntomas catatónicos	Con síntomas melancólicos	Con síntomas atípicos	De inicio en el posparto
Depresivo mayor episodio único	X	X	X	X	X	X
Depresivo mayor recidivante	X	X	X	X	X	X
Distímico					X	
Bipolar I, episodio maníaco único	X		X			X
Bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco						
Bipolar I, episodio más reciente maníaco	X		X			X
Bipolar I, episodio más reciente mixto	X		X			X
Bipolar I, episodio más reciente depresivo	X	X	X	X	X	X
Bipolar I, episodio más reciente no especificado						
Bipolar II, hipomaníaco						
Bipolar II, depresivo	X	X	X	X	X	X
Ciclotímico						

Fuente: *Diagnostic criteria from DSM-IV*. American Psychiatric Association, 1994.

El cuadro clínico va a estar caracterizado por 2 de los síntomas siguientes: inmovilidad motora que puede manifestarse por catalepsia o por estupor; actividad



motora excesiva que, aparentemente, carece de propósito; negativismo extremo con resistencia inmotivada a cualquier orden o mantenimiento de una postura rígida contra todo intento de ser movido; movimientos voluntarios peculiares, ya sean por la postura extraña, por movimientos estereotipados o gesticulación exagerada y ecolalia o ecopraxia.

### **Síntomas melancólicos**

Esta especificación se aplica al episodio depresivo mayor, propio del trastorno depresivo mayor o al episodio depresivo mayor de un trastorno bipolar I o II,<sup>13</sup> en estos síntomas deben estar presentes los elementos siguientes:

1. Presencia de uno de los síntomas siguientes durante el período más grave: pérdida de placer en todas o casi todas las actividades y falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros.
2. Tres o más de los siguientes: una cualidad distintiva del estado de ánimo depresivo (el ánimo depresivo se percibe diferente al sentimiento experimentado tras la muerte de un ser querido); la depresión es habitualmente peor en las mañanas; despertar precoz, al menos 2 h antes de lo habitual; enlentecimiento o agitación psicomotora; anorexia significativa o pérdida de peso y culpabilidad excesiva o inapropiada.<sup>14</sup>

### **Síntomas atípicos**

Esta especificación se aplica cuando los síntomas atípicos predominan durante las 2 semanas más recientes de un episodio depresivo mayor, de un trastorno depresivo mayor o en un trastorno bipolar I o II, o cuando predominan durante los últimos dos años de un trastorno distímico.<sup>15</sup> Se caracterizan por los elementos siguientes:

1. Reactividad del estado de ánimo, o sea el estado de ánimo mejora en respuesta a situaciones reales o potencialmente positivas.
2. Dos o más de los síntomas siguientes: aumento significativo del peso o del apetito, hipersomnia, abatimiento y patrón de larga duración de sensibilidad al rechazo interpersonal que provoca un deterioro social o laboral significativo.
3. En el mismo episodio no se cumplen los criterios para los síntomas melancólicos, ni para los síntomas catatónicos.

### **Inicio en el posparto**

Se aplica al episodio depresivo mayor, maníaco o mixto actual o más recientemente ocurrido, en el curso de un trastorno depresivo mayor, de un trastorno bipolar I o II o de un trastorno psicótico breve, en este caso el inicio debe producirse en las primeras 4 semanas del posparto.<sup>16</sup>

También se describen otras especificaciones que describen el curso de los episodios recidivantes, en ellas se incluyen las de curso longitudinal, el patrón estacional y los ciclos rápidos.

### **Curso longitudinal**

Esta categoría es aplicable al trastorno depresivo mayor recidivante o al trastorno bipolar I o II<sup>17</sup> y la integran las siguientes:

1. Recidivante con recuperación interepisódica total, sin trastorno distímico.
2. Recidivante sin recuperación interepisódica total, sin trastorno distímico.
3. Recidivante con recuperación interepisódica total, superpuesto a un trastorno distímico.
4. Recidivante sin recuperación interepisódica total, superpuesto a un trastorno distímico.

### **Trastorno estacional**

Es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores, en el trastorno bipolar I o II y en el trastorno depresivo mayor recidivante,<sup>18</sup> con las características siguientes:

1. Ha habido una relación temporal sostenida entre el inicio de los episodios depresivos mayores de un trastorno bipolar I o II, o un trastorno depresivo mayor recurrente y una determinada época del año (aparición regular del episodio depresivo mayor en el otoño o en el invierno).
2. Las remisiones totales (o un cambio de la depresión a la manía o a la hipomanía) también se dan en una determinada época del año (la depresión desaparece en primavera).
3. En los 2 últimos años han habido dos episodios depresivos mayores que han demostrado la relación estacional temporal definida en los criterios 1 y 2 y no han habido episodios depresivos mayores no estacionales en el mismo período.
4. Los episodios depresivos mayores estacionales tienen que ser más numerosos que los episodios depresivos mayores no estacionales, presentados a lo largo de la vida del sujeto.

### **Ciclos rápidos**

Este es aplicable al trastorno bipolar I o II, deben estar presentes al menos cuatro episodios de alteración del estado de ánimo,<sup>19</sup> en los 12 meses previos que cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco. Estos episodios deben estar delimitados por una remisión total o parcial durante al menos 2 meses o por un cambio a un episodio de polaridad opuesta<sup>20</sup> (de episodio depresivo mayor a episodio maníaco) (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Especificaciones del curso aplicable a los trastornos del estado de ánimo

Trastornos	Con/sin intervención interepisódica	Patrón estacional	Ciclos rápidos
Depresivo mayor, episodio único			
Depresivo mayor, episodio recidivante	X	X	
Distímico			
Bipolar I, episodio maníaco único			
Bipolar I, episodio hipomaníaco	X	X	X
Bipolar I, episodio maníaco	X	X	
			X
Bipolar I, episodio depresivo	X	X	X
Bipolar II, hipomaníaco	X	X	X
Bipolar II, depresivo	X	X	X
Bipolar ciclotímico			

Fuente: *Diagnostic criteria from DSM-IV*. American Psychiatric Association, 1994.

## Resumen

- Los criterios para el episodio depresivo mayor, señalan que los síntomas deben mantenerse durante un período de 2 semanas, caracterizados por depresión la mayor parte del día, disminución del interés o placer, pérdida de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de culpa, ideación y/o tentativas de suicidio.
- Los criterios para el trastorno distímico plantean que el estado de ánimo debe ser, crónicamente, depresivo durante al menos 2 años, acompañado de pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnia, sin episodios de depresión mayor ni de manía, sin signos de trastornos psicóticos crónicos, ni los síntomas se relacionan con los efectos fisiológicos de sustancias.
- En los criterios para el episodio hipomaníaco, el ánimo es expansivo o irritable, durante al menos 4 días, con autoestima exagerada, disminución de la necesidad de sueño, verborrea, hiperactividad o agitación psicomotora, los síntomas no son graves y no producen deterioro laboral o social importante.
- En el episodio mixto se cumplen los criterios para el episodio maníaco y para el depresivo mayor durante al menos 1 semana. Pueden aparecer síntomas psicóticos y pueden necesitar hospitalización; las alteraciones no se deben a efectos fisiológicos de sustancias o a enfermedad médica y son lo suficientemente graves para provocar deterioro social y laboral.

- En los criterios para el episodio maníaco se plantea, que el ánimo está expansivo o irritable, durante al menos 1 semana, con autoestima exagerada, disminución de las necesidades de sueño, verborrea, pensamiento acelerado con fugas de ideas, hiperactividad o agitación psicomotora. Los síntomas no son secundarios a sustancias o a enfermedad médica, pueden haber síntomas psicóticos y necesitar hospitalización; las alteraciones son graves, ocasionando deterioro laboral, social y en las relaciones con los demás.
- En el trastorno bipolar I el episodio presente puede ser maníaco, hipomaníaco, mixto o depresivo mayor, con antecedentes de al menos un episodio anterior maníaco o mixto, y los síntomas predominantes ocasionan deterioro social y laboral.
- En el trastorno bipolar II existen uno o más episodios depresivos mayores y al menos un episodio hipomaníaco, sin antecedentes de episodios maníacos ni mixtos y su gravedad ocasiona deterioro social y laboral.
- En los criterios diagnósticos de trastornos afectivos por enfermedad médica, se identifica un estado de ánimo deprimido, expansivo o irritable como consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica, según examen clínico y de laboratorio, dichos síntomas provocan malestar y deterioro social y laboral.
- En los criterios para los trastornos del ánimo inducido por sustancias aparece el ánimo deprimido, expansivo o irritable, con evidencia clínica y de laboratorio de su aparición durante o al mes siguiente de una intoxicación o abstinencia, o del empleo de un medicamento etiológicamente relacionado con la alteración.
- Las especificaciones de gravedad se aplican para la depresión mayor y los episodios maníacos; son leves, si presentan pocos síntomas y ligera incapacidad; son moderados, si la incapacidad funcional está entre leve y grave; y las graves pueden o no asociarse a síntomas psicóticos congruentes al contenido depresivo o incongruente con predominio de delirios paranoides.
- Existen otras especificaciones relacionadas con la cronicidad, la presencia de síntomas catatónicos y de síntomas melancólicos. La primera, dada por que los síntomas son continuos durante 2 años; la segunda, dada por los cuadros clínicos de estupor o de excitación catatónico; y la tercera referida al cuadro de la depresión mayor con depresión intensa, enlentecimiento o agitación psicomotora e ideas delirantes de culpabilidad.
- Otro grupo de especificaciones corresponden a la presencia de síntomas atípicos, al inicio en el posparto, al curso longitudinal, al trastorno estacional y a los ciclos rápidos. Los síntomas atípicos aparecen modificando el cuadro clínico habitual de la depresión mayor, el del posparto está referido a la aparición de cualquiera de los trastornos afectivos en las 4 primeras

semanas de este. La especificación del curso longitudinal es propia de la depresión mayor recidivante, superpuesta o no a un trastorno distímico. El trastorno estacional se caracteriza por la aparición habitual del episodio de depresión mayor en el otoño o en el invierno y las remisiones en la primavera. Por último los ciclos rápidos aparecen en el bipolar I o II con un mínimo de cuatro episodios en el año.

### Autoevaluación

1. Según el DSM-IV los criterios clínicos para el trastorno distímico son bien precisos. En cada acápite usted debe completar la frase inconclusa.
  - a) El estado de ánimo es crónicamente \_\_\_\_\_ la mayor parte del día, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos \_\_\_\_\_.
  - b) En niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser \_\_\_\_\_ y la duración debe ser de al menos \_\_\_\_\_.
  - c) No ha habido episodio depresivo \_\_\_\_\_.
  - d) La alteración no aparece en el transcurso de un episodio psicótico crónico como la \_\_\_\_\_.
2. Los criterios clínicos para el episodio hipomaniaco señalan cómo deben ser los cambios en el estado de ánimo. Identifica las respuestas con verdadero o falso:
  - a) Duración mínima de 4 días:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - b) Son dependientes de factores externos:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - c) Se acompañan de síntomas psicóticos:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - d) Son persistentes con tendencia recurrentes:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - e) No producen deterioro socio laboral importante:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
3. Identifique con las siglas TB-I y TB-II los elementos que corresponden al trastorno bipolar I o al trastorno bipolar II:
  - a) Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios para un episodio maníaco, un episodio hipomaniaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor. \_\_\_\_\_.
  - b) Presencia de uno o más episodios depresivos mayores. \_\_\_\_\_.
  - c) Presencia de al menos un episodio hipomaniaco. \_\_\_\_\_.
  - d) Previamente se han presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto. \_\_\_\_\_.
  - e) No ha habido episodio maníaco, ni un episodio mixto. \_\_\_\_\_.

4. Las especificaciones de gravedad pueden ser aplicables al episodio depresivo mayor y a los episodios maníacos, entrecruza las columnas de cómo se catalogan:

---

a) Estas manifestaciones interfieren notablemente las actividades laborales y sociales habituales y las relaciones con los demás.	a) Leves
b) Aparecen ideas delirantes o alucinaciones, congruentes o no con el estado de ánimo.	b) Moderado
c) Presenta pocos síntomas, solo los necesarios para realizar el diagnóstico.	c) Grave sin síntomas psicóticos
d) Presenta síntomas de incapacidad funcional entre leves y graves.	d) Grave con síntomas psicóticos

---

5. La especificación referida a los síntomas catatónicos describe un cuadro clínico muy típico, marque con una V las respuestas que son ciertas y con una F las que son falsas:
- a) Los síntomas catatónicos pueden aplicarse al episodio depresivo mayor, al episodio maníaco o al episodio mixto:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
  - b) Aparece inmovilidad motora o actividad motora excesiva:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
  - c) Hay hipersomnia durante todo el día:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
  - d) La depresión es intensa en el atardecer:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
  - e) Negativismo extremo:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
  - f) Ecolalia o ecopraxia:  
V \_\_\_\_ F \_\_\_\_.
6. En la especificación de los síntomas melancólicos se identifican varios elementos, marca con una X los que consideres que se corresponden con el cuadro clínico real:
- a) Pérdida de placer en todas o casi todas las actividades \_\_\_\_.
  - b) La depresión se presenta MÁS intensamente en las mañanas \_\_\_\_.
  - c) Hay ideas delirantes de persecución \_\_\_\_.
  - d) Aumento del apetito con incremento de peso \_\_\_\_.
  - e) Despertar precoz, 2 o 3 h antes de lo habitual \_\_\_\_.
  - f) Enlentecimiento o agitación psicomotora \_\_\_\_.
  - g) Culpabilidad excesiva o inapropiada \_\_\_\_.

## Referencias bibliográficas

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington DC. 1994.
2. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. CIE-10 Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid. Meditor 1992.
3. CRESPO BLANCO JM. Trastorno bipolar. *Medicine*. 2003;8(105):5645-53.
4. BLAZER DG, KESSLER RC, MCCONAGLE KA, SWARTZ MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994;151:979-86.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;Suppl 151:1-35.
6. FAVA M, KENDLER KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000;28:335-41.
7. KUPFER DJ, FRANK E, GROCHOCINSKI VJ, CLUSS PA, HOUCK PR, STAPF DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):120-5.
8. STRAKOWSKI SM, DEL BELLO MP, FLECK DE, ARNDT S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2000;48:477-485.
9. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):1-50.
10. MULLER-OERLINGHAUSEN B, *et al*. Bipolar Disorder. *Lancet*. 2002;359(9302):241-7.
11. CRESPO JM, GRAMARY A, ROMERO JM, *et al*. Síntomas psicóticos incongruentes con el humor en los episodios maníacos del trastorno bipolar. *Aula Médica Psiquiatría*. 2002;1:43-60.
12. TOHEN M, *et al*. Recovery after first-episode mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157:220-8.
13. KENDLER KS, GARDNER CO, PRESCOTT CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:322-7.
14. STOCKMEIER CA, SHAPIRO LA, DILLEY GE, KOLLI TN, FRIEDMAN L, RAJKOWSKA G. Increase in serotonin 1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci*. 1998;18:7394-401.
15. STEFOS G, BAUWENS F, STANER L. Psychosocial predictors of major affective recurrence in bipolar disorders: a 4-year longitudinal study of patient on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93:420-6.
16. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*. 2000;105:880-7.
17. JUDD LL, AKISKAL HS, SHETTLER PJ, *et al*. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1322-30.
18. ALTSHULER L, KIRIAKOS L, CLACAGNO J. The impact of antidepressant continuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:612-6.
19. KENDLER KS, THORTON LM, GARDNER CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the «kindling» hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1243-50.
20. VIETA E, GASTÓ C, COLOM F, MARTÍNEZ A, OTERO A, VALLEJO J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:172-4.

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

---

#### Concepto y cuadros clínicos

El concepto de trastorno bipolar está identificado por la presencia de episodios recurrentes de manía, hipomanía o depresión, con buena recuperación interepisódica; esta es la categoría más reconocida en la actualidad, aunque de forma secundaria puede estar definida por la propiedad de mostrar episodios de polaridad o tendencia hacia el rango maníaco o hacia el rango depresivo.

Se identifica como el trastorno depresivo mayor (sin manía, ni hipomanía) con aparición en la edad media de la vida o más tardía; o como el trastorno depresivo con episodios de manía o hipomanía y comienzo en edades tempranas de la vida.

#### Depresión

Se trata de un conjunto de manifestaciones ideativas, conductuales y afectivas, caracterizado, principalmente, por la disminución de la autoestima, angustia, inhibición psicomotora y sus diferentes expresiones somáticas. Los síntomas que marcan el comienzo pueden ser las mismas expresiones sintomáticas que luego serán las propias del período de estado.

Sus características principales son: tristeza, trastornos del sueño, manifestaciones de despersonalización y no realización, alteraciones del apetito, irritabilidad, vivencias paranoides e ideas hipocondríacas. El deseo sexual se empobrece y en la mujer aparecen alteraciones del ciclo menstrual e hiper, hipo y amenorrea.<sup>1</sup>

Las expresiones somáticas pueden comenzar con síntomas vagos, inexplicables y erráticos, pudiendo formar parte del conjunto de las expresiones ideo-afectivo-conductuales o constituir su única expresión.

En el período de estado se evidencia marcada hipomimia y pobreza gestual, postura negligente con desgano y falta de iniciativa; el discurso es lento y forzado, desvitalizado y egocéntrico; el pensamiento lento, con un contenido



ideatorio prevalente. Presentan, además, disminución de la autoestima, ideas de autorreproches y ruina; la ideación suicida también está presente frecuentemente.

Son comunes las alteraciones de las capacidades cognoscitivas, disminución en la concentración y trastornos en la memoria; el polo de la angustia suele ser matinal, disminuyendo progresivamente hacia la noche. Las depresiones melancólicas con ideas delirantes de transformación física, putrefacción y negación de los órganos internos constituye el llamado delirio de Cotard.<sup>2</sup>

Los trastornos del sueño son un componente habitual en la depresión, puede aparecer como un síntoma precoz y se atenúa cuando se modifica el cuadro clínico. En las depresiones en que prima la ansiedad, por lo general aparece como insomnio de conciliación; el insomnio medio predomina en la depresión con inhibición, mientras que el despertar temprano es más típico de la depresión mayor.<sup>3</sup>

Las características de los trastornos del sueño más frecuentes durante la depresión son:

- Despertar temprano/dormir fragmentado/descanso no reparador.
- Disminución del tiempo total de sueño y aumento del estadio I de sueño lento.
- Aumento del tiempo de latencia de adormecimiento.
- Disminución del sueño lento profundo y disminución del tiempo de latencia REM.
- Aumento de la densidad del sueño REM.
- Predominio del sueño REM en la mitad de la noche.

Las manifestaciones de la conducta pueden ir desde la inhibición psicomotora (en la depresión con inhibición) hasta la excitación psicomotriz (menos frecuente), con movimientos enlentecidos y aparentemente torpes. Para algunos autores, en particular el doctor Alonso Fernández, la depresión se manifiesta como un desplome en el plano de la vitalidad, cuyos factores fundamentales son: el estado de ánimo, del que se deriva el humor depresivo; la impulsividad, pues su hundimiento conduce a la anergia; la sintonización con el exterior, cuya deficiencia genera la discomunicación y la regulación de los síntomas, de donde se deriva la ritmopatía o disfunción de los ritmos.<sup>4</sup>

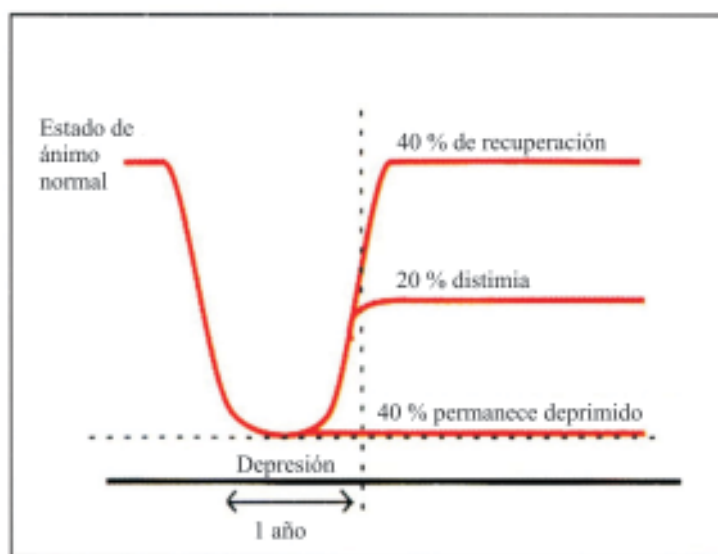
Las ideas suicidas, son manifestaciones frecuentes en el paciente deprimido; en este medio se considera la presencia de algunas situaciones como factores potenciales de riesgo suicida, ellas son: la edad (mayores de 60 años), vida solitaria, pérdida reciente de la pareja, presencia de enfermedades recurrentes, ausencia de recursos sociales (red de apoyo social), sensación de fracasos continuos, situaciones económicas graves, problemas judiciales, consumo de bebidas alcohólicas y otros.

En EE. UU. se considera que existe una alta tasa de incidencia y una prevalencia de 5 a 11 % a lo largo de la vida; la morbilidad es comparable

con la de la angina de pecho y con la de la enfermedad arterial coronaria avanzada y existe una alta morbilidad debido al suicidio. Así se reportan datos de que entre 20 y 40 % de los pacientes con un trastorno afectivo primario presentan pensamientos y conductas suicidas, que 15 % de los que están hospitalizados intentan suicidarse y que, aproximadamente, 15 % de los pacientes, cuyos cuadros clínicos de depresión son, en extremo, graves llegan a cometer el suicidio.<sup>5</sup> La mayoría de los episodios de depresión no tratada duran de 6 a 24 meses, solo entre 5 o 10 % de estos casos pueden prolongarse hasta más de 2 años.

Los estudios de seguimiento de los pacientes deprimidos muestran, que tienen diferentes formas de evolucionar. Un año después de la crisis depresiva, solo menos de la mitad de los casos alcanza un nivel de recuperación lo suficientemente bueno para mantener una vida social y laboral útil; en el resto se mantiene la depresión, con una combinación de síntomas que interfieren con la capacidad para trabajar, estudiar, dormir, comer y disfrutar de actividades que antes eran placenteras.

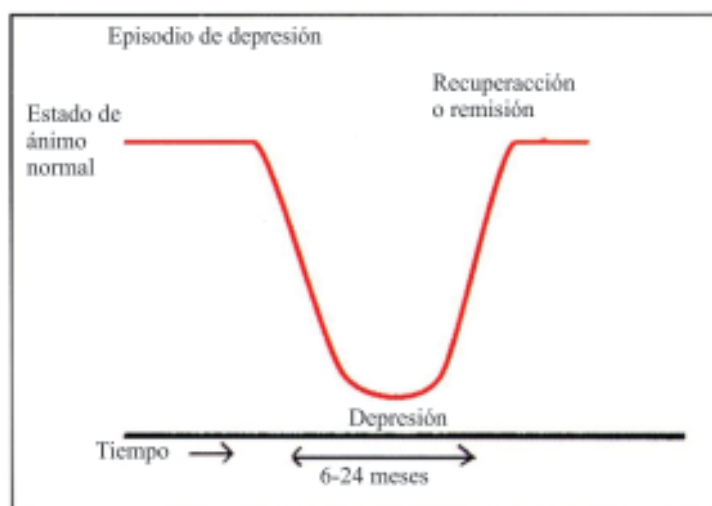
Para describir el estatus clínico de los pacientes deprimidos se emplean los términos: remisión, recaída, recuperación y recurrencia (Fig. 3.1). Los enunciados *remisión* y *recuperación* significan que el paciente ha experimentado



**Fig. 3.1.** Diferentes formas de evolucionar; un año después de la crisis depresiva.

Fuente: Stephen M. Stahl *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Planeta Argentina SAIC. Julio/1998: 11-21.

una reducción significativa en los síntomas, tanto cuantitativos como cualitativos, al menos cercano a la mitad del estado de crisis. La remisión se refiere a una mejoría breve, que ha durado menos de 2 meses y la recuperación cuando se prolonga por un período mayor de 2 meses (Fig. 3.2).



**Fig. 3.2.** Evolución de la depresión hacia la recuperación o a la remisión.

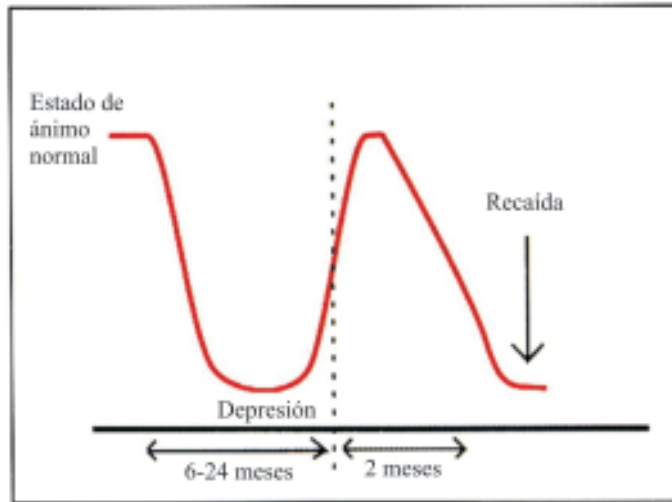
Fuente: Stephen M. Stahl *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Planeta Argentina SAIC Julio/1998: 11-21.

La *recaída* significa la reaparición de un episodio depresivo dentro de los 2 meses siguientes a la mejoría. Así, la *recaída* ocurre durante la *remisión* y antes de la *recuperación*.

Debe tenerse en cuenta que los denominados factores de riesgo, a quienes se les da un valor como factores causales de la enfermedad, también podrán desempeñar algún papel, en el proceso de recaída, entre ellos el género, eventos vitales estresantes, y algunos rasgos de personalidad que implica la tendencia a desarrollar o perpetuar la presencia de trastornos emocionales ante la exposición al estrés (Fig. 3.3).

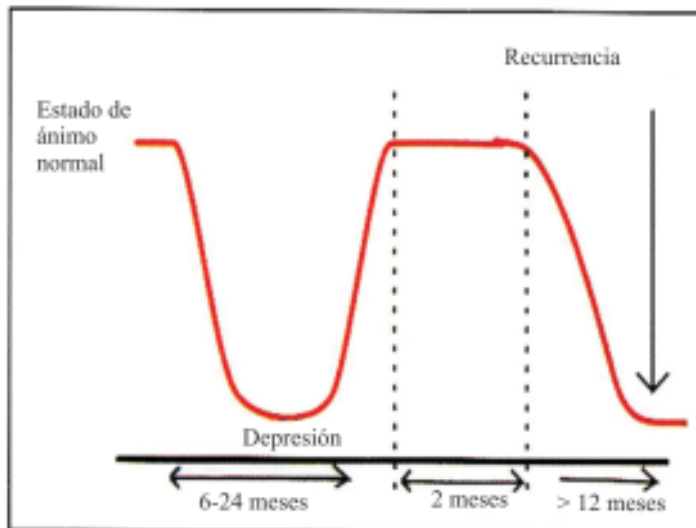
Por otro lado, si el episodio de depresión ocurre después de 2 meses de mejoría, se denomina *recurrencia*, por tanto, la *recurrencia* ocurre tras la *recuperación* (Fig. 3.4).

De los pacientes que responden satisfactoriamente a los diferentes fármacos antidepresivos y mantienen dicho tratamiento durante el año siguiente a la recuperación, se estima que entre 80 y 85 % de ellos mantendrán una evolución adecuada y solo entre 10 y 15 % presentarán una nueva recurrencia.



**Fig. 3.3.** Reparición del episodio depresivo por recaída.

Fuente: Stephen M. Stahl *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Planeta Argentina SAIC. Julio/1998: 11-21.



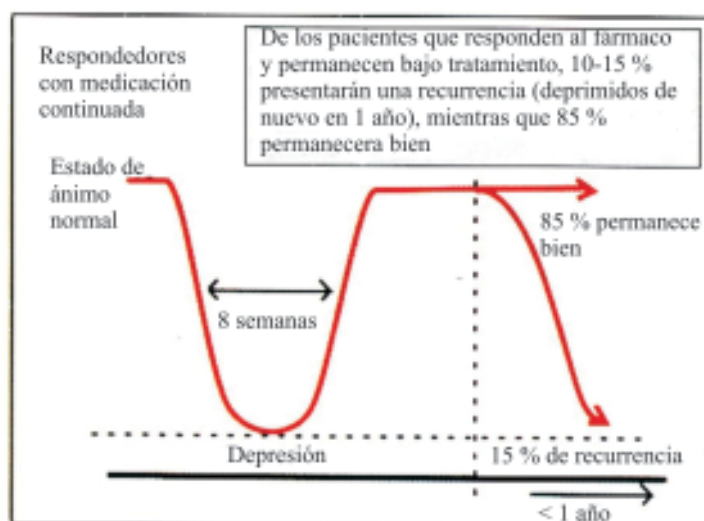
**Fig. 3.4.** Reparición del episodio depresivo después de la mejoría (recurrencia).

Fuente: Stephen M. Stahl *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Planeta Argentina SAIC. Julio/1998: 11-21-

Según opiniones especializadas se enfrenta en la actualidad a un creciente aumento de la depresión; para el profesor López Ibor, en España, estos hechos se confirman, al narrar su experiencia en un estudio realizado en el que participaron 930 médicos generales, donde encontró que 92 % de ellos consideraban que la enfermedad depresiva está en incremento continuo.<sup>6</sup>

Referente a la morbilidad por depresión, también se han realizado algunos estudios en Cuba, en diferentes áreas de salud de atención primaria, en los cuales se han utilizado instrumentos de evaluación, como el *test* de Beck y de Hamilton, unidos a entrevistas psiquiátricas no estructuradas; en ellos se ha podido detectar que un gran número de los pacientes que demandan atención médica general, presentan cuadros clínicos variables de depresión.<sup>7</sup>

Por otra parte los pacientes con diagnóstico de depresión alcanzan un porcentaje elevado en las consultas de psiquiatría ambulatoria, como en las salas de ingreso de los servicios de agudos, lo que ocurre, tanto en Cuba, como en otros países con culturas e idiosincrasias muy diferentes (Fig. 3.5).



**Fig. 3.5.** Evolución tras 1 año de tratamiento; 80 % de evolución adecuada y 15 % hacia la recurrencia.

Fuente: Stephen M. Stahl *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Planeta Argentina SAIC. Julio/1998: 11-21.

Para el profesor Claudio Palacios Mesa†, según expresa en su artículo titulado: "El incremento de la depresión en el mundo y la posible relación con fenómenos o factores sociales más frecuentes del siglo XX," el mundo, a pesar de los grandes adelantos científicos y técnicos, está sometido a situaciones críticas; la persistencia de una desigualdad económica innegable, el desgobierno,

la corrupción, la violencia, el racismo, las guerras y el genocidio propio de estas agresiones lo demuestran; así como las grandes catástrofes naturales, la desertificación, la sequía de grandes territorios, los huracanes, los temblores de tierra, las inundaciones etc. En el campo de la salud se destaca el consumo de las drogas, la falta de control sanitario de enfermedades curables no tratadas y la aparición de enfermedades graves e incurables como el SIDA, son flagelos que pueden conducir a la depresión en amplias capas sociales de la población.<sup>8</sup>

El profesor Palacios Mesa señala, además, que la depresión se ha convertido en la enfermedad psiquiátrica más frecuente de finales del siglo XX, se calcula que para 2020 será el segundo trastorno médico más frecuente de todas las enfermedades<sup>9</sup> y que los problemas mundiales ocasionarán un trastorno grave para la atención sanitaria hospitalaria y comunitaria; teniendo en cuenta que las depresiones requieren tratamiento con fármacos antidepresivos por más de un año, que pueden presentar un alto porcentaje de recurrencias y algunos casos se considerarán refractarios, unos mal diagnosticados y otros insuficientemente tratados.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen diferentes razones que justifican la existencia de un aumento real de la morbilidad de los trastornos depresivos, como es el incremento de la esperanza de vida en la mayoría de los países, con la consiguiente elevación de las cifras de personas expuestas a sufrir una depresión.<sup>10</sup> Además, las rápidas transformaciones psicosociales a las que se ve expuesto el hombre en la actualidad, engendran con frecuencia situaciones de ansiedad que conducen a frecuentes reacciones depresivas.

También se plantea que diversas enfermedades ocasionan un aumento significativo de la morbilidad, entre ellas están los trastornos cardiovasculares crónicos, enfermedades del colágeno, afectaciones gastrointestinales, trastornos cerebrovasculares y trastornos neurológicos; las que suelen ir asociadas hasta en 20 % a reacciones de depresión,<sup>11</sup> por otra parte el exagerado consumo actual de medicamentos, entre los que figuran las fenotiacinas, antihipertensivos y diversos fármacos hormonales, pueden actuar como desencadenantes de dichos cuadros clínicos de depresión.

A estos elementos se añade la mayor precisión diagnóstica del psiquiatra actual, la posibilidad de incorporar los equivalentes depresivos, en los diagnósticos de depresión, a partir de las normas de clasificación más actualizadas y el hecho de que los pacientes tienen una mayor accesibilidad a los servicios psiquiátricos, constituyen las razones expuestas por la OMS para explicar este incremento en la morbilidad de esta afección.

Desde el punto de vista nosográfico de la depresión, existen cuatro categorías etiológicas: la depresión endógena, donde aparece la herencia como factor básico; la depresión situacional, dimanada de situaciones de pérdida, estrés y soledad; la depresión neurótica, condicionada por la estructura neurótica

de ansiedad o fobias; y la depresión somatogena a partir de procesos somáticos o la administración de medicamentos o drogas (depresión farmacológica y adictiva).<sup>12</sup>

La depresión puede tener efectos neuropatológicos de larga duración e incluso de total irreversibilidad, haciendo que el tratamiento sea menos eficaz cuando ha progresado, que cuando los síntomas se han eliminado, mediante un tratamiento apropiado al principio del curso de la enfermedad. Es conocido que 2 de cada 3 pacientes con depresión presentan una respuesta positiva con 50 % o más de mejoría, después de 1 o 2 meses de tratamiento, con cualquier agente antidepresivo.

Si esta terapéutica se suprime durante el primer año después de la remisión, el paciente tiene 50 % de probabilidades de experimentar otro episodio, mientras que, si el tratamiento continúa hasta 1 año después de la remisión, solo hay entre 10 y 15 % de probabilidad de que el cuadro clínico se repita. A partir de esta observación se ha comenzado a desarrollar pautas para tratamiento con antidepresivos a largo plazo.<sup>13</sup>

La literatura más reciente señala que los tratamientos deben estar encaminados a conseguir la remisión total de los síntomas, ya que en los casos que solo tienen una recuperación parcial, aumenta la probabilidad de sufrir otro episodio y que la recuperación entre episodios futuros continuará siendo pobre o parcial.

Es importante destacar que las pautas de tratamiento consisten en tratar a los pacientes que tienen un primer episodio depresivo mayor, con un antidepresivo hasta la remisión y continuar con la medicación durante los 6 o 12 meses siguientes.

Los pacientes que han tenido tres episodios de depresión mayor, tienen 90 % de probabilidades de sufrir otro, de hecho, la OMS, recomienda considerar el tratamiento de mantenimiento para aplicarlo a los pacientes que han experimentado dos episodios depresivos dentro de un período de 5 años, según Coppen, Mendelwicz y Kielholz.

La duración adecuada del tratamiento de mantenimiento puede variar de un año a toda la vida, dependiendo de la historia personal del paciente, la probabilidad de que se produzcan recurrencias severas, los efectos secundarios de la terapia y la preferencia del propio paciente.

Se plantea que:

- Aquellos pacientes que logran un control sintomático pobre, a diferencia de los que logran un control completo de los síntomas, tienen un pronóstico peor.
- El control sintomático óptimo requiere de una dosis óptima.
- Las dosis de mantenimiento de imipramina más bajas, se asocian con peores resultados.
- Los fármacos de mantenimiento preferibles, son aquellos que se asocian con menos efectos secundarios.

Respecto a las dosis que se deben emplear en los tratamientos longitudinales, para prevenir la recaída y la recurrencia de la depresión, la mayoría de los clínicos se han atendido al principio de reducir a la mitad la dosis utilizada en el tratamiento inicial, durante un período indeterminado de tiempo; pero los resultados logrados, en nuevos ensayos clínicos, muestran que se requiere la misma dosis tanto para inducir, como para mantener la remisión.

En resumen, para Stephen Stahl,<sup>14</sup> la evolución de la depresión indica, que esta es una enfermedad de por vida, con probable recaída algunos meses después de un episodio dado, especialmente si se ha interrumpido la administración de antidepresivos y con propensión a múltiples recurrencias, posiblemente evitables, mediante un tratamiento a largo plazo con antidepresivos.

### **Trastorno depresivo mayor**

El trastorno depresivo mayor o depresión unipolar, se caracteriza porque el paciente presenta un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, según sus propias referencias o la observación de los demás, con disminución del interés o de la capacidad para el placer.

Presenta además cambios manifiestos en el peso corporal, por pérdida o aumento de este; trastornos del sueño, por insomnio mixto y en algunos casos por hipersomnia. Agitación o enlentecimiento psicomotor, irritabilidad, disminución de la capacidad para pensar, sentimientos de culpa excesiva e ideas inapropiadas que pueden llegar a ser delirantes, pensamientos de muerte e ideación suicida recurrente.<sup>15</sup>

La presencia de síntomas psicóticos en el trastorno depresivo mayor refleja la gravedad del trastorno, los cuales se categorizan como congruentes o no con el estado de ánimo, así aquellos pacientes que presentan síntomas incongruentes se han tipificado en entidades como: el trastorno esquizoafectivo, algún tipo de esquizofrenia u otra entidad diagnóstica diferente.

Los síntomas psicóticos suelen ser un signo de mal pronóstico, asociándose a factores como:

- Larga duración de los episodios.
- Disociación temporal entre los trastornos del estado de ánimo y los síntomas psicóticos.
- Mala adaptación premorbida.
- Implicaciones terapéuticas, ya que estos casos invariablemente necesitan fármacos antipsicóticos, además de los antidepresivos, o pueden requerir terapia electroconvulsiva (TEC) para lograr una mejoría clínica.

El trastorno depresivo mayor puede presentarse como episodio único o con episodios recurrentes,<sup>16</sup> requiriendo, en este último caso, que los diferentes episodios de depresión estén separados por un período de 2 semanas aproximadamente sin síntomas.



En el trastorno depresivo mayor con melancolía, la depresión generalmente presenta síntomas muy específicos, caracterizados por despertar temprano en la mañana, 2 o 3 h más temprano de lo habitual, período en que los síntomas son más intensos; anorexia significativa que ocasiona una marcada pérdida de peso; sentimientos de culpa inapropiados y excesivos; y trastornos motores, dados por notable retardo psicomotor o contrariamente, manifestaciones de agitación psicomotriz. Estos pacientes muestran una respuesta positiva, tanto al uso de fármacos antidepresivos, como a la TEC.

Factores potencializadores del riesgo para depresión mayor:

- Género: es dos veces más probable en las mujeres.
- Edad: el pico en la edad de comienzo está entre los 20 y 40 años.
- Historia familiar: el riesgo es de 1,5 a 3 veces mayor, si hay historia positiva.
- Estatus marital: en personas separadas y divorciadas las tasas son más altas.
- Posparto: el riesgo aumenta en los 6 meses siguientes al parto.
- Acontecimientos vitales negativos: asociación posible.
- Muerte temprana de los padres: asociación posible.

Si bien estos elementos son resultado de estudios internacionales, en las investigaciones realizadas en Cuba se presenta una correspondencia similar, sobre todo en lo concerniente al predominio en mujeres, el debut entre la segunda y tercera décadas de la vida y el mayor riesgo a enfermar, en los casos con una historia familiar previa; situación que ocurre tanto para la depresión mayor recurrente, como para la depresión del trastorno bipolar.

En cuanto al incremento del riesgo de depresión en el puerperio inmediato e incluso en los primeros 6 meses siguientes al parto, esta asociación no se corresponde a lo observado en la práctica cotidiana, donde se evidencia una mayor incidencia de psicosis paranoide que los cuadros de depresión mayor.

También se ha observado que los pacientes con depresión unipolar, tienden a presentar episodios de larga duración, mayor frecuencia de intentos suicidas y gravedad extrema, de manera similar a como lo reportan otros investigadores, lo que se diferencia de lo observado en la depresión del trastorno bipolar, en el cual aparece mayor variación diurna del humor, con empeoramiento matutino, tendencia a la hipersomnolia, al entecimiento psicomotor y a la aparición de otros síntomas psicóticos.

A continuación se expone el cuadro clínico siguiente:

- Paciente: ERM.
- Historia clínica: 033506.

- Edad: 52 años.
- Sexo: femenino.
- Raza: blanca.
- Estado civil: casada.
- Escolaridad: 9no. grado.
- Antecedentes patológicos familiares: no refiere.
- Antecedentes patológicos personales: presentó su primer cuadro clínico psiquiátrico hace 8 años, a los 44 años de edad, desde entonces ha ingresado en siete ocasiones, por cuadros de depresión intensa.

**Historia de la enfermedad actual.** Presenta antecedentes de cuadros clínicos de depresión profunda que tienden a prolongarse hasta 5 o 6 meses, asociadas a ideas e intentos suicidas. El cuadro clínico actual comenzó a instalarse desde hace aproximadamente 4 meses, sin causas aparentes para ello, caracterizado por marcada tristeza, pobreza ideativa y falta de interés para el desarrollo de las actividades hogareñas; pasa la mayor parte del tiempo encamada, con escasa comunicación hacia las persona que la rodean, quejándose de malestares inespecíficos y de tener deseos de morir; identificando sus molestias mucho más intensas en la mañana, con tendencia a la mejoría en la tarde-noche. Al examen se precisa hipobulia, hiperconcentración hacia sí, pensamiento paralógico enlentecido, con ideas de minusvalía, pesimismo y pensamientos de muerte de connotación delirante. No se precisan alucinaciones, hay descuido de los hábitos higiénico-estéticos, hipofrodisia, lenguaje con monosílabos y un patrón de sueño con insomnio mixto.

**Diagnóstico sindrómico.** Síndrome depresivo de nivel psicótico.

**Diagnóstico nosológico.** Depresión mayor recurrente.

Las tasas de mortalidad en la depresión se consideran entre las más altas en comparación con las restantes entidades psiquiátricas, se plantea que existen entre 30 000 a 35 000 suicidios anuales<sup>17</sup> por esta causa; los accidentes fatales debido al deterioro de la concentración y la atención en estos pacientes es muy elevada y las muertes por enfermedades que pueden ser secuelas de la depresión, como el abuso del alcohol alcanza una alta proporción.

En la tabla 3.1. se analizan algunas diferencias clínicas entre la depresión mayor unipolar y la depresión mayor del trastorno bipolar.

Las tasas de morbilidad también se reflejan con características similares, predominan los intentos de suicidio, que alcanzan una proporción de 10 en cada 100 sujetos deprimidos; continúan en frecuencia los accidentes, enfermedades resultantes, abuso de sustancias y otros fenómenos de carácter social, como la pérdida del trabajo, familias disfuncionales, lesiones por accidentes de trabajo etcétera.

**Tabla 3.1.** Diferencias clínicas entre depresiones unipolares (UP) y bipolares (BP)

Variables	Resultados
Duración del episodio	UP > BP
Variación de síntomas durante el episodio	BP > UP
Labilidad del humor	BP > UP
Episodios recortados	UP > BP
Pérdida de peso	UP > BP
Pérdida de apetito	UP > BP
Quejas somáticas	UP > BP
Hipersomnia	BP > UP
Empeoramiento matutino del humor	BP > UP
Actividad	BP > UP
Enlentecimiento psicomotor	UP > BP
Agitación psicomotora	BP > UP
Pensamientos suicidas	UP > BP
Ansiedad	UP > BP
Síntomas psicóticos	UP > BP

Fuente: *Los trastornos afectivos: Características clínicas/L. Pintor y C.*

### Depresiones atípicas

El delirio depresivo típico del humor depresivo, se caracteriza por las temáticas siguientes: culpabilidad y autorreproches/preocupaciones económicas/enfermedad y muerte.

Este delirio se caracteriza por ser plenamente congruente con el mundo depresivo en que está sumergido el sujeto, se nutre de temas concentrados en su existencia personal principalmente, sin grandes influencias de los factores socioculturales o medio ambientales y se ha denominado por algunos autores como delirio autístico.

Cuando este cuadro clínico se mezcla con otros elementos afectivos, como son la desconfianza, la irritabilidad y la ansiedad, se modifica la ideación delirante, de forma tal que la tonalidad autística queda suplantada por una paranoide, constituyendo entonces el delirio depresivo atípico, propio de la depresión paranoide.

Estas depresiones paranoides se caracterizan, porque pueden variar en su intensidad de unos cuadros clínicos a otros y no, necesariamente, deben ser intensas; son consideradas depresiones delirantes referenciales o relacionales, porque se acompañan, con frecuencia, de un cortejo alucinatorio asociado al contexto delirante. Su aparición es más frecuente en la población femenina, a partir de los 40 años o más y presentan elevadas tasas de incidencia y prevalencia.

Este delirio depresivo paranoide, se comporta con tres clases de autorreferencias: las autorreferencias puras, donde el sujeto se siente el centro de las miradas, gestos, sonrisas, conversaciones, etc.; las autorreferencias de perjuicio, dadas por faltas de respeto, señales de desprecio, insultos, malevolencia, etc. y las autorreferencias de persecución, donde priman las amenazas de muerte, tentativas de envenenamiento e intento de secuestro.<sup>18</sup>

Estos cuadros clínicos con frecuencia plantean dudas diagnósticas, en particular con la esquizofrenia paranoide y con la psicosis esquizoafectiva, además presentan una especial resistencia al tratamiento exclusivo con fármacos antidepresivos, por lo que se hace necesario la asociación con fármacos neurolépticos, sobre todo con antipsicóticos sedativos, como la clorpromacina, tioridazina, etcétera.

La depresión paranoide no solo es atípica en su estructura clínica, sino también en el plano neuroquímico, ya que cursa con un déficit en la actividad del sistema noradrenérgico, a nivel del sistema límbico y del hipotálamo; con alteraciones en el sistema serotoninérgico, similar a como ocurre en todas las depresiones; sino, además, porque presenta una actividad excesiva del sistema dopaminérgico.<sup>19</sup>

En resumen, las depresiones paranoides quedan presentadas como depresiones atípicas, con abundancia de elementos delirantes, a veces con alucinaciones auditivas en forma de voces, enlazadas en diálogo o conversación, en intensa comunicación con los demás, distorsionada por la desconfianza y la hostilidad; estructurada en la figura del delirio relacional, asumida con una actitud plenamente egocéntrica, con ciertas exigencias psicofarmacológicas peculiares y normas especiales para la orientación terapéutica.

A continuación se analiza este ejemplo práctico:

- Paciente: RHL.
- Historia clínica: 035168.
- Edad: 57 años.
- Sexo: femenino.
- Raza: blanca.
- Escolaridad: 10mo. grado.
- Estado civil: casada.
- Antecedentes patológicos familiares: no se señalan.
- Antecedentes patológicos personales: sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, comenzando con estas manifestaciones desde hace aproximadamente 2 meses.

**Historia de la enfermedad actual.** Paciente que sin causas aparente comenzó a sentirse deprimida, cuadro clínico que se fue intensificando con el transcurso de los días, llevando una evolución de aproximadamente 2 meses. En la actualidad está profundamente deprimida, muy angustiada porque piensa

que se va a morir, ha dejado de comer, tiene dificultad para dormir y coopera poco en la entrevista, pues no tiene deseos de hablar; en ocasiones escucha voces que la llaman y le dicen que se mate, piensa que le hacen “brujería”, que la vigilan para saber lo que ella hace y lo que piensa, así como que las vecinas hablan mal de ella. Se mantiene angustiada porque presiente que al esposo va a ocurrirle algo malo. Al examen se detectan alucinaciones auditivas, pensamiento ilógico, enlentecido con ideas delirantes depresivas de minusvalía y de muerte e ideas delirantes paranoides de daño, persecución y referencia. Patrón de sueño con insomnio matutino.

**Diagnóstico sindrómico.** Síndrome delirante depresivo de nivel psicótico con elementos paranoides asociados.

**Diagnóstico nosológico.** Depresión mayor paranoide.

### **Trastorno distímico**

El rasgo esencial que caracteriza al trastorno distímico, es una alteración crónica no psicótica, dada por un humor deprimido o una pérdida de interés o placer por todas o casi todas las actividades y pasatiempos cotidianos.<sup>20</sup>

Es una enfermedad duradera de al menos 2 años de evolución, con ánimo deprimido y síntomas asociados. Estas alteraciones pueden ser relativamente persistentes, en caso de que el trastorno se considere crónico; o puede ser intermitente, en caso de que los períodos de síntomas estén separados por intervalos de estado anímico normal.

Los períodos depresivos, por lo general no se acompañan de alucinaciones, delirios ni otras manifestaciones psicóticas. Entre los síntomas asociados figuran la falta de apetito, cambio de peso, pérdida de interés o placer por las actividades cotidianas, disminución de la actividad sexual, preocupación obsesiva por la salud e ideas de suicidio. Puede presentarse como: dolores crónicos, insomnio, pérdida de peso, etcétera.

**Quejas hipocondríacas y somáticas.** Estos pacientes se caracterizan por presentar quejas médicas recurrentes.

**Pesimismo y desesperanza.** Los pacientes pueden presentar sentimientos de autorreproche y de fracaso en la vida, así como funcionamiento inadecuado en el hogar, matrimonio, trabajo etcétera.

**Abuso de alcohol.** Entre 25 y 50 % de los consumidores de alcohol presentan cuadros clínicos de depresión asociada, es a su vez un elemento muy común entre las mujeres que se alcoholizan entre la cuarta y quinta década de la vida.

**Consumo de fármacos.** El consumo de anfetaminas, barbitúricos, esteroides y otros fármacos pueden producir depresión tras un período de uso continuado. Este fenómeno también se produce con el consumo de otras drogas, entre ellas marihuana y cocaína.

El trastorno distímico puede comenzar en etapas tempranas de la adolescencia o en el adulto joven, con síntomas de naturaleza crónica por largos períodos de tiempo, hasta el punto de ser considerados como parte de su personalidad; sin embargo, el período más común de comienzo es la madurez<sup>21</sup> y la edad intermedia, con una historia de adaptación social relativamente buena. No es frecuente su comienzo en edades avanzadas, cuando esto ocurre se hace muy difícil su diagnóstico; siendo necesario diferenciar la seudodemencia depresiva de la demencia verdadera.

El comienzo de los síntomas depresivos puede presentarse de tres formas diferentes: gradual o insidioso; pueden instalarse a partir de episodios de depresión aguda y aparecer como síntomas residuales tras una reacción de duelo.

En esta entidad, al igual que en todos los trastornos afectivos existe un alto riesgo de suicidio, por lo que es necesario tener en cuenta los elementos que lo potencializan, identificar la historia anterior de intentos suicidas, así como explorar las fantasías suicidas que pueden estar presente en un número elevado de ellos.

El pronóstico de los pacientes con trastornos distímicos a veces es incierto, ya que es frecuente que presenten continuados episodios de depresión, asociado a una alteración gradual del funcionamiento social; también son frecuentes los ingresos hospitalarios, muchas veces condicionados por actos suicidas o por agravación de la sintomatología somática.

En el diagnóstico diferencial se incluyen fundamentalmente, los trastornos somatoformes y los de personalidad, en particular el trastorno histriónico de la personalidad.

Se presenta un ejemplo práctico:

- Paciente: SRB.
- Historia clínica: 8002242.
- Edad: 21 años.
- Sexo: femenino.
- Raza: blanca.
- Escolaridad: 8vo. grado.
- Estado civil: casada.
- Antecedentes patológicos familiares: padre alcohólico.
- Antecedentes patológicos personales: antecedentes de una infancia infeliz por el alcoholismo del padre y los conflictos familiares que esto ocasionó. Ha sido siempre una persona tímida, introvertida, inhibida e insegura.

**Historia de la enfermedad actual.** Paciente que niega haber recibido atención psiquiátrica, a pesar de haber sido siempre tímida, poco divertida y *acomplejada*, lo que le ha dificultado poder mantener buenas relaciones interpersonales.

Señala que desde hace más o menos 1 año se siente mal, a raíz de la ruptura de sus relaciones con su pareja, ya que este le era infiel. A partir de ese momento comenzó a deprimirse, con tendencia al llanto y ansiedad en ocasiones, incrementándose, además, su tendencia al retraimiento. Estos síntomas son fluctuantes, ya que en ocasiones son muy intensos y en otros momentos más ligeros.

Acude ahora y solicita ayuda porque quiere cambiar y sentirse mejor, por lo que se decidió su ingreso en hospitalización parcial, e incorporación a un grupo de psicoterapia para pacientes neuróticos.

Al examen se constata: fascie deprimida, hipotimia, tristeza ligera con tendencia al llanto y ansiedad ocasional, pensamientos sobrevalorados en relación con sus conflictos vigentes. Hipobulia, hipoquinesia e hipofrodisia, así como trastornos del sueño en algunos momentos.

En su juicio crítico se precisan: cobardía en sí misma y temor a enfrentar la vida y sus problemas. Limitación en su comunicación personal y poco afectiva, necesidades patológicas de reconocimiento y afecto hacia las figuras parentales. Motivaciones inconscientes: poca satisfacción con necesidades de reconocimiento en adopción de un estilo de vida caracterizado por timidez e inseguridad. Conflictos de aproximación–evitación hacia la figura paterna.

**Diagnóstico sindrómico.** Síndrome afectivo-depresivo de nivel neurótico.

**Diagnóstico nosológico.** Trastorno distímico.

## **Trastorno bipolar**

Se trata de un trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados, en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados, de forma que en ocasiones, la alteración consiste en una exaltación del ánimo y aumento de la vitalidad (manía o hipomanía) y en otras, en su disminución (depresión), con recuperación completa entre los episodios aislados.<sup>22</sup>

Ambos tipos de episodios, sobrevienen a menudo, a raíz de acontecimientos estresantes u otros traumas psicológicos. Los episodios de manía comienzan normalmente de manera brusca y pueden prolongarse durante un período de tiempo que oscila entre 2 semanas y 4 a 5 meses, es rara la presencia de cuadros de manía recurrente sin episodios depresivos, ya que generalmente aparece formando parte de un trastorno bifásico. Las depresiones comienzan de manera más insidiosa y tienden a durar más de 6 meses, aunque raramente se prolongan más allá de 1 año.

El primer episodio puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud, la frecuencia en que se producen los episodios y la forma de las recaídas y remisiones pueden ser muy variables, aunque las remisiones tienden a ser más cortas y las depresiones más frecuentes y prolongadas,

al sobrepasar la edad media de la vida. A diferencia de otros trastornos del humor, la incidencia en ambos sexos es aproximadamente la misma.

Aunque las formas clásicas del trastorno bipolar consisten en la alternancia de los episodios maníacos y depresivos, separados por períodos de estados de ánimo normal, no es raro que se presenten en forma mixta, de tal manera que un estado depresivo puede acompañarse durante días o semanas de hiperactividad y logorrea, o que un humor maníaco se acompañe de agitación, pérdida de la vitalidad y de la libido.<sup>23</sup>

La depresión bipolar puede cursar con estupor, seudodemencia, anergia, hipersomnolia o insomnio, agitación, y más raramente con suicidio o secuencia de asesinato-suicidio.

El repertorio de conductas típicas de la manía es más amplio e incluye comportamientos inadecuados, alborotos y disturbios públicos, alteraciones en la conducta sexual, ruina económica, abuso en el consumo de alcohol y estimulantes<sup>24</sup> conductas explosivas e incluso trastornos delirantes.

En la actualidad el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), tomando en cuenta los elementos de homogeneidad clínica, biológica-genética y características de curso y pronóstico, identifica cuatro tipos de trastornos bipolares:

**Trastorno bipolar I.** Corresponde al patrón clásicamente descrito como psicosis maníaco-depresiva. Su sello clínico es la presencia de al menos un episodio de manía, asociado o no a episodios de hipomanía, depresión o a estados mixtos; los episodios depresivos mayores no son indispensables para el diagnóstico.

La manía está caracterizada por tres elementos centrales: humor patológicamente elevado, actividad motora aumentada e ideas de grandiosidad. Junto a estas características es posible observar una aceleración en el curso del pensamiento y lenguaje; pérdida de las sutiles claves que rigen la interacción social; aumento del deseo sexual; hiperfagia; insomnio y manifestaciones psicóticas. Desde el punto de vista afectivo, es también posible observar la presencia de irritabilidad e ira ante estímulos mínimos. Dos características clínicas de importancia en la mayoría de los episodios maníacos son, la falta de juicio crítico y el deterioro del funcionamiento social y laboral. Esto último determina graves consecuencias para el paciente y su entorno.

**Trastorno bipolar II.** Describe a un grupo de pacientes que presentan episodios depresivos mayores recidivantes, alternados con fases de hipomanía, de al menos 4 días de duración. Por definición, el trastorno bipolar II no presenta episodios de manía, ni fases mixtas. El concepto de hipomanía hace referencia a un estado caracterizado por una elevación patológica del humor de intensidad leve a moderada, aumento en la energía y actividad física y un optimismo poco habitual. Durante el episodio de hipomanía, generalmente se conserva el juicio crítico y no se produce un deterioro en el rendimiento social y laboral.



**Trastorno ciclotímico.** Se refiere a un grupo de pacientes que presentan variaciones cíclicas del humor, caracterizadas por numerosos períodos de síntomas hipomaniacos de menos de 4 días de duración, alternados con períodos de síntomas depresivos, que no alcanzan a constituir un episodio afectivo mayor. Las primeras descripciones realizadas por Kraepelin, consideraban a la ciclotimia, como una forma de temperamento que predisponía a frecuentes fluctuaciones del estado psíquico.

**Trastorno bipolar no especificado.** Incluye a los trastornos con características bipolares, pero que no cumplen estrictamente con los criterios planteados para los tres trastornos previamente descritos.

Entre las características generales que identifican a los trastornos bipolares se encuentran las siguientes:

- Pueden presentar alternancia de episodios maníacos y depresivos.
- No existen motivos desencadenantes evidentes, en la gran mayoría de los casos.
- Tampoco existen componentes somáticos, que hayan determinado la aparición del cuadro clínico y que lo mantenga.
- El comienzo suele ser solapado, insidioso y progresivo.
- Existen antecedentes heredofamiliares.
- Aparecen en la juventud, entre los 15 y 30 años, aunque la forma unipolar puede aparecer más tardíamente.
- Son habituales las alteraciones del sueño.
- Funcionan por fases periódicas; las formas recurrentes presentan intervalos libres entre cada episodio.
- Algunas formas dejadas a su libre evolución, pueden incrementar el número y frecuencia de los ciclos.
- El tiempo que transcurre entre cada episodio (intervalo libre) se va acortando cuanto más crisis se han padecido.
- No presentan deterioro o defecto como ocurre en las psicosis procesales. Sin embargo, la recurrencia puede llevar a la incapacidad.
- La aparición de algunos cuadros clínicos parece guardar relación con los cambios estacionales (depresión estacional).
- La inducción a la manía por antidepresivos es de 10 % tanto con el uso de tricíclicos como de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- De los pacientes que ciclan 60 % tienen historia previa de manía.

Según Klerman, la actual tendencia es a ampliar las fronteras del trastorno bipolar (1981), el cual describe 6 subtipos de trastornos bipolares:

1. Trastorno bipolar I: manía más depresión.
2. Trastorno bipolar II: hipomanía más depresión mayor.
3. Trastorno bipolar III: manía farmacógena.
4. Trastorno bipolar IV: ciclotimia.

5. Trastorno bipolar V: depresión más historia familiar bipolar.
6. Trastorno bipolar VI: manía unipolar.

El trastorno bipolar I es el cuadro clínico típico, caracterizado por manía o depresión, el bipolar II, descrito por Fieve y Dunner (1975), se caracteriza por períodos de depresión y de hipomanía, durante los que el paciente experimenta exaltación del ánimo, verborrea, disminución del sueño y contenidos del pensamiento de corte expansivo, pero conservando intacto el contacto con la realidad. Mientras que Klerman clasifica como bipolares III a aquellos pacientes que la medicación antidepressiva puede desencadenar el comienzo de los síntomas maníacos.

Se han descrito una serie de rasgos característicos de los ciclotímicos, tales como marcada irregularidad en la productividad laboral, períodos de contacto social desinhibido o aislamiento extremo, deficiente autoestima o actitudes de prepotencia, promiscuidad episódica y frecuente abuso de alcohol o drogas, son algunas de las manifestaciones que identifican al trastorno bipolar IV, catalogándose como una forma ligera de enfermedad bipolar.

El subtipo bipolar V corresponde a pacientes con depresión endógena recurrente, con antecedentes familiares de depresión bipolar; y el subtipo bipolar VI hace referencia a aquellos casos que tienen solamente episodios maníacos sin historia de depresión.

### **Episodio maníaco**

El trastorno básico de la manía se caracteriza por cambios en la afectividad, en el sentido de la exaltación vital, que puede expresarse como una euforia franca, o en otros casos con expresiones disfóricas.

En la euforia maníaca se presenta una alegría excesiva, en la cual el paciente refleja satisfacción y vitalidad desbordante, no cesa de hablar, con un lenguaje fácil y desinhibido, apenas duerme y presenta una marcada resistencia a la fatiga, con incesante actividad física que lo lleva a emprender múltiples tareas, que finalmente muchas veces deja sin finalizar. Sin embargo, esta imagen puede modificarse y dar paso a la irritabilidad colérica, acompañada de reacciones agresivas y violentas, con cuadros de excitación psicomotriz que aparecen como expresión del incremento de su actividad, con movimientos desordenados y estériles.<sup>25</sup>

El curso del pensamiento también se encuentra acelerado, desordenado y con pobreza en su rendimiento. Las ideas y las representaciones fantásticas afluyen vertiginosamente, su lenguaje fluido se desvía fácil ante el más mínimo motivo y surgen ideas deliroides, de temática expansiva.

A medida que se incrementa la manía se olvidan las consideraciones formales del lenguaje, el tono de voz es elevado y se torna cada vez más fuerte,

rápido y difícil de interpretar; lleno de rarezas, chistes y juegos de palabras. La comunicación puede ser tangencial, circunstancial, descarrilado y con tendencia a la verborrea.

Las ideas no se asocian solamente por su contenido esencial sino, fundamentalmente, por detalles superficiales, puede llegar a la fuga de ideas, a la ensalada de palabras y a los neologismos y asonancias, dando lugar a un lenguaje incomprensible.

Junto a los síntomas fundamentales de la triada: afectividad, pensamiento y voluntad, se unen una serie de síntomas físicos como son el insomnio, bulimia o anorexia, taquicardia, hipertensión, aumento de la libido, etc. El excesivo consumo de alcohol y/o el abuso de sustancias tóxicas, es frecuente en estos pacientes y puede llevar a la exacerbación del cuadro clínico.<sup>26</sup>

En sí, no se puede hablar de episodio maníaco hasta que la duración del síndrome alcance al menos siete días, lleve a un deterioro sociolaboral marcado o aparezcan síntomas psicóticos. La gravedad del episodio maníaco, incluye, tanto el número de síntomas, como la naturaleza o gravedad de estos.

### **Episodio hipomaníaco**

Se identifican los cuadros clínicos de hipomanía como un grado menor de manía, caracterizado por una exaltación leve del estado de ánimo y de la actividad en general, con sentimientos marcados de bienestar y un elevado rendimiento físico y mental.

El individuo se torna más sociable, hablador, con una familiaridad excesiva, vigor sexual y disminución de las necesidades del sueño, pero sin una intensidad suficiente como para interferir con su actividad laboral o provocar rechazo social. En algunos casos la irritabilidad y la grosería pueden sustituir a la exagerada sociabilidad eufórica.

Las dificultades para realizar su diagnóstico, es la principal fuente de error para la identificación del trastorno bipolar II, ya que tiende a confundirse con el trastorno unipolar y con los trastornos de la personalidad.

Entre los factores que dificultan el diagnóstico de la hipomanía se encuentran:

- Bienestar subjetivo del paciente.
- Ausencia de conciencia de enfermedad.
- Gravedad psicopatológica que es moderada.
- Dificultad para distinguirla de la alegría no patológica, en especial tras la remisión de una depresión.
- Tendencia a recordar mejor, otros estados psicopatológico.
- Duración frecuentemente corta.
- Criterios diagnósticos demasiado estrictos.
- Desconocimiento popular de la existencia de esta.

- Dificultad de su identificación en personas con temperamento hipertímico.
- Confusión frecuente con trastornos de conducta caracterológicos.
- Enmascaramiento por consumo concomitante de sustancias estimulantes.
- Contratransferencia derivada de la irritabilidad.

En la CIE-10 se especifican tres niveles de gravedad, que comparten la exaltación del humor y el aumento de la cantidad y velocidad de la actividad física y mental, propias del individuo; además de la hipomanía ya descrita, incorporan la manía sin síntomas psicóticos y la manía con síntomas psicóticos.

En la manía sin síntomas psicóticos existe una exaltación del humor, generalmente sin relación con las circunstancias ambientales, que puede variar desde una jovialidad descuidada hasta una excitación casi incontrolable. Pueden presentarse trastornos de la percepción, tales como, apreciación de los colores especialmente vividos y hermosos o bien una preocupación por los detalles finos de las superficies o texturas.

La euforia se acompaña de hiperactividad, logorrea, y disminución de las actividades del sueño, pérdida de la inhibición social normal y gran tendencia a distraerse. Se expresan ideas extraordinariamente optimistas, que pueden llegar a ser de grandeza. En algunos casos, el humor es más irritable y receloso que exaltado. Este episodio debe durar al menos una semana y debe ser lo suficientemente grave como para alterar la actividad laboral y social.

La manía con síntomas psicóticos se presenta como una forma de manía de mayor gravedad, el aumento de su estima y las ideas de grandeza pueden desembocar en ideas delirantes megalomaniacas, así como la irritabilidad y el recelo pueden dar paso a los delirios de persecución.

La fuga de ideas y la logorrea dan lugar a una falta de comprensibilidad del lenguaje, la excitación y la actividad física intensas y mantenidas dan lugar a agresiones o violencias. El descuido de la alimentación, de ingestión de líquidos y de higiene personal, puede ocasionar situaciones peligrosas para la vida.

### **Episodios maníacos atípicos**

Entre los episodios atípicos se encuentran la presencia de manía en los adolescentes; estos cuadros clínicos con frecuencia son diagnosticados erróneamente, ya sea porque son valorados como esquizofrénicos o como trastornos de personalidad antisocial, ya que los adolescentes son más proclives a presentar síntomas psicóticos y/o a asociar su cuadro clínico al consumo abusivo de alcohol y otras sustancias tóxicas, fracaso escolar, alteraciones de conducta y gran irritabilidad.<sup>27</sup>

También se consideran atípicos los cuadros clínicos de manía puerperal; para algunos investigadores la incidencia de manía en el posparto en las mujeres bipolares es más elevado (superior a 20 %) que en las mujeres sanas.

Por último, la manía orgánica se caracteriza por presentar un estado de alteración del humor indistinguible de la manía funcional o primaria.<sup>28</sup> Esta diferencia es más bien conceptual, basada en que este trastorno es secundario a enfermedades médicas o a drogas. Estudios recientes señalan que existen algunas diferencias entre la manía asociada a antidepresivos y la manía espontánea, se acentúa que la primera es más suave y conforma un síndrome más limitado en el tiempo que la espontánea.

### **Trastorno bipolar I**

Trastorno caracterizado por la presencia de síntomas maníacos, que puede presentarse como un episodio maníaco único, en el caso de que el paciente esté presentando su primer episodio o puede adoptar un carácter recurrente, ya sea maníaco, depresivo o mixto. La mayoría de estos pacientes experimentan tanto episodios depresivos como maníacos, aunque entre 10 y 20 % sufren únicamente episodios maníacos; por otro lado a medida que el trastorno progresa, el tiempo de sanidad transcurrido entre los diferentes episodios se acorta.

El pronóstico en estos pacientes es peor, que para los que presentan un trastorno depresivo mayor, aunque la profilaxis con litio mejora el curso y el pronóstico<sup>29</sup> en 50 a 60 % de los casos, los que logran un mejor control de sus síntomas.

Son indicadores de un mejor pronóstico, la presencia de episodios maníacos de corta duración; el inicio de la enfermedad en edades avanzadas; escasa ideación suicida y poca comorbilidad con otras patologías médicas o psiquiátricas.

Puede presentarse este trastorno tanto en personas muy jóvenes, como en ancianos. En niños y adolescentes tiene una incidencia de 1 % aunque muchas veces su diagnóstico se hace difícil por la atipicidad de sus síntomas, confundiendo con frecuencia con los trastornos esquizofrénicos.<sup>30</sup> En la vejez los cuadros clínicos de manía son muy frecuentes y sus factores causales pueden ser múltiples, incluyendo patologías médicas no psiquiátricas como las demencias.

Los pacientes bipolares I son especialmente vulnerables, al cambio brusco de un cuadro clínico a otro (*switch*). Para algunos autores, el *switch* tiende a ser de tipo hipomaníaco si se utilizan los antidepresivos IMAO, mientras que con los antidepresivos tricíclicos estos cuadros tienen mayor intensidad.<sup>31</sup>

Se analiza este ejemplo de un caso portador de un trastorno bipolar I:

- Paciente: WPV.
- Historia clínica: 026332.
- Edad: 41 años.
- Sexo: masculino.
- Escolaridad: universitario.
- Estado civil: casado.

- Antecedentes patológicos familiares: varios tíos maternos con trastornos psiquiátricos.
- Antecedentes patológicos personales: comienzo de la enfermedad a los 17 años de edad, desde entonces ha tenido varios cuadros clínicos de descompensación, algunos con crisis de excitación maníaca y otros de depresión, requiriendo ingresos en numerosas ocasiones.

**Historia de la enfermedad actual.** Paciente con antecedentes de haber presentado recientemente un cuadro de depresión ligera, que duró alrededor de 30 días, estado afectivo del cual mejoró hasta lograr sentirse plenamente bien durante 15 días aproximadamente. Posterior a esto comenzó a presentar nuevos cambios anímicos, sintiéndose muy feliz y afortunado, que se fue incrementando, de manera progresiva, para sentirse un poco después alterado, intranquilo, deambulando continuamente, primero durante el día y posteriormente día y noche; regala sus cosas y ha comenzado a ingerir bebidas alcohólicas lo que no es habitual en él, habla alto, con muchos detalles y muy rápido, exponiendo sin inhibiciones, sus preocupaciones relacionadas con el sexo y enamorando a todas las mujeres que estén a su alrededor, considerándose superdotado y con poderes religiosos que lo ayudan al éxito.

En ocasiones está muy irritable, tiene dificultad para conciliar el sueño y despierta temprano en la mañana, sin que por ello se queje de necesidad de sueño. Se muestra dispuesto en las labores del hogar, inicia varias cosas a la vez, pero ninguna de las cuales llega a concluir.

Al examen presenta: conciencia psicológica hiperfrénica, atención distráctil, no crítica de enfermedad, irritabilidad frecuente sobre todo cuando lo contradicen, hipertimia displacentera, disforia, hipererotismo, incremento de intereses religiosos, pensamiento paralógico, prolijo, acelerado y con ideas delirantes de tipo megalomaníacas.

**Diagnóstico sindrómico.** Síndrome maníaco.

**Diagnóstico nosológico.** Trastorno afectivo bipolar I.

## **Trastorno bipolar II**

**Características clínicas.** Trastorno identificado también como episodio depresivo mayor recurrente con hipomanía. Se afirma, por algunos investigadores, que en muchos pacientes, los síntomas más prominentes son los de los episodios depresivos y el curso de estos trastornos son interrumpidos por síntomas maníacos leves. Los criterios diagnósticos especifican la gravedad, frecuencia y duración, a partir de los síntomas hipomaníacos.

Su tratamiento debe cumplimentarse con precaución, pues el uso de los fármacos antidepresivos durante los episodios de depresión pueden precipitar un episodio maníaco, recomendándose las mismas estrategias farmacológicas

utilizadas en el trastorno bipolar I en relación con el uso del carbonato de litio y los fármacos anticonvulsivantes<sup>31</sup> y que se expondrá más adelante.

A continuación un ejemplo práctico de ello:

- Paciente: SGB.
- Historia clínica: 028776.
- Edad: 59 años.
- Sexo: femenino.
- Escolaridad: primaria.
- Estado civil: divorciada.
- Antecedentes patológicos familiares: tres hermanos con trastornos psiquiátricos y un hermano alcohólico.
- Antecedentes patológicos personales: inicio de trastornos psiquiátricos a los 36 años de edad, desde entonces ha tenido numerosos ingresos por estados depresivos, profundos y prolongados, algunos de ellos, precedidos por cuadros clínicos de hipomanía ligera de corta duración.

**Historia de la enfermedad actual.** El cuadro clínico actual comenzó con insomnio, inquietud y alegría tenuemente superior que lo habitual, manifestaciones que se evidenciaron durante 4 o 5 días; luego, de manera insidiosa y progresiva, comenzó a deprimirse, hablar poco, enlentecida en sus movimientos y con gran somnolencia, múltiples ideas relacionadas con su salud física y la de sus familiares más allegados, teniendo, además, la sensación de que su cuerpo está *podrido* por dentro y percibiendo, incluso, el mal olor que esto desprende. Estos síntomas que han persistido durante más de 2 meses, continúan incrementándose cada vez más.

Durante la entrevista se precisan las manifestaciones clínicas siguientes: conciencia psicológica hipobúlica, hiperconcentración hacia sí, memoria de fijación para hechos recientes conservada, hipermnésis para eventos pasados, así como pérdida de intereses y motivaciones. Pensamiento ilógico, lentificado, ideas de tipo delirantes nihilistas e hipocondríacas. Hipotimia, tristeza entre moderada y profunda, que se incrementa en el horario de la tarde-noche, hipobulia, hipofrodisia e hipoquinesia. Afectación de los hábitos higiénicos y estéticos, negativa a la ingestión de alimentos, pérdida aproximada de 30 libras de peso, patrón de sueño caracterizado por insomnio vespertino.

**Diagnóstico sindrómico.** Síndrome afectivo-depresivo de nivel psicótico.

**Diagnóstico nosológico.** Trastorno afectivo bipolar II.

En la tabla 3.2 se muestran las características diferenciales entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II.

**Tabla 3.2.** Características diferenciales entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II

Trastorno bipolar I	Trastorno bipolar II
Episodio maníaco único	Presencia de uno o más episodios depresivos mayores
Episodios maníacos recurrentes	Presencia, al menos, de un episodio hipomaníaco
Episodio más reciente maníaco	No ha habido episodio maníaco, ni mixto
Episodio más reciente mixto	Los síntomas no se explican por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, una esquizofrenia o un trastorno esquizofreniforme
Episodio más reciente depresivo	Mejor respuesta a terapéutica profiláctica con litio

### Cicladores rápidos

El concepto de ciclador rápido fue introducido por Dunner y Fieve en 1974 para identificar a aquellos pacientes que presentan cuatro o más episodios anuales. Según este concepto entre 15 y 20 % de los pacientes bipolares serían cicladores rápidos, los cuales presentan recaídas más frecuentes, pero indistinguibles de las de otros bipolares.

Se distinguen en la proporción de hombres y mujeres, ya que entre 70 y 90 % de ellos son mujeres. Hay indicios de que el hipotiroidismo subclínico tiene algún papel en la predisposición a la ciclación rápida; se señalan, además, que los antidepresivos tricíclicos, fármacos no psiquiátricos, como los corticoides, y las lesiones cerebrales pueden actuar como desencadenantes de este fenómeno.<sup>32</sup> Por tanto, los dos factores más relevantes, que parecen influir en la aparición de la ciclación rápida son: factores de exposición ambiental (fármacos, drogas, lesiones cerebrales y enfermedades) y la propia evolución de la enfermedad.<sup>33</sup>

La edad de inicio del trastorno bipolar no está relacionado con la aparición de la ciclación rápida, aunque para muchos autores en un porcentaje elevado de los pacientes, es más frecuente que aparezca en estadios avanzados de la enfermedad, sin que ello implique que se trate de un estadio evolutivo final, pues no se trata de un fenómeno irreversible, ya que la mayor parte de los pacientes que la desarrollan, consiguen regresar a una frecuencia menor de recaídas, aunque para lograrlo es necesario un cambio en el enfoque terapéutico, evitando los antidepresivos y utilizando, preferentemente, fármacos anticonvulsivantes, como la carbamazepina y valproato, así como la tiroxina y los antipsicóticos atípicos.

También se han recomendado las hormonas tiroideas como tratamiento coadyuvante de los estabilizadores del ánimo en los cicladores rápidos, esta indicación se sustenta en los resultados de algunos estudios, en los que han aplicado dosis suprafisiológicas de T4 (necesaria para aumentar el nivel de



tiroxina libre 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal) considerándose que este tratamiento puede ser de utilidad en algunos cicladores rápidos, como alternativa de tercera elección<sup>34</sup> una vez que se ha comprobado la ausencia de eficacia de la monoterapia y terapia combinada con los estabilizadores convencionales (litio, valproato y carbamazepina).

La aparición de la ciclación rápida en fases tardías del curso de la enfermedad, se vincula con la hipótesis del llamado fenómeno<sup>35</sup> *kindling* proceso electrofisiológico mediante el cual una estimulación subumbral repetida, de una neurona, acaba generando un potencial de acción, la que al actuar de esta manera sobre un área del cerebro es capaz de desencadenar una crisis.

Esta hipótesis postula que el estrés y la acción consecuente de sus mediadores neurobiológicos, comportaría modificaciones de la expresión genómica, que a su vez facilitaría la eclosión de la enfermedad y su progresiva recurrencia, la que se independiza del impacto del estímulo estresante inicial. Por otra parte la sensibilización conductual, también se caracteriza por presentar un incremento de respuesta a un mismo estímulo repetido, aplicado a estímulos químicos, lo que a su vez produce respuestas muy complejas.

Tanto el *kindling* como la sensibilización, según Vieta E., son modelos interesantes para explicar la neurobiología de la enfermedad maniaco-depresiva, porque exponen aspectos diversos de índole clínica y terapéutica.

Existen algunos argumentos a favor y otros en contra de los modelos de Kindling y sensibilización aplicados a los trastornos bipolares; veamos los ejemplos siguientes según el libro *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Vieta, E. 1999.

Se consideran argumentos a favor los elementos que explican:

- La recurrencia del trastorno.
- El acortamiento progresivo del intervalo libre de síntomas interepisódicos.
- La mayor importancia de los acontecimientos vitales y el estrés en los episodios iniciales.
- La aparición tardía de la ciclación rápida.
- La elevada comorbilidad con trastornos por uso de sustancias psicoactivas y el peor pronóstico de esos casos.
- Las diferencias entre sujetos con vulnerabilidad genética, a través del umbral de sensibilización.
- Algunos aspectos del mecanismo de acción del litio.
- La aparición de resistencias al litio tras abandono del tratamiento.
- Algunos aspectos del mecanismo de acción de la carbamazepina y el ácido valproico.
- La ausencia de actividad timoléptica en antiepilépticos sin actividad *anti-kindling*.
- La mayor eficacia de los anticonvulsivantes, respecto al litio en cicladores rápidos.

- La acción diferencial de algunos nuevos antiepilépticos con potencial actividad timoléptica.
- La eficacia limitada de las benzodiazepinas en el tratamiento del trastorno bipolar.
- La posible inducción de ciclos rápidos por antidepresivos explican la aparente paradoja de la acción terapéutica de la TEC.
- Las alteraciones neuroanatómicas hipocámpicas observadas en pacientes con múltiples episodios.
- Además, constituyen un puente de unión entre los hallazgos neurobiológicos y genéticos.

Por otra parte, se consideran algunos argumentos en contra, como por ejemplo los elementos siguientes:

- Existen grandes diferencias en la complejidad de la expresión clínica de la enfermedad comparada con los modelos animales.
- No explican que en algunos pacientes se inicie directamente con ciclación rápida.
- La relación entre acontecimientos vitales y episodios iniciales se fundamenta, sobre todo en estudios retrospectivos y no se ha replicado de manera convincente.
- No interpretan la mejoría del curso de la enfermedad en las etapas tardías de la vida.
- No fundamentan el mecanismo de acción de antidepresivos y antipsicóticos.
- Son mecanismos inespecíficos que no explican las particularidades de la clínica maníaca y depresiva.
- La resistencia al litio tras abandono del tratamiento, no se ha replicado por otros grupos y algunos pacientes nunca la presentan.

Se presenta el caso siguiente, ya que se trata de una paciente con un trastorno bipolar que presenta un episodio de ciclación rápida:

- Paciente: MGB.
- Historia clínica: 000733.
- Sexo: femenino.
- Raza: blanca.
- Edad: 56 años.
- Escolaridad: 9no. grado.
- Estado civil: divorciada, 3 hijos.
- Antecedentes patológicos familiares: no se señalan.
- Antecedentes patológicos personales: inicio de la enfermedad aproximadamente a los 30 años de edad; por la intensidad de los síntomas presentados ha requerido ingreso en varias ocasiones.

**Historia de la enfermedad actual.** Paciente con antecedentes de trastornos psiquiátricos desde hace cerca de 20 años. En los períodos iniciales se caracterizaba por presentar episodios distantes unos de otros, por lo que mantenía largos períodos de sanidad, hasta hace más o menos un año en que estos cuadros clínicos se suceden continuamente, en algunos de ellos ha predominado la exaltación y la tendencia disfórica y en otras ocasiones fueron cuadros clínicos de depresión prolongada, en este último período la característica clínica predominante es la tendencia a pasar rápidamente de un cuadro clínico a otro.

A continuación se analiza la evolución presentada en el transcurso de un año, enero de 2000 hasta enero de 2001:

- Fecha de ingreso: 17 de enero de 2000. Fue dada de alta 3 semanas antes de un episodio hipomaniaco-disfórico. En el momento del ingreso presenta un episodio depresivo moderado, se mantuvo hospitalizada durante 16 días, fue dada de alta mejorada el 1ro. de febrero de 2000.
- Fecha de ingreso: 12 de mayo de 2000. Ingresó con un cuadro clínico de depresión profunda, requiriendo hospitalización durante 53 días, fue dada de alta el 3 julio de 2000.
- Fecha de ingreso: 18 de septiembre de 2000. Presenta una depresión moderada, se mantuvo hospitalizada hasta el 16 de octubre de 2000, alcanzando una estadía de 29 días.
- Fecha de ingreso: 24 de octubre de 2000. Ingresó por presentar un episodio hipomaniaco y fue dada de alta mejorada el 24 de noviembre de 2000.
- Fecha de ingreso: 20 de diciembre de 2000. Presenta un nuevo episodio de depresión moderada, necesitando de 24 días para lograr mejoría, egresó el 12 de enero de 2001.

**Diagnóstico nosológico.** Trastorno afectivo bipolar II (episodio de ciclación rápida).

### **Trastornos ciclotímicos**

El término ciclotímico se refiere, en específico, a los cambios cíclicos del humor, refiriéndose a todo el espectro de lo que en la actualidad se conoce por trastornos bipolares, asociándose con predisposiciones temperamentales que empeoran el pronóstico de la enfermedad maniaco-depresivo.

El DSM-IV incluye la ciclotimia como un tipo de trastorno bipolar, que muestra síntomas de manía y depresión, sin la existencia de criterios para elaborar el diagnóstico de episodio afectivo mayor. La CIE-10, por su parte, incluye este trastorno en un epígrafe dentro de los trastornos afectivos, diferente al trastorno bipolar denominado *trastornos del humor persistentes*.

En los últimos años ha dejado de ser considerada un trastorno de la personalidad, pasando a ser identificada como un trastorno limítrofe en la esfera

del trastorno bipolar, no solamente como parte de un simple continuo en el espectro de los trastornos afectivos, sino también como un factor predictivo para el trastorno bipolar evolucionando, frecuentemente, hacia el trastorno bipolar II.<sup>36</sup>

Se caracteriza por su curso crónico y la elevada frecuencia de sus episodios, los que generalmente son de ligera intensidad, se acompaña de síntomas tales como afectación en su autoestima, variaciones del sueño que puede ir desde la hipersomnolia hasta el insomnio, disminución en el rendimiento laboral y cambios de conducta que llegan a provocar importantes complicaciones psicosociales.

Estos pacientes son refractarios a los tratamientos antidepresivos, sobre todo, con tricíclicos e IMAO, respondiendo mejor a los eutimizantes.<sup>37</sup>

Entre los elementos sintomáticos más típicos aparecen los siguientes:

- Humor: se caracteriza por presentar períodos de irritabilidad que duran pocos días, con arranques explosivos de excitación.
- Cognición: los elementos fundamentales están dados por variaciones en la autoestima, alternando entre la pérdida de confianza en uno mismo y la sobrevaloración de capacidades. Períodos de embotamiento intelectual y apatía que alternan con otros de claridad y creatividad.
- Actividad y conducta: se manifiesta por hipersomnolia que alterna con disminución de la necesidad de dormir. Gran desigualdad en el rendimiento laboral. Compras innecesarias, extravagancias y desastres financieros. Constantes cambios en el trabajo, estudios, intereses y planes de futuro. Abuso de drogas y alcohol. Alternancia de fases de desinhibición social con otras de retraimiento intenso. Episódica o injustificable promiscuidad o relaciones extramaritales. Disfrutar de nuevas situaciones con entusiasmo, para cambiar rápido a un total desencanto.

Se describen varios subtipos clínicos de ciclotimia:

- Ciclotimia pura: presenta igual proporción de oscilaciones depresivas y maníacas.
- Ciclotimia predominantemente depresiva: estos pacientes presentan un estado de ánimo mayoritario depresivo, salpicado por períodos de eutimia, irritabilidad y en ocasiones hipomanías.
- Ciclotimia hipertímica: se caracteriza por síntomas hipomaniacos dominantes, con episodios ocasionales depresivos e irritables.
- Ciclotimia irritable: variante descrita reciente, el cual muestra una estrecha relación con el trastorno de personalidad borderline, caracterizado por una mayor inestabilidad que la ciclotimia pura, por lo que estos pacientes presentan una historia de alteraciones sociales, cambios de fase muy explosivos y abruptos y fases muy cortas, con casi inexistencia de períodos de normalidad.

## **Trastorno bipolar atípico**

La enfermedad bipolar atípica está presente en 0,5 % de las depresiones, en ella el suicidio alcanza entre 10 y 15 % de los casos y presenta 4 o más episodios en el año. Existiendo otros elementos del cuadro clínico que están caracterizados por la presencia de:

- Depresión y/o ansiedad recurrente.
- Consumo abusivo de alcohol o drogas.
- Tendencia a la disforia, explosividad e incluso agresividad, lo que ocasiona relaciones interpersonales fluctuantes.
- Patrones de impulsividad en el comportamiento.
- Problemas legales y con figuras de autoridad.
- Promiscuidad sexual.
- Precipitación de las crisis maníacas, particularmente con los antidepresivos tricíclicos.
- Intensidad afectiva marcada.
- Alteraciones del patrón de sueño (insomnio de conciliación).

## **Trastornos bipolares en niños y adolescentes**

La existencia de un verdadero síndrome maníaco-depresivo en niños y adolescentes aún es negada por muchos neuropsiquiatras actuales, que consideran que estos trastornos no existen en los niños, que no se manifiesta antes de la pubertad o antes de los 15 años, o bien sostienen que estas manifestaciones no pueden aparecer antes de los 13 años de edad. Los prejuicios, las falsas concepciones del desarrollo psicobiológico y psicosocial del niño, y la escasa consistencia de los conocimientos psicopatológicos referidos al trastorno en cuestión, explican, en alguna medida, esta tendencia a negar la existencia de enfermedad afectiva bipolar infantil y/o adolescente.<sup>38</sup> A pesar de que Kraepelin, ya desde 1921 señalaba que la manía existía en niños prepuberales y que la ocurrencia de este trastorno aumentaba con el inicio de la pubertad, numerosos e importantes investigadores contemporáneos no lo ratifican de igual manera, haciéndose presente una gran diversidad de criterios sobre dicho tema.

Leo Kanner, considerado el gran recopilador moderno de la psiquiatría infantojuvenil con su libro *Child Psychiatry* que ha servido de texto y consulta a numerosos psiquiatras en todo el mundo, no es de este parecer, ya que en toda su obra no aparece una sola página dedicada a los trastornos afectivos en niños y adolescentes.

Dado el creciente interés relativo a la etiología genética del trastorno afectivo, se ha especulado sobre la existencia de irregularidades conductuales que pudieran ser consideradas como precursoras del trastorno, así diversos autores se han referido a posibles “variantes” de la psicosis maníaco-depresiva,

manifestaciones como el malhumor, rabietas, hiperactividad intermitente, explosiones agresivas, turbulencias emocionales periódicas, actividad acelerada, estupor y paranoia.<sup>39</sup>

En 1983, G.A. Carlson, publicó un interesante estudio,<sup>40</sup> con ocho niños menores de 9 años y seis con edades entre 9 y 12 años con manifestaciones sintomáticas que catalogó como componentes del trastorno maniaco-depresivo, refiriendo que estos contaban con antecedentes familiares de depresión, trastorno maniaco-depresivo, ciclotimia, suicidio y alcoholismo, así como un número importante de ellos fueron diagnosticados de hiperactivos en sus primeros años de vida.

Las manifestaciones afectivas que caracterizaban a estos pequeños eran la irritabilidad, labilidad emocional y agresividad; así como el incremento de la actividad psicomotora, reflejado por hiperactividad, distracción y verborrea; sin embargo, las alteraciones del pensamiento propias del delirio paranoide y sentimientos de culpa, eran muy escasas.

En una revisión realizada por Akiskal en 1995, plantea la existencia de una significativa afinidad entre la depresión iniciada durante la prepubertad y la primera adolescencia, por un lado, y el espectro de patología bipolar,<sup>41</sup> por otro, basado para ello en los hechos siguientes:

- Edad temprana de inicio del trastorno afectivo.
- Igual proporción entre sexos.
- Elevada frecuencia de irritabilidad, labilidad afectiva y cólera explosiva, indicativa de episodios mixtos.
- Tasas elevadas de abusos de tóxicos *comórbidos*.
- Respuesta dudosa a los antidepresivos y/o cambios hipomaníacos breves.
- Tasas elevadas de recurrencia.
- Antecedentes familiares de trastorno afectivo.
- Frecuente superposición del trastorno afectivo y una disregulación afectiva temperamental.

La mayoría de las depresiones infantojuveniles, según el decir de un gran número de autores dedicados a esa temática, son depresiones enmascaradas, caracterizadas, fundamentalmente, por trastornos en el comportamiento o por los equivalentes somáticos de la depresión.

Según López-Ibor, el niño presenta más dificultades que el adulto para expresar verbalmente sus sentimientos, esta dificultad en la comunicación afectiva (alexitimia) justifica el predominio en los trastornos del humor de otros canales no verbales de comunicación, ya sean vegetativos o conductuales.<sup>42</sup>

Se plantea así que la mayoría de estos niños presentan como características generales: disminución en su rendimiento escolar, trastornos del comportamiento y/o alteraciones psicosomáticas; a diferencias del adolescente y del adulto, no

habla, espontáneamente, de sus molestias, requiriendo por ello un cuidadoso interrogatorio, tanto a él, como a sus familiares.

La disminución en el rendimiento escolar resulta de la dificultad en mantener la atención y del enlentecimiento del pensamiento y de la rememoración.<sup>43</sup> La inhibición en la esfera de la actividad se traduce por la pasividad, tendencia al aislamiento y rechazo a participar en juegos colectivos.

En muchos casos los equivalentes somáticos aparecen en el primer plano de la sintomatología, caracterizada por anorexia, enuresis, encopresis, insomnio y cefalea, en otros se puede acompañar de crisis de pavor nocturno y de manifestaciones fóbicas u obsesivas.

La sintomatología depresiva del niño no ofrece, las manifestaciones típicas del adulto, como son las ideas delirantes de ruina, sentimientos de culpabilidad etc., a medida que el niño avanza en su desarrollo, se constata un aumento de los síntomas psíquicos propios del adulto y una disminución de las características psicósomáticas de la depresión infantil.<sup>44</sup>

En la adolescencia, la incidencia de estados depresivos es muy alta y aunque existe una mayor semejanza clínica con las depresiones del adulto, que en las etapas anteriores, no se pueden analogar. Sobre ese fondo de alteración tímica, se instalan, en primer plano, los trastornos del comportamiento, tendencia a reaccionar frecuentemente con conductas antisociales, que se expresa como desobediencia, fugas e incluso algunas manifestaciones delictivas. Las conductas suicidas también pueden ponerse de manifiesto como un elemento más en el cuadro clínico afectivo del adolescente deprimido,<sup>45</sup> solamente en una minoría puede aparecer el perfil depresivo típico con sentimientos de infelicidad, franca melancolía, ideación lenta, pensamiento impreciso, apatía, abulia etc., asociado con un alto nivel de ansiedad.

Sin embargo, cuando el episodio maníaco se produce durante la adolescencia, surgen escasas dudas, dada su similaridad con el cuadro del adulto, apareciendo euforia o irritabilidad, aceleración del lenguaje, fuga de ideas, grandiosidad, insomnio y comportamiento extravagante y atrevido.

Los adolescentes bipolares, comparados con adolescentes con antecedentes de depresión mayor o sin ningún trastorno psiquiátrico, presentan un peor funcionamiento general, más tentativas de suicidio y mayores tasas de comorbilidad (especialmente trastornos de ansiedad y conducta).

Según la descripción de otros autores, la irritabilidad observada en los menores maníacos es muy intensa, persistente y a menudo violenta, sus explosiones coléricas suelen implicar amenazas o ataques físicos a otras personas, su estado entre una y otra explosión es descrito como *irritabilidad e ira permanentes*.

Estudios más recientes realizados por Milberger y Wozniak, indican que el cuadro clínico de la bipolaridad infantil se ha complementado con nuevas observaciones, las que sugieren que el curso del trastorno maníaco-depresivo iniciado en la infancia tiende más a ser crónico y continuo, que agudo



y episódico<sup>46</sup> como sucede en el adulto. Que la manía manifestada en la infancia se caracteriza por la presencia de episodios múltiples (ciclos rápidos), que el humor suele ser más irritable, incluso violento, y que es frecuente la presentación mixta de síntomas depresivos y maníacos, tanto más frecuentes, cuanto más temprano es el inicio del trastorno.

Toda esta fenomenología suele dificultar el diagnóstico, así el primer episodio de un trastorno afectivo en un menor, sea maníaco o depresivo, puede confundirse con una reacción *tempestuosa* de la pubertad o con una simple reacción adaptativa.

Las diferencias, semejanzas y asociaciones entre la hiperactividad infantil y la clínica maníaca, es el aspecto más estudiado y discutido de la bipolaridad en niños y adolescentes en los últimos tiempos; de tal modo que ante un niño extremadamente irritable con una manifiesta labilidad emocional, incluyendo reacciones con crisis explosivas de cólera, inquietud psicomotora etc., es diagnosticado de manera general como hiperactivo.<sup>47</sup>

En realidad el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el trastorno bipolar cuentan con bastante síntomas comunes, como la alteración de la atención, pensamiento acelerado, distracción, hiperactividad motora y conducta impulsiva. La desinhibición conductual del hiperactivo, puede ser muy semejante a la del maníaco y la escasa necesidad de sueño parece ser un hecho común en ambos trastornos.<sup>48</sup>

Para la mayoría de los autores, cada vez se evidencian más elementos que hacen planteable que esta enfermedad comienza a manifestarse desde la pubertad, e incluso antes, aunque en muchos casos de una manera inespecífica y sutil y en otros solo pudiendo ser identificados retrospectivamente, apareciendo muchas veces en forma de irritabilidad, hiperactividad, insomnio episódico o trastornos del comportamiento.

Según las doctoras Galiano M.C y Román R; más de 20 % de las personas con trastornos bipolares suelen comenzar los episodios depresivos o maníacos durante la adolescencia, aunque no siempre reciben este diagnóstico, ya sea por la atipicidad que presentan o por la comorbilidad que lo acompaña.

En relación con ello realizaron el estudio de 45 niños y adolescentes, atendidos en el Centro de Salud Mental infantojuvenil "Clínica del Adolescente" de la Ciudad de La Habana, con el objetivo esencial de realizar un análisis retrospectivo de dichos pacientes<sup>49</sup> los que fueron controlados durante 10 años. En el momento del estudio, los cuadros clínicos presentados reunían los criterios del DSM-IV para los trastornos del estado de ánimo, ya sea como trastorno depresivo (depresión mayor y distimia) o como trastorno bipolar.

En dicho estudio se analizaron los primeros síntomas y edad de aparición, así como los diagnósticos iniciales y definitivos, también se consideraron, los antecedentes patológicos familiares y personales.



Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Predominaron los adolescentes entre 14 y 17 años de edad.
- Promedio de tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de trastorno afectivo fue de 2,9 años.
- El trastorno afectivo predominante fue la distimia en 62 %, el trastorno bipolar en 22 % y el trastorno depresivo mayor en 16 %.
- Los síntomas más frecuentes fueron el desinterés, depresión, quejas somáticas, ansiedad, insomnio, dificultad en el aprendizaje y en la adaptación social, toxicomanías y actos delictivos.
- Más de 60 % de los casos presentaban disforia.
- La ideación suicida estuvo presente en más de 50 % de ellos y 30 % realizó tentativas autodestructivas.

La mayor parte de estos pacientes presentaron diagnóstico inicial de reacción situacional, psicosis orgánica, psicosis inespecífica y trastorno de personalidad descompensada. De los pacientes 71 % tenían antecedentes psiquiátricos familiares de depresiones neuróticas, alcoholismo e intentos suicidas.

Algunos autores plantean, que en pacientes jóvenes es relativamente frecuente un inicio psicótico o esquizofreniforme (Carlson y Strober, 1979), en esos casos aparece una respuesta rápida y espectacular al tratamiento con neurolépticos, con tendencia a la remisión completa y crítica del cuadro clínico presentado;<sup>50</sup> esta característica debe alertar hacia un sustrato afectivo y hacia una probable evolución bipolar.

Entre los elementos que son tomados en cuenta para elaborar el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en niños y adolescentes, se plantean los siguientes:

- Tendencia temprana a reacciones de tipo maníaco-depresivo, manifestadas mediante:
  - Propensión a la ciclotimia con un incremento gradual de la amplitud y duración de las *oscilaciones*.
  - Crisis delirantes maníacas o depresivas en el curso de una enfermedad febril.
- Existencia de enfermedad recurrente o periódica con al menos dos episodios observados.
- Existencia de enfermedad bifásica con transiciones entre estados de euforia y de depresión.
- Existencia de enfermedad endógena, cuyas fases se desarrollan con una mínima relación con hechos ambientales.
- Evidencia de gravedad de la enfermedad, necesidad de hospitalización, sedación intensiva o de TEC.
- Personalidad de base anormal de tipo extrovertido, demostrada mediante *test*.

- Ausencia de otra sintomatología, por ejemplo esquizofrenia, o trastornos orgánicos.
- Antecedentes familiares *positivos* de enfermedad maniaco-depresiva.

Akiskal (1995) revisó una serie de hechos centrados en la fenomenología afectiva infantil y adolescente, caracterizada por los elementos siguientes:

- El trastorno bipolar puede iniciarse en edades muy tempranas.
- En épocas prepuberales los episodios hipomaniacos breves, son más frecuentes que los maníacos.
- Los trastornos del humor: distimia, depresión o melancolía, son muy comunes en los hijos o hermanos de maniaco-depresivos adultos. El trastorno depresivo parece estar hiperrepresentado entre los hijos prepuberales de pacientes bipolares.
- La evolución hacia la bipolaridad, de la depresión pospuberal, está asociada: al inicio de la primera depresión en la pubertad temprana; a un inicio agudo de la depresión; a la presencia de hipersomnia y lentitud; a fenómenos psicóticos; a hipomanía por tricíclicos; a una historia familiar de bipolaridad y a un pedigrí cargado de trastornos del humor durante generaciones consecutivas.
- La distimia aparecida en la adolescencia o primera juventud puede ser un precursor de un trastorno bipolar atenuado.

La literatura señala, que los hijos de pacientes bipolares, entre otras características suelen tener dificultades para controlar sus reacciones agresivas, experimentar intensas reacciones emocionales provocadas por estímulos menores, interactuar tumultuosamente con sus madres y manifestar escasa ansiedad social.<sup>51</sup> Todo ello señala la existencia de un temperamento bipolar, es decir una *disregulación temperamental irritable-ciclotímica*. Esta falta de regulación y de inhibición emocional les conduce a comportamientos de búsqueda excesiva de atención social y a relaciones interpersonales conflictivas, especialmente con sus padres que, dadas sus propias características afectivas, pueden compartir estos mismos comportamientos y tendencias.

Sobre esta base temperamental, y por tanto genética, ciertas situaciones ambientales podrían precipitar el trastorno bipolar manifiesto, en algunos casos serían experiencias psicosociales o eventos vitales, en otros casos serían acontecimientos biológicos, como consumir drogas o estar privado de sueño.<sup>52</sup>

En el momento actual hay pocas dudas referentes al uso del carbonato de litio como fármaco de elección en el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes,<sup>53</sup> a pesar de que la eficiencia del mismo no está suficientemente demostrada, pues no existen estudios relevantes que lo confirmen. No obstante,

numerosos investigadores (Campbell, 1984) plantean su utilización en las circunstancias siguientes:

- Episodios discapacitantes de manía y depresión.
- Depresión severa con posible historia de hipomanía.
- Depresión con enlentecimiento psicomotor.
- Trastorno psicótico agudo con síntomas afectivos.
- Conducta agresiva con síntomas afectivos y una historia familiar de trastorno del humor que responde al litio.

Las dosis administradas deben mantener un nivel plasmático entre 0,9 y 1,5 mEq/L, los niveles inferiores a 1,4 mEq/L tienen efectos secundarios mínimos o nulos, solo en algunos casos a corto plazo se han observado aumento de peso, epigastralgias, cefaleas y temblor. Las concentraciones de litio pueden determinarse, tanto en sangre como en la saliva; lo que debe tenerse en cuenta cuando se va a mantener el tratamiento durante largo tiempo de manera permanente.

Desde el punto de vista práctico, las sales de litio pueden ser administradas junto con los neurolepticos en los episodios maníacos, aunque algunos estudios de carácter preliminar realizados, sugieren que el litio por sí solo, es efectivo en el tratamiento de alucinaciones y delirios en estos pacientes.

La carbamazepina combinada con las sales de litio ha demostrado ser eficaz,<sup>54</sup> en adolescentes bipolares resistentes al tratamiento, mientras que el ácido valproico de uso muy común como anticonvulsivante, prácticamente no se ha estudiado, ni utilizado en estos casos. Sin embargo, la TEC se aplica en niños y adolescentes con resultados satisfactorios, especialmente en cuadros clínicos maníacos y en cicladores rápidos.

Abordar el tratamiento en los pacientes que presentan otros trastornos comorbidos, en que el trastorno bipolar está asociado con otras patologías psiquiátricas, .

Ante la inquietud de cuál sería el fármaco que se debe elegir, para un niño que presente un determinado espectro de comorbilidad deben tenerse en cuenta los aspectos siguientes :

- La decisión debe estar encaminada a elegir un fármaco de amplio espectro como son los tricíclicos y no aquellos de espectro más estrecho como son los estimulantes.

En relación con qué trastorno debe tratarse primero:

- Se debe tener en cuenta que la inestabilidad del humor depresivo o maníaco suele ser el fenómeno clínico más severo, razón por la cual es lo que debe tratarse en primer lugar. Los estabilizadores del humor como el litio, valproato y carbamazepina deben probarse e introducirse progresivamente.

- Si los síntomas del trastorno por déficit atencivo con hiperquinesia son importantes y no responden a los estabilizadores, debe iniciarse cautelosamente su tratamiento específico, para ello se utilizarán estimulantes, clonidina y tricíclicos; es importante tener en cuenta que las dosis iniciales deben ser muy bajas y debe supervisarse estrechamente una posible exacerbación de los síntomas afectivos.<sup>46</sup>

Otro elemento para analizar son las interacciones potenciales de las medicaciones múltiples y su potencial para exacerbar un trastorno mientras mejora otro:

- Se debe considerar que, en ocasiones, los cuadros clínicos de manías infantiles son mixtos; sin embargo, cuando aparecen en forma de estados depresivos severos, asociados a ideas e intentos suicidas<sup>55</sup> deben introducirse fármacos antidepresivos aunque de manera lenta y prudente.
- Cuando aparece la ansiedad comorbida, pueden utilizarse benzodiazepinas.
- Si aparecen síntomas psicóticos deben incluirse fármacos neurolepticos, debiendo tener en cuenta su utilización en dosis pequeñas durante el menor tiempo posible.
- Sin lugar a dudas, la depresión, la manía y los trastornos bipolares existen en la infancia y adolescencia, pero sus dificultades diagnósticas y la confusión con otros diagnósticos influye negativamente. En estas edades infantojuveniles el trastorno maniaco-depresivo sigue las mismas directrices que en los adultos y sus tratamientos son prácticamente iguales, pero la comorbilidad, las manifestaciones clínicas en función de la edad, las respuestas ambientales y las prudencias terapéuticas son diferentes.

### **Trastornos bipolares en la tercera edad**

Numerosos estudios epidemiológicos indican que la frecuencia de los estados depresivos se incrementan con la edad, pero para muchos investigadores estas depresiones tardías, no constituyen en sí una entidad nosológica particular, distinguiéndose básicamente por su época de aparición, y cursan con las mismas características que las que aparecen en otras épocas de la vida, siendo por ello susceptibles de ser tratadas con las terapéuticas habituales.

Sin embargo para otros autores, las depresiones en la tercera edad ofrecen ciertas particularidades, que se concretan en dos aspectos: la patogenia y las características clínicas.

Hay que destacar el predominio de las depresiones unipolares en la tercera edad, así como el elevado porcentaje de estas que comienzan con sus primeras manifestaciones en esta época de la vida y la rareza del comienzo tardío de las depresiones bipolares.<sup>56</sup>

Bajo una perspectiva etiológica multifactorial estas depresiones ofrecen matices específicos que se refieren a los condicionamientos bioquímicos y al papel de los precipitantes psicosociales y somáticos.

Desde el punto de vista bioquímico, el mayor riesgo para sufrir estados depresivos y la prevalencia de las formas agitadas y ansiosas podrían estar condicionados con ciertos cambios humorales que acompañan al envejecimiento, entre los que se señalan los siguientes:

- Marcada disminución de la síntesis de las catecolaminas.
- Disminución de la actividad de la tiroxina-hidroxilasa, particularmente en la sustancia nigra y en el cuerpo estriado (lo que podría explicar la prevalencia de algunos trastornos extrapiramidales en la vejez).
- Aumento de la actividad de las enzimas que participan en la degradación de las catecolaminas (MAO y la COMT) tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en los tejidos periféricos.
- Reducción de la captación de dopamina por las terminaciones nerviosas del hipotálamo y cuerpo estriado.
- Disminución de las concentraciones de noradrenalina, al igual que la conversión de tirosina a noradrenalina, lo que evidencia una disminución en su recambio.
- Disminución de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, lo que favorece los cambios neuroendocrinos.

Por otra parte, la elevada prevalencia de estos cuadros clínicos en las edades avanzadas es imputable a un aumento de las depresiones endosituativas, cuyos principales mecanismos desencadenantes, girarían en torno a los factores psicosociales<sup>57</sup> siguientes que deben ser valorados, de acuerdo con el significado personal que cada uno de ellos representa para el paciente; como es el fallecimiento del conyuge, familiares cercanos y amigos que propician el aislamiento y la soledad; la jubilación con cambios importantes en su status familiar; el rechazo y/o pobre apoyo familiar asociado a la desestructuración de la red de apoyo social; situación económica precaria; impacto psicológico a partir de la aparición de trastornos somáticos invalidantes y enfermedades en el círculo familiar.

Las características clínicas de los cuadros clínicos de depresión en la tercera edad, se van a caracterizar por elementos tales como, la elevada frecuencia de somatización ansiosa y de quejas hipocondríacas, tendencia a la agitación y aparición de elementos paranoides; la presencia de alucinaciones, sobre todo auditivas y visuales muchas veces asociados a ideas delirantes<sup>58</sup> y un incremento del riesgo suicida.

Estas manifestaciones se agrupan en las formas clínicas siguientes:

- *Depresión enmascarada.* Aquí los síntomas somáticos aparecen situados en el primer plano sintomatológico, enmascarando la depresión de fondo.

- *Depresión hipocondríaca*. Aparece con frecuencia asociada a factores orgánicos objetivos, así como a elementos histeriformes en la personalidad.
- *Depresión pseudodemencial*. Tiene un comienzo, frecuente rápido, en personas cuyo nivel intelectual previo era evidentemente bajo. Se manifiesta por perplejidad, apatía y desinterés, además desorientación, amnesia de fijación e información defectuosa de la realidad.<sup>59</sup> Acentúa la imagen demencial el espectro de decrepitud por descuido en su arreglo personal y la pérdida de peso.
- *Depresión paranoide*. Aparecen ideas delirantes de perjuicio, persecución y autorreferencia como expresión clínica fundamental.
- *Depresión delirante (conocida como delirio de Cotard)*. Caracterizada por la presencia de ideas nihilistas en relación con contenidos de su propio cuerpo.

Deben considerarse otros trastornos, entre los que se incluye el inicio de los cuadros demenciales, trastornos delirantes, trastornos orgánicos secundarios y trastornos afectivos inducidos por sustancias<sup>60</sup> los que deben ser valorados entre los diagnósticos diferenciales. Además es necesario tener en cuenta que existen otros elementos que pueden ocasionar confusión en el diagnóstico de la depresión en el anciano, entre estos se señalan los siguientes:

- Los medicamentos no psicotrópicos pueden causar depresión, bloquear bioquímicamente los efectos de los antidepresivos, cambiar sus niveles plasmáticos e incrementar sus efectos secundarios.
- Las enfermedades médicas recurrentes pueden: ser una causa biológica de la depresión, reducir la eficacia de la medicación antidepresiva, cambiar el metabolismo de estos fármacos y crear una discapacidad que contribuya, tanto a la cronicidad, como a una disminución de la eficacia del tratamiento.
- Las alteraciones psiquiátricas no afectivas concurrentes, pueden causar depresión (por ejemplo el Alzheimer), reducir la respuesta a los fármacos antidepresivos como ocurre en los trastornos de la personalidad y empeorar el pronóstico de la depresión.

En cuanto a la terapéutica empleada en la tercera edad es necesario tener en cuenta los elementos siguientes:

- Utilizar las dosis más bajas eficaces.
- Emplear el menor número de fármacos posibles.
- Vigilar la aparición de efectos adversos, tales como confusión tóxica, retención urinaria, íleo adinámico, trastornos cardiovasculares, etcétera
- Evitar la vía parenteral a causa de sus efectos bruscos y la disminución de la adaptabilidad del anciano a las situaciones cambiantes.
- Limitar el uso de IMAO, los que se metabolizan más lentamente y provocan mayores efectos acumulativos.

- Los niveles sanguíneos de imipramina, desipramina y amitriptilina a iguales dosis, son dos veces superiores en pacientes de más de 65 años, que en aquellos de edades inferiores.
- La reducción en las tasas de eliminación de las drogas, está condicionado a una disminución gradual de la actividad de las enzimas biodegradantes, lo que explica el incremento de los efectos secundarios en estos pacientes.
- La prolongación de la vida media de los compuestos tricíclicos en el plasma de los ancianos, no permite alcanzar un nivel constante de la droga, hasta 2 o 3 semanas después del comienzo, con la consiguiente prolongación del período de latencia.
- El empleo conjunto de neurolépticos y timolépticos en las depresiones tardías, asociadas con agitación y delirio, puede contribuir a incrementar el riesgo de reacciones tóxicas, es necesario tener en cuenta que en estos casos se inhibe el sistema enzimático hepático (oxidación) en virtud de un mecanismo competitivo, determinando una destrucción más lenta de los tricíclicos y, por consiguiente, una elevación de sus niveles plasmáticos.
- El empleo simultáneo en pacientes senectos, de tricíclicos y benzodiazepinas debe hacerse con gran moderación, ya que pueden ocasionar sedación excesiva y cuadros de ataxia.
- La selección de fármacos antidepresivos en los ancianos, mayormente recomendada es la siguiente:
  - La amitriptina resulta comparativamente superior a la imipramina en los pacientes de la tercera edad, dato compatible con la prevalencia de la ansiedad y el aumento de eliminación de 3-metoxi-4- hidroxifenilglicol, habituales en la depresión tardía.<sup>61</sup>
  - La clorimipramina no es especialmente idónea para el tratamiento del anciano deprimido, por sus frecuentes efectos adversos (hiperreflexia, temblor, manifestaciones atáxicas y vértigos).
  - Junto a los timolépticos clásicos ocupan un lugar importante en la terapéutica geriátrica otros antidepresivos, que en estudios comparativos muestran menor acción anticolinérgica y menor efecto cardiotoxico.<sup>62</sup> Entre ellos se incluyen: doxepina, maprotilina, mianserina y trazodone. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, son bien tolerados y ocasionan menos efectos.

## **Comorbilidad**

El término comorbilidad proviene del ámbito de la epidemiología, y se define como la existencia de una entidad clínica diferenciada en el curso evolutivo de un paciente en estudio por otra enfermedad. La valoración de la comorbilidad está influida por una serie de factores, algunos de los cuales adquieren un papel preponderante, en el caso de la patología psiquiátrica.

En la actualidad se le presta marcada atención al punto que llega a constituir un factor clave en la evaluación de costes sanitarios. Para algunos investigadores la consideran una realidad clínica, para otros, se trata de un fenómeno relacionado con el modelo nosológico.

Los trastornos bipolares son categorías que se acompañan de altas tasas de comorbilidad, entendida esta en el sentido de cumplir criterios para más de un diagnóstico. El trastorno bipolar II, presenta tasas más elevadas que el bipolar clásico y que las depresiones unipolares (Tabla 3.3).

**Tabla 3.3.** Factores que influyen en las tasas de comorbilidad

Factores epidemiológicos	Coincidencia-sesgo muestral-estratificación
Factores nosotáxicos	Amplitud del sistema clasificatorio-criterios de exclusión jerárquica-umbral diagnóstico-sobreposición de criterios
Factores metodológicos	Patrón de respuesta-tiempo evaluado
Factores nosológicos	Síntomas asociados-patoplastia

Fuente: *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Edward Vieta. Edit. Msaon 1999.

## Resumen

- Las depresiones se caracterizan por ser episódicas, tienen una duración entre 6 y 24 meses y van seguidas de recuperación o de remisión, cuando reaparece en los 2 primeros meses de la recuperación, se denomina recaída, si reaparece posterior a los 2 meses, se denomina recurrencia.
- En el trastorno depresivo mayor (unipolar) el paciente presenta un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, cambios en su peso corporal, trastornos del sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, irritabilidad, sentimientos de culpa, pensamientos de muerte e ideas suicidas.
- La depresión paranoide es atípica en sus elementos clínicos y estructura neuroquímica, ya que cursa con un déficit de actividad noradrenérgico, alteraciones en el sistema serotoninérgico y actividad excesiva del sistema dopaminérgico.
- El trastorno distímico es una alteración crónica, no psicótica, con humor deprimido y pérdida de interés para las actividades cotidianas, se presenta como depresiones encubiertas, quejas hipocondríacas, pesimismo, abuso de alcohol y de fármacos estimulantes.
- El trastorno bipolar está caracterizado por episodios reiterados en los que el ánimo y la actividad del enfermo están muy alterados, en ocasiones por exaltación del ánimo y aumento de la vitalidad (manía o hipomanía) y en otras por su disminución (depresión) con recuperación entre los episodios.



- El episodio maníaco se caracteriza por presentar una perturbación con exaltación de la afectividad, que se puede expresar como euforia franca o como expresiones disfóricas, unido a insomnio, bulimia, aumento de la libido, etcétera.
- El trastorno bipolar I es un trastorno caracterizado por la presencia de síntomas maníacos, ya sea como un episodio maníaco único; o tener carácter recurrente y presentarse en forma maníaca, depresiva o mixta.
- El trastorno bipolar II (depresión mayor recurrente con hipomanía) se caracteriza por presentar episodios depresivos interrumpidos por síntomas maníacos leves.
- Son considerados cicladores rápidos aquellos pacientes que presentan cuatro o más episodios anuales. Entre 15 y 20 % de los pacientes bipolares lo presentarán; el hipotiroidismo subclínico, los antidepresivos tricíclicos y otros fármacos no psiquiátricos favorecen su aparición.
- Los trastornos ciclotímicos se caracterizan por presentar cambios cíclicos del humor, de curso crónico y elevada frecuencia de sus episodios que generalmente son de ligera intensidad, no son considerados trastornos de la personalidad sino como trastorno limítrofe en la esfera del trastorno bipolar; se describen varios subtipos: ciclotimia pura, depresiva, hipertímica y la irritable.
- La existencia de trastornos bipolares en niños y adolescentes es negada aun por algunos psiquiatras infantiles, otros plantean la existencia de una significativa afinidad entre la depresión iniciada en la pubertad y el espectro de patología bipolar. Según las doctoras Galiano M.C. y Román R. de la Clínica del Adolescente, más de 20 % de las personas con trastornos bipolares suelen comenzar los episodios depresivos o maníacos durante la adolescencia, aunque no siempre reciben este diagnóstico; ya sea por la atipicidad que presentan o por la comorbilidad que lo acompaña.
- En la tercera edad, las depresiones unipolares tienden a comenzar tardíamente, siendo raro la aparición a esta edad de manifestaciones bipolares. Se caracterizan por predominio de síntomas ansiosos y quejas hipocondríacas, presencia de elementos paranoides con delirios, alucinaciones auditivas, visuales e ideas suicidas. Se identifican como depresiones enmascaradas, pseudodemenciales, hipocondríacas, paranoides y depresión delirante de Cotard.
- Se define la comorbilidad como la existencia de una entidad clínica diferenciada, en el curso evolutivo de un paciente en estudio por otra enfermedad; está influida por una serie de factores, algunos de los cuales adquieren un papel preponderante, en el caso de la patología psiquiátrica y llega a constituir un factor clave en la evaluación de costes sanitarios. Algunos la consideran una realidad clínica, y para otros se trata de un fenómeno relacionado con el modelo nosológico.

## Autoevaluación

1. Marque con una X las características principales de la depresión:  
Tristeza \_\_\_\_\_ Lenguaje enlentecido \_\_\_\_\_ Hipererotismo \_\_\_\_\_.  
Insomnio \_\_\_\_\_ Angustia matinal \_\_\_\_\_ Alteraciones menstruales \_\_\_\_\_.  
Ideas delirantes: autoreproche \_\_\_\_\_ Nihilistas \_\_\_\_\_ Persecución y daño \_\_\_\_\_.

2. Como causas de la depresión, se plantean 4 elementos fundamentales, entrecruce el tipo de depresión con los factores etiológicos correspondientes.

<b>Tipos de depresión</b>	<b>Factores etiológicos</b>
a) Depresión endógena	a) Trastornos neuróticos
b) Depresión situacional	b) Situación psicosocial
c) Depresión neurótica	c) Proceso somático
d) Depresión somatogena	d) Herencia

3. a) Tiempo de duración de los episodios no tratados (marque con una X):  
1-3 meses \_\_\_\_\_ 3-6 meses \_\_\_\_\_ 6-24 meses \_\_\_\_\_.  
b) Si la depresión reaparece en los 2 primeros meses de la recuperación se denomina: \_\_\_\_\_.  
c) Si la depresión reaparece posterior a los 2 meses siguientes de la recuperación se nombra: \_\_\_\_\_.  
d) La distimia es una depresión crónica de baja intensidad que tiende a durar:  
breve tiempo: \_\_\_\_\_ más de 2 años: \_\_\_\_\_.

4. Existen un grupo de factores que son potencializadores del riesgo de depresión, para su selección entrecruce los elementos de la columna de factores de riesgo y marque con una X la respuesta de la columna de asociación.

### **Factores de riesgo: Asociación:**

Género:	Las depresiones son más frecuentes en: hombres: _____ mujeres: _____.
Edad:	El pico de edad en años del comienzo está entre: 15-19 _____ 20-40 _____ > 60 _____.
Historia familiar:	Si hay historia familiar positiva, el riesgo de enfermar es: mayor: _____ menor: _____.
Estatus marital:	En las personas divorciadas y separadas las tasas de depresión son: elevadas _____ bajas _____.
Posparto:	El riesgo de depresión aumenta en los: _____ 6 meses siguientes del parto. _____ al año siguiente del parto

Eventos

vitales negativos: Las depresiones se asocian a los acontecimientos vitales:  
siempre \_\_\_\_ en ocasiones \_\_\_\_ nunca \_\_\_\_.

5. Menciona algunos de los factores que dificultan el diagnóstico de hipomanía:
- a) \_\_\_\_\_
  - b) \_\_\_\_\_
  - c) \_\_\_\_\_
6. El trastorno bipolar I, puede presentarse como un episodio \_\_\_\_\_ único, o como episodios recurrentes de tipo \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ o \_\_\_\_\_.
7. Marque con una X cuales son los indicadores de mejor pronóstico en el trastorno bipolar I
- a) Episodios de manía de corta duración \_\_\_\_\_.
  - b) Episodios de depresión recurrente \_\_\_\_\_.
  - c) Inicio de la enfermedad en edades avanzadas \_\_\_\_\_.
  - d) Escasa comorbilidad con otras patologías médicas o psiquiátricas \_\_\_\_\_.
  - e) Gran vulnerabilidad al *switch* \_\_\_\_\_.
8. a) Describa las características predominante en el trastorno bipolar II: episodios \_\_\_\_\_ interrumpidos por episodios \_\_\_\_\_.
- b) En el trastorno bipolar II el uso de antidepresivos cíclicos y los IMAO favorecen la aparición de cuadros de \_\_\_\_\_.
- c) La ciclación rápida no es irreversible, pero requiere de otros enfoques terapéuticos que obtendrá al entrecruzar las columnas siguientes
- |                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| a) Evitar _____.                  | a) Antipsicóticos atípicos _____. |
| b) utilizar _____.                | b) Antidepresivos cíclicos _____. |
| c) Incluir nuevos fármacos _____. | c) Antiepilépticos _____.         |
| d) Tercera elección _____.        | d) Tiroxina _____.                |
9. La ciclotimia es un tipo de trastorno bipolar, que muestra síntomas de manía y depresión pero de ligera intensidad, con un curso crónico y alta frecuencia de episodios, se describen cuatro subtipos, señale en cada uno de ellos, los síntomas que los identifican:
- a) Ciclotimia pura \_\_\_\_\_.
  - b) Ciclotimia, predominantemente, depresiva \_\_\_\_\_.
  - c) Ciclotimia hipertímica \_\_\_\_\_.
  - d) Ciclotimia-irritable \_\_\_\_\_.

10. En la adolescencia la incidencia de estados depresivos es muy alta, identifique con una X las formas en que estos cuadros se presentan más frecuentemente:
- a) Depresiones similares al adulto, con enlentecimiento y delirios \_\_\_\_\_.
  - b) Trastornos del comportamiento (desobediencia, actos delictivos, conductas antisociales) \_\_\_\_\_.
  - c) Igual proporción entre sexos \_\_\_\_\_.
  - d) Ideas y conductas suicidas \_\_\_\_\_.
  - e) Frecuentes episodios de ciclación rápida \_\_\_\_\_.
  - f) Tasas elevadas de abuso de tóxicos comorbidos \_\_\_\_\_.
11. En adolescentes con trastornos comorbidos, el trastorno bipolar está asociado a otras patologías psiquiátricas. Señale con una X como debe ser abordada la conducta terapéutica en esos casos:
- a) Tratar primero la afección comórbida y secundariamente la sintomatología depresiva o maníaca \_\_\_\_\_.
  - b) Tratar, en primer lugar, los síntomas depresivos o maníacos \_\_\_\_\_.
  - c) Incorporar al tratamiento progresivamente litio, valproato o carbamazepina \_\_\_\_\_.
  - d) Añadir benzodiacepinas al tratamiento en caso de ansiedad comorbida \_\_\_\_\_.
  - e) Están contraindicados los neurolépticos a pesar de que existan síntomas psicóticos \_\_\_\_\_.
12. Los cuadros de depresión en pacientes de la tercera edad adoptan características clínicas diferentes, marque con una X la respuesta correcta:
- a) Elevada presencia de somatización ansiosa y quejas hipocondríacas \_\_\_\_\_.
  - b) Presencia de cuadros estuporosos \_\_\_\_\_.
  - c) Ausencia de ideas suicidas \_\_\_\_\_.
  - d) Manifestaciones alucinatorias y delirantes \_\_\_\_\_.
  - e) Síntomas aparentes de demencia \_\_\_\_\_.

## Referencias bibliográficas

1. GREYDEN JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(7):5-11.
2. VALLEJO J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría (4ta Edic.) Barcelona. Masson. 1998;541-70.
3. VIETA E. Trastornos bipolares. En: Vallejo J, Gastó C, editors. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Barcelona: Masson. 2000;65-69.
4. ALONSO FERNÁNDEZ F. El delirio depresivo paranoide. *Rev Psicopatología*. 1998;2:2-6.
5. RIHMER Z, RUTZ W. Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J Affect Disord*. 1995;35:147-52.
6. LÓPEZ-IBORALIÑO JJ. Psicopatología de la depresión. Libro del año Psiquiatría. Ed. Schering. 1995;17-19.
7. PHILLIP M, DELMO CD, BULLER R. Differentiation between major and minor depression. *Psychopharmacology*. 1992;106:75-6.
8. SINGH A, CATALÁN J. Risperidone in HIV-related manic psychosis. *Lancet* 1994;344:1029-30.
9. LISH JD, DIME MEENAN, S, WHYBROW C, PRICE RA, HIRSCHFELD RM. The national depressive and manic-depressive association survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31:281-94.
10. SIMON GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Organ*. 2000;78(4):439-45.
11. CRADDOCK N, MCGUFFIN P. Darriger's disease cosegregating with affective disorder. *Br Psychiatry*. 1994;165:272.
12. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUD LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-18.
13. MOLLER HJ, GRUNZE H. Have some guideline for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressant? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250:57-68.
14. STEPHEN M. Stahl Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Editorial Planeta Argentina SAIC. Julio/1998;11-21.
15. RIHMER Z, BARS J, ARATO M. Suicide in subtypes of primary major depression. *J Affect Disord*. 1990;18:221-5.
16. HARTONG E, NOLEN, WA. Diagnóstico y clasificación. Trastornos bipolares. Barcelona. Springer-Verlag. 1997;166-74.
17. WETZLER S, SANDERSON, WC, VELTING DM. Comorbidity and suicidality. Treatment strategies for patients with psychiatry comorbidity. *N.Y. Wiley*. 1997:295-306.
18. FAGIOLINI A, FRANK E, CHERRY CR, et al. Indicadores clínicos para la utilización de antidepresivos en la depresión bipolar tipo I. *Bipolar Disorders* (Ed. Esp). 2003;1:19-134.
19. ABEL KM, O'KEANE V, MURRAY RM, CLEARE AJ. Serotonergic function and negative and depressive symptomatology in schizophrenia and major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22:539-48.
20. AKISKAL HS. Dysthymic and cyclothymic depression: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:46-52.

21. KAPLAN I, SADOCK B. Problemas clínicos en la psiquiatría de urgencia. Manual de Psiquiatría de Urgencias. Edit. Panamericana. Williams and Wilkin. 1999;106-400.
22. GOODWIND FK, JAMISON KR. Manic-depressive illness. N.Y. Oxford University Press 1999:136-38.
23. SAIZ RUIZ J, MORAL L. Tratamiento de los estados mixtos y cicladores rápidos. Trastornos bipolares. Barcelona: Sringer-Verlag. 1997:361-87.
24. CASAS M, ETCHEBERRIGARAY A. Trastorno bipolar y drogodependencias. En: Vieta E. Gastó C. Trastornos Bipolares. Barcelona. Springer-Verlag. 1997;312-17.
25. BAUER MS, WHYBROW PC. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: revalence clinical characteristic and inter-episodic stability. *J Affect Disord.* 1994;32:201-11.
26. FEINMAN JA, DUNNER DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord.* 1996;37:43-9.
27. BIEDERMAN J, FARAONE F. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1996;35, 8:997-1008.
28. McELROY S, KECK JR. Mania, psychosis and antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(3):14-26.
29. DENICOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER, ALI SO, LEVERICH GS. Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(11):470-8.
30. FLEITLICH B, GOODMAN R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:727-34.
31. MENCHÓN JM, VALLEJO J, CATALÁN R. Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. *Eur Psychiatry.* 1993;8:125-9.
32. SUPPES T, PHILIPS KA, JUDD CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry.* 1994;36:338-40.
33. VIETA E, GASTÓN C, COLOM F, MARTÍNEZ A, OTERO A, VALLEJO J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:172-4.
34. BAUER MS, WHYBROW PC, WINOKUR A. Rapid cycling bipolar affective disorder. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:427-32.
35. POST RM, WEISS SR. Kindling and stress sensitization. In: Young LT, Joffe R. Bipolar Disorder. Biological Models and their Clinical Application. 1st Edit New York Dekker. 1997;2:93-126.
36. AKISKAL HS. Dysthymic and cyclothymic depression: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:46-52.
37. ÁLVAREZ MARTÍNEZ, E. Fármacos eutimizantes. Manual de Psiquiatría Interamericana Mc Graw-Hill Madrid. 1992:615-635.
38. STROBER M, SCHMIDT-LACKNER S. Recovery and relapse in adolescent with bipolar affective illness: a five years naturalistic prospective follow-up. *American Journal of Child and Adolescent Psychiatry.* 1995;34(6):724-31.
39. ALMONTE C, CAPURRO G. Estructura de la morbilidad psiquiátrica en niños y adolescentes en consulta ambulatoria y hospitalización. *Psiquiatría Salud Mental.* 2001;18:22-8.
40. SOBARZO J. Evaluación estadística del programa infanto-juvenil de la Clínica Los Tiempos en el período comprendido entre agosto 2000 y agosto 2001. *Bol Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc.* 2003;14:33-41.
41. LEWINSOHN PM, KLEI, DN. Bipolar disorders in community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:454-63.

42. WEST SA, McELROY SL. Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152:271-3.
43. WELLER EB, WELLER RA. Bipolar disorder in children: misdiagnosis, underdiagnosis and future direction. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995;34, 6:709-14.
44. BUTLER FS, ARREDONDO DE. Affective comorbidity in children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1995;7:51-5.
45. BRENT DA, PERPER JA, MORITZ G. Suicide in affectively ill adolescent: a case control study. *J Affect Disord*. 1994;31:193-202.
46. WOZNIAK J, BIEDERMAN J. A Pharmacological approach to the quagmire of comorbidity in juvenile mania. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35, 6:826-8.
47. ZAHNER G, DASKAIKIS C. Factors associated with mental health, general health and school based service used for child psychopathology. *Am J Public Heat*. 1997;87:1440-8.
48. MILBERGER S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(12):793-9.
49. GALIANO RAMÍREZ MC, ROMÁN HERNÁNDEZ M. Trastorno afectivo infante juvenil: Una mirada retrospectiva. Presentado en I Congreso de Psiquiatría Infante-juvenil. 2000. La Habana. Cuba.
50. BENABARRE A, VIETA E, COLOM F. Trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia: diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas. *Psiquiatría Biológica*. 1998;5:179-84.
51. VALLÉS V, GUILLAMAT R, GUTIERREZ B. Antecedentes psiquiátricos familiares y variables clínicas de severidad en pacientes con trastorno bipolar. *Psiquiatría Biológica*. 1995;2:7-12.
52. STRAKOWSKI SM, DEL BELLO MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):191-206.
53. KAFANTARIS V. Treatment of bipolar disorder in children and adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:732-40.
54. HARTONG EG, MOLEMAN P, HOOGDUIN CA, BROEKMAN TG, NOLEN WA. LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):144-51.
55. SCAVACINI G, BOTEGA N. Gravidez e Na Adolescência: Prevalência De Depressão, Ansiedade E Ideação Suicida. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):245-9.
56. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):1-5.
57. BEBBINGTON P, WILKINS S. Life events before psychotic episodes: do clinical and social variables affect the relationship? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1996;31:122-8.
58. TAMAYO J, ZÁRATE C, VIETA E, TOHEN M. Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas. Parte I: de los antimaniacos a los eutimizantes. *Actas Esp Psychiatr*. 2004;32(1):3-17.
59. DREVETS WC, VIDEEN TO, PRICE JL, et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992;12:3628-41.
60. STRAKOWSKI SM, DELBELLO MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):191-206.
61. SCHONE WL, LUDWIG M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(2):348-95.
62. POTTER L. Tricyclics and tetracyclics. Textbook of Psychopharmacology Washington. American Psychiatric Press. 1995:141-154.

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

---

### Diagnóstico diferencial

En psiquiatría, al igual que en medicina interna, el enfoque clínico es el método fundamental para realizar el diagnóstico diferencial, lo que permite precisar las características y los límites nosológicos del trastorno presentado.

Además de la capacidad para la descripción que debe presentar el médico clínico, existen otros elementos que permiten correlacionar los diferentes criterios; entre esos se encuentran la historia de enfermedad familiar, formas de presentación de los cuadros clínicos, características en su respuesta terapéutica y algunos aspectos epidemiológicos, los que configuran los elementos esenciales para el diagnóstico diferencial.

De esta manera, el diagnóstico diferencial puede dificultarse, cuando se presentan manifestaciones que ocultan la sintomatología elemental, ya sea por la intensidad de los síntomas, por la forma de aparición o por la asociación que trae aparejada; pueden reflejarse como síntomas muy discretos, como son las hipomanías ligera, o presentarse en forma muy agudas, como ocurre en la manía de intensidad psicótica, que llegan a confundirse fácilmente con la esquizofrenia. Por otra parte el comienzo temprano de la enfermedad, los trastornos de personalidad y la comorbilidad con abuso de sustancias acentúan estas limitaciones diagnósticas.<sup>1</sup>

El diagnóstico diferencial de los trastornos afectivos bipolares, en la práctica cotidiana se realiza con las depresiones unipolares, la ciclotimia, las psicosis esquizofrénicas, los trastornos de personalidad, el abuso de sustancias y las manías secundarias por causas orgánicas. Sin embargo, como se señala posteriormente, los trastornos mencionados deben ser considerados de manera especial.

Trastornos mentales que comúnmente se presentan con síntomas depresivos:

- Trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo.
- Trastorno por consumo de alcohol.



- Trastornos de ansiedad:
  - Trastorno de ansiedad generalizada.
  - Trastorno mixto ansioso depresivo.
  - Trastorno por crisis de angustia.
  - Trastorno por estrés postraumático.
  - Trastorno obsesivo compulsivo.
- Trastornos de la conducta alimentaria:
  - Anorexia nerviosa.
  - Bulimia nerviosa.
- Trastornos del estado de ánimo:
  - Trastorno bipolar I.
  - Trastorno bipolar II.
  - Trastorno ciclotímico.
  - Trastorno distímico.
  - Trastorno depresivo mayor.
  - Trastorno depresivo menor.
  - Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica.
  - Trastorno depresivo breve recurrente.
  - Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- Esquizofrenia.
- Trastorno esquizofreniforme.
- Trastornos somatoformes.

Fuente: *Sinopsis de psiquiatría*. Kaplan, Sadock y Greeb. 7ma. Edición. 1996.

Para establecer el diagnóstico diferencial entre los trastornos bipolares y la depresión mayor (trastorno depresivo unipolar) debe ser tomando en cuenta, si en algún momento de la evolución del paciente, han aparecido cuadros clínicos de tipo hipomaniacos. En ocasiones para lograr esta información es necesario tener la colaboración de los familiares, los que ayudarán a identificar la existencia de uno o más períodos de exaltación afectiva.<sup>2</sup>

Para definir el diagnóstico nosológico y el diferencial correspondiente, es necesario tener en cuenta los elementos siguientes: caracterizar con detalle todos los síntomas presentes en el episodio actual; precisar si este cuadro clínico se repite de forma periódica o cíclica; conocer si existe una historia familiar de trastornos del humor y construir el árbol genealógico correspondiente; identificar si han existido episodios maníacos típicos en el pasado; analizar cómo es el funcionamiento social en los períodos de sanidad; tener en cuenta si hay una historia de respuesta terapéutica positiva a la medicación antidepresiva, o a la terapia electroconvulsiva (TEC), tanto en el paciente, como en sus familiares; identificar posibles episodios hipomaniacos espontáneos o desencadenados por tratamientos antidepresivos y separar los síntomas susceptibles de ser atribuidos a patologías comórbidas de la sintomatología genuinamente afectiva.<sup>3</sup>

Existen, además, otros pacientes deprimidos que no han presentado episodios maníaco o hipomaníaco, pero tienen grandes probabilidades de que estas manifestaciones aparezcan en algún momento de su evolución. Según los criterios de clasificación actual, son considerados pacientes unipolares, aunque en ellos se establecen algunas diferencias, que se harán más evidentes al pasar el tiempo, relacionado con el curso y tratamiento específicamente, identificados como elementos favorecedores hacia la bipolaridad.<sup>4</sup> Entre estos se identifican:

- Antecedentes de familiares con trastornos bipolares.
- Temperamento hipertímico.
- Edad temprana de inicio del cuadro clínico.
- Aparición agudo del episodio.
- Respuesta rápida al uso de los antidepresivos.
- Labilidad emocional.
- Presencia de síntomas psicóticos.
- Tendencia al estupor.
- Cronicidad del primer episodio.

El diagnóstico diferencial del trastorno bipolar también se complejiza para entidades como la distimia. En diferentes investigaciones se detecta, que una elevada proporción de niños y adolescentes diagnosticados de distímicos, evolucionaron hacia un trastorno bipolar en la adultez.

El concepto de distimia, engloba otros trastornos de la afectividad aunque de origen diverso, pero la vía final es un cuadro clínico depresivo moderado y crónico. La principal dificultad que plantea este diagnóstico diferencial, es la existencia de episodios hipomaníacos previos.<sup>5</sup>

Otros trastornos que deben ser analizados para realizar el diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares, son las esquizofrenias.

La introducción de criterios operativos y el desarrollo de estudios más fiables, ha demostrado que muchos pacientes diagnosticados como esquizofrénicos, presentaron realmente, cuadros afectivos bipolares; según el curso de la enfermedad, pronóstico y respuesta terapéutica evidenciada.<sup>6</sup> Conocer de este error diagnóstico es de gran importancia, ya que por ello, estos pacientes no pudieron recibir tratamientos profilácticos eficaces y por otra parte fueron sometidos a terapéuticas antipsicóticas prolongadas.

El diagnóstico diferencial entre manía y esquizofrenia,<sup>7</sup> en ocasiones es difícil de precisar, en particular, en aquellos pacientes maníacos en que predomina la irritabilidad sobre la euforia; algunos pacientes jóvenes pueden parecer muy psicóticos y desorganizados, con gran similitud a los síntomas esquizofrénicos; y en otros casos, la aceleración del curso del pensamiento es tan marcada, que hace parecer que el discurso tiene un carácter ilógico.

A diferencia, en el episodio depresivo del paciente bipolar, prima el aplanamiento afectivo y marcado entecimiento psicomotor, a pesar de no presentar una gran fragmentación del pensamiento, sí puede mostrarse gravemente psicótico, por ende, el diagnóstico diferencial debe basarse en: el cuadro clínico general, la fenomenología, la historia familiar, el curso y los hallazgos asociados.<sup>8</sup>

Las fuentes de error más frecuentes en el diagnóstico diferencial entre trastorno bipolar y esquizofrenia son las siguientes:

- Sobrevaloración del cuadro clínico transversal más que del longitudinal.
- Atribución de características residuales o defectuales a los pacientes con remisiones incompletas.
- Atribución de conductas extravagantes al trastorno formal del pensamiento esquizofrénico.
- Atribución de la irritabilidad o las actitudes reivindicativas a delirios paranoides.
- Confusión de la anhedonia depresiva y la despersonalización con el aplanamiento afectivo esquizofrénico.
- Confusión de fuga de ideas con asociaciones laxas.
- Sobrevaloración de los síntomas de primer rango Schneider como patognomónicos de esquizofrenia.

Fuente: *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Edward Vieta. Ed. Masson, S.A. 1999.

En relación con el trastorno esquizoafectivo existen serias discrepancias; para la CIE-10 es necesario que los síntomas afectivos y psicóticos vayan siempre juntos en un mismo episodio, mientras que para el DSM-IV ((Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders)) debe haber en algún momento síntomas psicóticos sin síntomas afectivos intercalados; a partir de estos elementos, algunos pacientes recibirán el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo (según CIE-10) y otros el de trastorno bipolar (según DSM-IV). Sin embargo, la OMS permite el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo,<sup>9</sup> recomienda no hacer este diagnóstico en las depresiones que aparezcan en una esquizofrenia ya establecida, y mantener este concepto restringido para las psicosis recurrentes, donde los síntomas afectivos y esquizofrénicos aparecen casi simultáneos durante cada episodio.

Las hipótesis nosológicas propuestas para ubicar estos trastornos, incluyen las variantes puras en una u otra forma clínica, un grupo heterogéneo, las formas intermedias o la suma en un mismo sujeto de las dos entidades.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial, con aquellos cuadros desencadenados por enfermedades médicas o por consumo de sustancias,<sup>10</sup> en pacientes en que se sospecha una u otra causa. Este diagnóstico se apoya en la ausencia de trastornos del estado de ánimo, y no hay antecedentes familiares sobre dicho trastorno.

Para algunos autores, los factores desencadenantes orgánicos tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas, del mismo modo que un factor desencadenante psicosocial o la presencia de una elevada carga familiar. Otros, le asignan un peso importante a este hecho y consideran que muchos pacientes inician la enfermedad con un cuadro clínico orgánico y, posteriormente, desarrollan esta.<sup>11</sup>

La incidencia de estos trastornos, desencadenados por el consumo de drogas anabolizantes y SIDA, ha aumentado considerablemente en los últimos años.

La clasificación actual, intenta desvincular los fenómenos psicológicos o reactivos, que acompañan con frecuencia al padecimiento de una enfermedad y para eso exige, que el síndrome afectivo sea consecuencia fisiológica directa del padecimiento de una enfermedad física o del consumo de una sustancia.

Existen algunos elementos que apoyan este diagnóstico, tales como la asociación temporal entre el inicio, remisión o exacerbación de la enfermedad física, con el trastorno afectivo y el consumo, intoxicación o abstinencia de una sustancia.

También debe tenerse en cuenta la ausencia de antecedentes personales y familiares, edad de inicio del trastorno afectivo atípico, con la presencia de síntomas poco habituales y la existencia de una desproporción entre la intensidad de la sintomatología somática y la presencia de trastornos cognitivos del síndrome afectivo. Hay mala respuesta, intolerancia o aparición de deterioro cognitivo después de la implantación del tratamiento farmacológico, para el trastorno afectivo y respuesta favorable al tratamiento de la patología orgánica de base.<sup>12</sup>

En los adolescentes debe descartarse la mononucleosis y en pacientes muy delgados o en sobrepeso las disfunciones tiroideas; entre las enfermedades neurológicas<sup>13</sup> se encuentran las epilepsias, demencias Alzheimer, infecciones por VIH, esclerosis múltiple, y otros. Entre las enfermedades infecciosas e inflamatorias se señalan el SIDA, lupus eritematoso, tuberculosis y otras patologías médicas,<sup>14</sup> como el cáncer. Existe también un grupo de sustancias capaces de provocar dichas manifestaciones sintomáticas.<sup>15</sup>

La tabla 4.1 muestra, que son numerosos los trastornos que pueden desencadenar estados afectivos, maníacos, depresivos o mixtos.

Otra entidad con la cual debe realizarse el diagnóstico diferencial en los trastornos bipolares es con los trastornos de la personalidad, en particular las formas histriónica, antisocial, narcisista y la llamada borderline,<sup>16</sup> es necesario tener en cuenta estos elementos, ya que existe una marcada tendencia a diagnosticar las caracteropatías, mientras que se diagnostican pobremente los trastornos afectivos, en particular en adolescentes y adultos jóvenes.

Es frecuente que exista una superposición diagnóstica entre el trastorno límite de la personalidad y los trastornos del ánimo, por lo que algunos autores

**Tabla 4.1.** Enfermedades, lesiones y sustancias que pueden desencadenar un trastorno bipolar

Lesiones cerebrales	Accidente vascular cerebral Traumatismos Tumores Esclerosis múltiple Epilepsia
Enfermedades degenerativas	Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Huntington
Endocrinopatías	Síndrome de Cushing Enfermedad de Addison Hipertiroidismo Hipotiroidismo
Trastornos metabólicos	Uremia Posoperatorio Hemodiálisis Déficit de Vitamina B12
Infecciones	SIDA Meningoencefalitis Enfermedades autoinmunes Lupus eritematoso sistémico
Sustancias	Corticosteroides Andrógenos ACTH Antidepresivos Antiparkinsonianos Estimulantes Isoniacida Alucinógenos Alcohol Opiáceos Broncodilatadores Metoclopramida Cloroquina

Fuente: *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Edward Vieta. Ed. Masson, S.A. 1999.

consideran que existe una compleja frontera entre estos, que en la práctica clínica muchas veces pueden llegar a ser imposibles de separar.

Los criterios diagnósticos del DSM–IV para este trastorno indican una secuencia de síntomas afectivos de baja intensidad.

Aquí se detecta la presencia de un patrón de conducta más o menos estable en el tiempo, compatible con los criterios para ciertos trastornos de la

personalidad, este elemento comporta dificultades, no solo para elaborar un diagnóstico, sino también en el cumplimiento de las prescripciones médicas; estos pacientes presentan además, peor respuesta a las pautas psicoeducativas y peor pronóstico global.

Es posible la identificación de un sustrato afectivo en algunos trastornos de personalidad, se señala que cerca de 40 % de los pacientes diagnosticados como trastorno de personalidad borderline padecen en realidad de un trastorno afectivo, observándose que muchos de estos casos han respondido favorablemente al tratamiento con litio, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o anticomociales.<sup>17</sup>

La diferencia entre trastornos del ánimo y los trastornos del comportamiento en niños, todavía es más problemática que en adultos, reconociéndose algunas manifestaciones conductuales, como posibles signos de depresión en pacientes jóvenes,<sup>18</sup> estas incluyen la disminución del rendimiento escolar, inquietud, estirar o frotarse el pelo, la piel o la ropa, arranques de gritos, llanto o quejas y actos antisociales o agresivos.

Cuando estos niños son examinados cuidadosamente, muchos cumplen los criterios específicos para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, distimia o trastorno bipolar. Es importante señalar que generalmente los niños no se quejan de las molestias que presentan, sino que estos elementos deben ser objeto de la observación directa del médico clínico, al valorar el afecto deprimido en sus expresiones faciales o en su conducta general.

Establecer el diagnóstico diferencial con las psicosis breves es un elemento importante que se debe tener en cuenta, ya que algunas de las psicosis agudas pueden evolucionar de manera similar a los trastornos afectivos, con cuadros caracterizados por la presencia de importantes eventos estresores previos, múltiples recurrencias, patrón estacional, remisiones completas y respuesta favorable a reguladores del humor. Entre estos cuadros están las psicosis reactivas, los bouffees delirantes, las psicosis atípicas, las psicosis cicloides y los trastornos esquizofreniformes.<sup>19</sup>

Algunos autores plantean que gran parte de las psicosis reactivas breves evolucionan hacia una psicosis afectiva clásica; que un porcentaje importante de pacientes que comienzan con un trastorno esquizofreniforme, acaban presentando un curso bipolar y que las psicosis cicloides en muchos casos se hace indistinguible del trastorno bipolar I; considerándose que estos diagnósticos no eran desacertados cuando fueron formulados, sino que la propia evolución de la enfermedad desenmascara *a posteriori* la naturaleza afectiva del trastorno.<sup>20</sup>

También deben valorarse el diagnóstico diferencial con los trastornos de la conducta alimentaria, anorexia o bulimia nerviosa. La focalización de la conducta hacia la pérdida de peso hace que a primera vista este diagnóstico diferencial no sea complejo; a su vez el diagnóstico de bulimia dado por episodios de voracidad no asociados a la alteración del estado afectivo tampoco complejiza este diagnóstico.

Sin embargo, es común encontrar las modificaciones del apetito y de los hábitos alimentarios en general, acompañando a las descompensaciones de los trastornos bipolares; para algunos autores existe una comorbilidad importante entre la bulimia nerviosa y el trastorno bipolar II<sup>21</sup> y otros señalan que existe una relación entre los trastornos afectivos bipolares y unipolares en familiares de primer grado de paciente anoréxicos.

El diagnóstico diferencial entre los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad deben ser analizados con precaución a partir de sus diferentes formas, ya sea la ansiedad generalizada, el trastorno mixto ansioso depresivo, las crisis de angustia, el estrés postraumático, las fobias y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Debe tenerse en cuenta que en el seguimiento a los pacientes deprimidos los síntomas tienden a desaparecer, a diferencia de los estados de ansiedad donde continúa de manera persistente la tensión emocional, las fobias, las crisis de angustia etc. Por otra parte, el comienzo tardío de signos de ansiedad apoya el diagnóstico de la depresión melancólica y no el de trastorno de ansiedad.<sup>22</sup>

Otra entidad que debe ser valorada en el diagnóstico diferencial, es el trastorno por déficit atencional con hiperkinesia (TDAH), siendo este un trastorno caracterizado por hiperactividad e inestabilidad emocional, asociados a los trastornos de la atención e impulsividad. Estas manifestaciones pueden hacerse evidentes desde etapas tempranas de la vida del niño, pero también pueden persistir hasta la adultez, creando algunas dudas diagnósticas con los trastornos afectivos primarios, ya que estos síntomas también son característicos de la manía y la hipomanía. En ocasiones algunos pacientes con TDAH tienen depresiones secundarias, reactivas a las frustraciones por los fracasos en los estudios y baja autoestima, de ahí la importancia de diferenciarlo de los trastornos afectivos que cursan con hipoactividad y dejadez.<sup>23</sup>

## **Evolución y pronóstico de los trastornos afectivos**

Desde la época de Kraepelin, las psicosis maníaco-depresiva son objeto de numerosas investigaciones, las que se han incrementado en las últimas décadas, dado los cambios del curso natural que ha seguido la enfermedad, con el empleo profiláctico de las sales de litio, el uso de los nuevos antidepresivos y neurolépticos atípicos; así como con el desarrollo de novedosos enfoques metodológicos, lo que ha permitido analizar con otras proyecciones, los datos obtenidos en las investigaciones clásicas.

La evolución y curso de la enfermedad maníaco-depresiva forma parte de su propia definición como entidad diagnóstica, por lo que una visión integradora permitirá predecir y anticipar la evolución de la enfermedad en un paciente determinado. Por tanto, debe ser reconocido por el terapeuta y el propio

paciente, que se trata de una enfermedad crónica, caracterizada por remisiones y exacerbaciones, cuya evolución puede ser modificada mediante un tratamiento apropiado, que redundará en una intervención médica positiva.<sup>24</sup>

De otro modo, esta intervención podrá modificar el curso de la enfermedad, pero en un giro negativo; un ejemplo está en los indicios que apuntan hacia un crecimiento de los cicladores rápidos a partir del uso generalizado de los fármacos antidepresivos; de igual modo la tendencia de utilizar antipsicóticos en el tratamiento agudo y de mantenimiento de estos pacientes, ha influido en la presencia de mayores tasas de casos crónicamente deprimidos o con efectos extrapiramidales graves.

Se conoce que las mejores descripciones del curso natural de la enfermedad corresponden a los autores clásicos de la era prefarmacológica. En la actualidad este curso natural se ha modificado, por la irrupción de la TEC y por el desarrollo de la psicofarmacología.<sup>25</sup>

La mayoría de los investigadores plantean, que en la actualidad, la historia natural de la enfermedad presenta un curso recurrente en la casi totalidad de los casos, pero estas cifras cambian en función del seguimiento farmacológico con litio u otros eutimizantes; además, la mayor parte de los trabajos de seguimiento son de tipo retrospectivos, donde existe la posibilidad de un diagnóstico inicial dudoso, así como que hayan episodios previos olvidados; su seguimiento es a veces muy variable y las definiciones utilizadas entre un investigador y otro pueden diferir. Además, la inclusión de las llamadas formas atípicas de la enfermedad,<sup>26</sup> como son los trastornos bipolares II, los trastornos esquizoafectivos bipolares, etc., también influye en estos resultados.

La literatura contemporánea señala que la enfermedad bipolar se caracteriza por presentar un curso episódico, con frecuentes remisiones y exacerbaciones, y que la mayor parte de los pacientes van a recaer, si no siguen un tratamiento profiláctico adecuado.

En la mayoría de la literatura revisada, sus autores refieren que estos pacientes recaen en variadas formas; la probabilidad de recaer en el curso del primer año es de 50 %, que se incrementa hasta 70 % a los 4 años y prácticamente a 90 % a los 5 años.<sup>27</sup>

La frecuencia de estas recaídas son una función directa de la duración del período de remisión, donde, aproximadamente, en la mitad de los casos se produce un acortamiento de este período, con la edad.

La duración de los episodios pueden ser variables; en caso de los pacientes sin tratamiento, estos pueden durar entre 4 y 13 meses, aunque, por lo general, las fases depresivas se prolongan más que las maníacas. Por otra parte, el uso de los psicofármacos modifican el curso natural y la duración espontánea de dichos episodios.

Mediante la terapéutica adecuada, la duración media de un episodio maníaco debe extenderse no más allá de seis semanas, un episodio depresivo unas 11 semanas y un episodio mixto o con ciclos rápidos unas 17 semanas.<sup>28</sup>



La duración del intervalo interepisódico (tiempo que dura el estado de remisión clínica hasta que se produce una recaída) varía en función del número de episodios previos.

Se plantea que tras el primer episodio, es frecuente que exista un intervalo largo de tiempo sin recaídas. Sin embargo, en muchos casos la enfermedad se inicia y los episodios se suceden unos a otros, de tal manera que para algunos autores llegan a alcanzar los criterios de ciclación rápida desde el mismo comienzo de la enfermedad.<sup>29</sup>

En el caso de pacientes con inicio depresivo o mixto parecen asociarse a un intervalo de remisión más corto, esto quizás pueda explicarse por la propia naturaleza del curso de la enfermedad, aunque también puede tomarse en cuenta lo que algunos autores definen en relación con la presencia de un patrón de secuencia, así aquellos episodios caracterizados por el patrón: manía-depresión-intervalo lúcido, tiende a presentar una buena respuesta al litio unido a períodos de remisión más largos.<sup>30</sup>

Por otra parte se considera que el período de remisión parece acortarse en función del número de episodios, de forma que la enfermedad se agrava a medida que se suceden las recaídas y cada una de ellas va precedida de un período de remisión progresivamente más corto, lo que a su vez puede originar el fenómeno de la ciclación rápida.<sup>31</sup> Esto resalta la importancia de un tratamiento precoz de la enfermedad que permita evitar su progresión, ya que para algunos autores la interrupción del tratamiento con litio acentúa este hecho, observándose refractariedad a dicho tratamiento en aquellos pacientes que lo interrumpen con frecuencia.

En algunos pacientes los episodios se presentan en pares, por lo general, de polaridad opuesta, aunque en menor frecuencia pueden ser de la misma polaridad. En relación a ello se han propuestos distintos tipos evolutivos en función de la secuencia y la polaridad de los episodios, así como por la respuesta diferencial al litio.<sup>32</sup>

En la tabla 4.2 se describen cuatro patrones: manía-depresión-intervalo libre; depresión-manía-intervalo libre; curso circular y curso irregular.

En relación con el pronóstico de estas entidades debe destacarse lo siguiente: en cuanto al trastorno depresivo mayor hay una gran tendencia a cronificarse y recaer, por ejemplo, aquellos pacientes que fueron hospitalizados en un primer episodio tienen 50 % de posibilidades de recuperarse durante ese primer año, pero esto disminuye con el paso del tiempo, de tal manera que a los 5 años existe, aproximadamente, 15 % de ellos que no se recuperan y mantienen la sintomatología depresiva con la evolución de un proceso distímico.<sup>33</sup>

La recurrencia de estos episodios es un fenómeno común, justamente, 25 % de ellos experimentarán recurrencia en los primeros 6 meses del primer episodio, entre 30 y 50 % la presentarán en los 2 años siguientes, y entre 50 y 75 % lo hará en 5 años.

**Tabla 4.2.** Secuencia de polaridad de los episodios

Manía–depresión–intervalo libre	El paciente tiende a presentar episodios maníacos, la depresión viene más bien asociada a la resolución de la manía y tras ella se produce una progresiva remisión del trastorno hasta un nuevo ciclo
Depresión–manía–intervalo libre	El ciclo se inicia habitualmente con una fase depresiva, seguida de manía y de remisión
Curso circular	En el curso circular el intervalo libre está ausente, subdividiéndose, además, en CCR (con ciclos rápidos) y CCL (con ciclos lentos)
Curso irregular	No presenta un patrón definido

Fuente: *Sinopsis de Psiquiatría*. Kaplan, Sadock y Greb. 7ma. Edición. 1996.

Reconocer estos elementos es importante, dado que si se logra que los pacientes sigan un tratamiento farmacológico profiláctico, tendrán una evolución más adecuada y su pronóstico será mejor; a medida que el paciente sufre más episodios depresivos, el tiempo entre ellos se reduce, por tanto la gravedad se incrementa y el pronóstico se hace más sombrío.

Por otra parte se considera que los pacientes con un trastorno bipolar I tienen peor pronóstico que los que padecen de depresión mayor, se considera que entre 40 y 50 % de ellos sufrirán un segundo episodio maníaco en los dos primeros años; solo la terapéutica profiláctica con litio es quien mejora su curso y pronóstico.<sup>34</sup>

Según Kaplan, en *Sinopsis de psiquiatría*, en un estudio de seguimiento de 4 años a pacientes bipolares I, halló un grupo de variables asociadas al mal pronóstico, en las que se señala a los pacientes con historia de pobre adaptación laboral, dependencia al alcohol, síntomas psicóticos, síntomas depresivos interepisódicos y sexo masculino. Consideró de mejor pronóstico, la corta duración de los episodios maníacos, edad de inicio avanzada, escasa ideación suicida y poca comorbilidad con otras patologías médicas o psiquiátricas. De manera general se señala, que una tercera parte de estos pacientes presentan síntomas de evolución crónica y evidencia un deterioro social significativo.

## Resumen

- El enfoque clínico es el método fundamental para realizar el diagnóstico diferencial.
- Los trastornos bipolares deben diferenciarse de: trastorno depresivo unipolar, esquizofrenia, distimia, trastorno esquizoafectivo, trastornos por enfermedad médica y uso de sustancias, trastornos de personalidad,

- psicosis breves, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de ansiedad y trastornos por déficit de atención con hiperactividad.
- El diagnóstico diferencial con la depresión unipolar se basa en la historia de cuadros clínicos anteriores de manía o hipomanía espontáneos o secundarios a la terapéutica.
  - El trastorno bipolar y la esquizofrenia deben diferenciarse, en particular en pacientes maniacos, en que estos son más irritables que eufóricos y la aceleración del pensamiento se asemeja a la desorganización psicótica del esquizofrénico.
  - En la diferenciación del trastorno bipolar con la distimia, debe tenerse en cuenta sus características de depresión moderada y crónica, identificando sus diferencias a partir de la existencia de cuadros clínicos hipomaniacos previos.
  - El diagnóstico diferencial con el trastorno esquizoafectivo, se ha dificultado por las categorías diagnósticas existentes, para fundamentarse en la aplicación del concepto esquizoafectivo, definido como aquellas psicosis recurrentes donde los síntomas afectivos y esquizofrénicos aparecen casi simultáneos en cada episodio.
  - Establecer el diagnóstico diferencial con los cuadros clínicos producidos por enfermedad médica o por el consumo de sustancias requiere de una buena anamnesis, un riguroso examen físico y exámenes de laboratorio; además, los síntomas afectivos preceden a la enfermedad o al consumo de sustancias, son mantenidos en el tiempo y son excesivos respecto a lo esperable según el tipo o cantidad de sustancia consumida.
  - Deben diferenciarse los trastornos bipolares con los trastornos de personalidad, en particular las formas histriónicas, antisocial, narcisista y *boderline*, ya que existe mayor tendencia a diagnosticar caracteropatías, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes.
  - Las psicosis breves son difíciles de diferenciar con el trastorno bipolar, por que en ocasiones ambas evolucionan de manera similar; con múltiples recurrencias, patrón estacional, remisiones completas y respuesta favorable al uso de reguladores del humor.
  - Es complejo establecer la diferencia entre los trastornos de la conducta alimentaria por anorexia y bulimia con los trastornos afectivos, ya que estos síntomas constituyen parte de su cuadro clínico sintomatológico habitual.
  - Con los trastornos de ansiedad también debe elaborarse el diagnóstico diferencial porque tienen muchos síntomas en común; sin embargo, evolutivamente, en los trastornos afectivos, los síntomas se interrumpen en los períodos intercrisis mientras que en la ansiedad tiende a persistir la tensión emocional, las fobias y las crisis de angustia.
  - Hay que diferenciar los trastornos afectivos con los trastornos por déficit atencional con hiperkinesia (TDAH) en particular en adolescentes y jóvenes, pues son difíciles de diferenciar de los cuadros de manía e hipomanía.

- La evolución y curso de los trastornos afectivos es hacia la cronicidad, caracterizada por frecuentes remisiones y exacerbaciones, donde la mayor parte de los pacientes van a recaer, si no hacen un tratamiento profiláctico adecuado.
- En la actualidad el curso natural de la enfermedad se ha modificado por el desarrollo farmacológico, en particular el uso del litio y otros eutimizantes y la aplicación de la TEC.
- La probabilidad de recaer en el primer año es de 50 %, se incrementa a 70 % a los 4 años y puede alcanzar hasta 90 % a los 5 años.
- Los episodios en pacientes sin tratamiento tienen una duración de 4 a 13 meses, con la terapéutica adecuada el episodio maníaco dura no más de 6 semanas, el episodio depresivo 11 semanas y el episodio mixto o con ciclos rápidos unas 17 semanas.
- La duración del intervalo interepisódico varía, frecuentemente tras un primer episodio hay un intervalo largo sin recaídas, se acorta según se repiten los episodios y en relación con el patrón de secuencia que presente.
- Los patrones de secuencia más frecuentes son: MDI (manía-depresión-intervalo libre), DMI (depresión-manía-intervalo libre), CC (curso circular) e IRR (curso irregular).
- De los pacientes con trastorno depresivo mayor 50 % evolucionan satisfactoriamente en el primer año, después de 5 años, 15 % evoluciona con síntomas depresivos crónicos.
- Los pacientes con trastorno bipolar I tienen peor pronóstico, ya que entre 40 y 50 % de ellos sufrirán otros episodios maníacos en los 2 primeros años de evolución.

## Autoevaluación

1. Señale con una X cuáles son las entidades con las que debe realizarse el diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares:
  - a) Trastornos depresivos unipolares \_\_\_\_\_.
  - b) Trastornos esquizoafectivos \_\_\_\_\_.
  - c) Trastorno psicótico breve \_\_\_\_\_.
  - d) Trastornos distímicos \_\_\_\_\_.
  - e) Trastornos por abstinencia alcohólica \_\_\_\_\_.
  - f) Trastorno de ansiedad \_\_\_\_\_.
2. El diagnóstico diferencial entre manía y esquizofrenia es difícil de realizar en pacientes jóvenes, identifique con una X los elementos que se deben conocer para lograrlo:
  - a) Las características del cuadro clínico \_\_\_\_\_.
  - b) La presencia de trastornos del sueño \_\_\_\_\_.
  - c) La historia de enfermedad familiar \_\_\_\_\_.
  - d) La evolución y curso de la enfermedad \_\_\_\_\_.

- e) La respuesta terapéutica con antidepresivos \_\_\_\_\_.
3. En el diagnóstico diferencial entre los trastornos afectivos y los cuadros clínicos producidos por enfermedades médicas o por consumo de sustancias debe tenerse en cuenta diferentes aspectos. Identifique con A los correspondientes a los trastornos afectivos y con B los que corresponden a enfermedades o a consumo de sustancias tóxicas:
- Existe una asociación temporal entre el inicio, la remisión o la exacerbación de la enfermedad física y el trastorno afectivo \_\_\_\_\_.
  - Antecedentes personales y/o familiares de trastornos del estado de ánimo \_\_\_\_\_.
  - El síndrome afectivo aparece como consecuencia directa del padecimiento de una enfermedad física \_\_\_\_\_.
  - Tiene una mala respuesta, intolerancia o aparición de deterioro cognitivo después de la implantación del tratamiento farmacológico \_\_\_\_\_.
4. En los trastornos afectivos se puede predecir y modificar la evolución de la enfermedad, para ello se recomiendan diferentes acciones, señale con una X las adecuadas:
- Uso profiláctico de las sales de litio \_\_\_\_\_.
  - Uso generalizado de los fármacos antidepresivos \_\_\_\_\_.
  - Empleo de fármacos antipsicóticos en el tratamiento de mantenimiento \_\_\_\_\_.
  - Utilización de fármacos anticonvulsivantes como eutimizantes \_\_\_\_\_.
5. En la actualidad la historia natural de los trastornos bipolares se ha modificado, responda con verdadero o falso, los ejemplos que se dan a continuación:
- Casi todos los pacientes presentan un curso recurrente:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - El patrón de frecuencia MDI tiene peor pronóstico que el DMI:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - Han aparecido formas atípicas de la enfermedad:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - El incremento de recaídas favorece la aparición de la ciclación rápida:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
  - La interrupción del tratamiento con litio incrementan la refractariedad a dicho tratamiento y favorece la progresión de la enfermedad:  
V \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_.
6. De los 4 tipos de evolución de los trastornos afectivos, marque con una X quienes tienen una evolución más tórpida y menor respuesta a la profilaxis con litio.
- MDI (manía-depresión-intervalo libre) \_\_\_\_\_.
  - DMI (depresión-manía-intervalo libre) \_\_\_\_\_.
  - CC (curso circular)-CCR (con ciclos rápidos)-CCL (con ciclos lentos) \_\_\_\_\_.
  - IRR (curso irregular) \_\_\_\_\_.

## Referencias bibliográficas

1. SUNNER DL. Differential diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychofarmacology*. 1992;12(supl):7-12.
2. VIETA E, SALVAT J. Diagnóstico de los Trastornos Bipolares. Springer-Verlag 1997: 175-93. 2.
3. McELROY S, ALTSHULER L, SUPPES T, *et al.* Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-6.
4. FERRO T, KLEIN DN. Assessment of comorbidity. Treatment strategies for patients with psychiatric comorbidity. N.Y. Wiley, 1997:49-71.
5. PHILLIPP M, DELMO CD, BULLER R. Differentiation between major and minor depression. *Psychopharmacology*. 1992;106:75-6.
6. SANGER TM, GRUNDY SL, GIBSON PJ, NAMJOSHI MA, GREANY MG, TOHEN MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:273-81.
7. CASSANO GB, SAVINO M, MUSSETTI L, PERUGI G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders with hypomanic episodes and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*. 1992;26:127-9.
8. SCHRETLEN DJ, CASCELLA NG, MEYER SM, *et al.* Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007;62(2):179-86.
9. BULBENA, A. Trastornos bipolares y esquizoafectivos: en Vallejo, J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría (3ra. Edición) Editorial Masson, S.A. Barcelona. 1991;2:26-4.
10. FRYE MA, SALLOUM IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2006;8(6):677-85.
11. TARKSTEIN SE, FEDOROFF P, BERTHIER ML. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry*. 1991;29:141-2.
12. BRADY, KT SONNE, SC, ANTON, R. Valproate in the treatment of acute bipolar afective episodes complicated by sustance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:118-21.
13. PÉREZ-BLANCO J, MARISCOT C, PÉREZ-SOLÁ V. Estudio de las alteraciones tiroideas en pacientes tratados con litio. *Psiquiatría Biológica*. 1994;1:15-20.
14. STARKSTEIN SE, FEDOROFF P, BERTHIER ML, Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry*. 1991;29:141-2.
15. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUD LL, *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
16. JANOWSKY DS, HONG L, MORTER S, HOWE L. Underlying personality differences between alcohol/substance-use patients with and without an affective disorder. *Alcohol & Alcoholism*. 1999;34, 370-7.
17. SALLOUM IM, CORNELIUS JR, DALEY DC, KIRISCI L, HIMMELHOCH JM, THASE ME. Efficacy of valproate maintenance in patient with bipolar disorders and alcoholism: a double blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):37-45.
18. BUTLER FS, ARREDONDO DE. Affective comorbidity in children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1995;7:51-5.
19. Dwight MM, Keck PE, Staton SP. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet*. 1994;344:554-5.

20. SUNNER DL. Differential diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacology*. 1992;12 (supl):7-12.
21. GOLDSTON D, REBOUSSIN B, KANCLER C, DANIEL S, FRAZIER P, HARRIS A, *et al*. Rates and predictors of aftercare service among formerly hospitalized adolescents: a prospective naturalistic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:49-56.
22. MEZZICH JA, AHN CW, FABREGA H. Patterns of psychiatric comorbidity in a large population presenting for care. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington DC. *American Psychiatric Press*. 1990:189-204.
23. VEDERMAN J, FARAONE F. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35, 8:997-1008.
24. MUELER TI, LEÓN AC. Recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. *Psychiat Clin North Am*. 1996;19:85-102.
25. ROJO JE, MORALES L, MIRÓ E. Indicaciones y eficacia de la TEC. Terapia Electroconvulsiva. Barcelona. Masson-Salvat. 1994:143-65.
26. CRESPO JM, GRAMARY A, ROMERO JM, *et al*. Síntomas psicóticos incongruentes con el humor en los episodios maníacos del trastorno bipolar. *Aula Médica Psiquiatría*. 2002;1:43-60.
27. CASSANO GB, SAVINO M, MUSSETTI L, PERUGI G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders with hypomanic episodes and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*. 1992;26:127-9.
28. PUJOL DOMENECH J. Tratamiento farmacológico de los Trastornos Afectivos. Tratamiento del episodio maniaco y de las interfases. Profilaxis de los cuadros recurrentes. Psicofarmacología Aplicada, Organon Española SA. 1993:117-33.
29. BAUER MS, WHYBROW PC. Validity of rapid cycling as a modifier for bipolar disorder in DSM IV. *Depresión*. 1993;1:11-14.
30. BALDESSARINI RJ, VIGUERA AC. Effects of discontinuing Lithium maintenance treatment. *Bipolar Disord*. 1999;1:17-24.
31. CORYELL W, ENDINCOTT J, KELLER M. Rapid cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history and course. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:126-7.
32. CALABRESE JR, BOWDE CL, SACHS G, YATHAM LN, BEHNKE K, MEHTONEN OP, *et al*. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
33. BOWDEN CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001;67:257-65.33.
34. TOHEN M, GREIL W, CALABRESE JR, *et al*. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1281-90.

### ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

---

Las estrategias farmacológicas constituyen la primera línea del tratamiento, pero sin obviar otros recursos terapéuticos. Entre los objetivos específicos del tratamiento se incluye la reducción de la frecuencia, intensidad, consecuencias de los episodios y la mejoría del funcionamiento psicosocial.

El tratamiento consigue disminuir las complicaciones del trastorno, entre las que se destacan las tasas de mortalidad por suicidio, que alcanzan cifras superiores al doble o triple de la población general, con valores que oscilan entre 10 y 15 %.

Previo al tratamiento se han de valorar las características de los episodios anteriores, tiempo de duración, gravedad y consecuencias de estos; duración media de los intervalos y sintomatología entre episodios, período de tiempo transcurrido desde el último evento de manía o depresión, respuesta a los tratamientos, grado de funcionamiento psicosocial.

Los antecedentes familiares, patrón de curso previo y características psicosociales del paciente son otros datos clínicos relevantes. Es importante tener en cuenta la posibilidad de comorbilidad psiquiátrica (frecuente con trastornos por abuso de sustancias), así como valorar adecuadamente los períodos intercrisis, que pueden requerir tratamientos sintomáticos de manera ocasional.

#### Conducta terapéutica

La conducta terapéutica estará determinada según las diferentes expresiones de los trastornos del ánimo, lo que permitirá lograr un efecto óptimo en la utilización de los distintos psicofármacos.

Para ello es necesario tomar en cuenta, cómo deben ser administrados los medicamentos y las dosis que se deben utilizar, que estarán en relación con diferentes situaciones, como es la edad del paciente, gravedad que enmarque el cuadro clínico psicopatológico que esté presente, su estado de salud general y el rango terapéutico que cada fármaco presenta.<sup>1</sup>



También es conveniente precisar la frecuencia y distribución de las tomas, que permita aprovechar integralmente el perfil terapéutico del medicamento, disminuir algunos de sus efectos secundarios y evitar los riesgos de su acumulación.

### **Distribución de las dosis**

Es recomendable utilizarlas en algunas de estas formas: toma única diurna, toma única nocturna, tomas repartidas equidosis y tomas repartidas, pero con mayor énfasis en la dosis nocturna.

- **Toma única diurna.** Es aconsejable en aquellos pacientes con depresión inhibida, donde la carencia de voluntad determina que este no consuma los medicamentos con frecuencias repetidas.<sup>2</sup>
- **Toma única nocturna.** Se tiene en cuenta la incidencia de los efectos colaterales, en particular las acciones anticolinérgicos que aparecen, principalmente, en la noche; por otra parte, con el efecto sedante residual se puede lograr una adecuada acción ansiolítica diurna.
- **Tomas repartidas equidosis.** Son de gran utilidad en pacientes con depresión ansiosa, que requieren de mayor sedación durante el día; en los casos que por su edad o por la existencia de patologías somáticas pueden producir aumento de la concentración plasmática; o cuando se utilizan fármacos con una vida media corta y se hace necesario mantener una concentración plasmática constante.<sup>3</sup>
- **Tomas repartidas con dosis nocturnas mayores.** Son aconsejables en los casos en que no hay una buena conciliación del sueño.

En relación con el tiempo óptimo de tratamiento, debe ser considerado como el lapso de tiempo que transcurre entre 9 y 12 meses, a partir de las primeras manifestaciones, objetivas y subjetivas, de mejoría clínica.<sup>4</sup>

En la práctica se puede precisar que cerca de la mitad de los pacientes, que interrumpen la medicación tras la mejoría del período agudo recaen rápidamente, mientras que solamente recae una quinta parte de los que mantienen su tratamiento medicamentoso.

Según algunos autores, en el caso de episodios agudos aislados, es suficiente el tratamiento hasta lograr una mejoría y que transcurridos 6 meses, aproximadamente, se comience la disminución gradual y progresiva que llevará a la posterior supresión. Sin embargo, en los episodios recurrentes hay otras opciones y lo habitual es que el tratamiento sea a largo plazo, con seguimiento clínico mantenido.<sup>5</sup>

La supresión del tratamiento se realizará cuando se hayan cumplido los plazos prefijados y alcanzado los objetivos terapéuticos previstos y cuando la terapéutica no haya sido eficaz y también en caso de que los efectos secundarios sean intolerables.

Otro aspecto que se debe valorar, radica en el análisis de las causas del fracaso terapéutico, se conoce<sup>6</sup> que una tercera parte de los pacientes no toman la medicación o no cumplen las indicaciones en forma precisa, otros pacientes ya habituados a su utilización, disminuyen las dosis indicadas, hacen combinaciones con otros fármacos y en otros casos, los suspenden prematuramente, luego de una mejoría parcial o discreta de sus síntomas.

### **Errores terapéuticos**

El error diagnóstico es también un factor que se debe descartar en caso de fracaso terapéutico, ya que en ocasiones, durante las entrevistas iniciales, el paciente emplea términos inadecuados para describir sus síntomas, o se otorga crédito al diagnóstico que previamente se ha elaborado.

Es conocido como en el comienzo de algunos cuadros psicóticos, síntomas como el decaimiento, retracción y perplejidad pueden ser tomados como depresión; también ocurre en las fases iniciales de los cuadros demenciales; y con la fatiga y adinamia de los trastornos orgánicos, sobre todo en las enfermedades sistémicas.

En otras ocasiones se prescriben dosis insuficientes, que distan en gran medida de las concentraciones terapéuticas que requiere el fármaco; la frecuencia y distribución de las tomas debe ser tomada en cuenta, ya que, aquellos pacientes con mayores tomas de medicación diaria, son los más propensos a interrumpir su tratamiento.<sup>7</sup>

Los anticonvulsivantes representan un recurso farmacoterapéutico importante, bien como alternativa o como coadyuvante de las terapias tradicionales; está reconocido su uso para el tratamiento del desorden bipolar y del trastorno depresivo mayor.

La carbamazepina es el mejor conocido y por eso puede considerarse como una alternativa válida a las sales de litio. La aparición de los nuevos fármacos anticomociales,<sup>8</sup> abren otras perspectivas en la terapéutica de los trastornos bipolares.

A partir de estos elementos se identifican como principios generales del tratamiento para los trastornos afectivos los aspectos siguientes:

- El médico debe familiarizarse con el uso de fármacos de diferentes grupos y realizar una selección adecuada según las características de los pacientes.
- Aplicar las dosis suficientes y recordar la existencia del denominado período de latencia.
- Asegurar su cumplimiento, lo que puede ser comprobado con el estudio de los niveles plasmáticos, siempre que se tengan los recursos suficientes para su monitoreo.

- Explicar al paciente el plan del tratamiento que se debe seguir, los objetivos que se esperan lograr y los posibles efectos secundarios, de los medicamentos que se van a utilizar.

## **Fármacos antidepresivos**

### *Características de los antidepresivos*

La mayoría de los pacientes deprimidos son tributarios de tratamiento farmacológico y se utilizan para eso como primera opción los fármacos antidepresivos (timolépticos).

**Antidepresivos tricíclicos (ATC).** Denominados así por su estructura química que contiene tres anillos, tiene una acción antidepresiva consistente en bloquear las bombas de recaptación de serotonina, noradrenalina y en menor medida de dopamina, además de bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos, los receptores de histamina H1 y los receptores adrenérgicos alfa1.

El bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y noradrenalina es quien produce las acciones terapéuticas de estos fármacos, mientras que las otras propiedades farmacológicas explican los efectos secundarios que ellos producen, ya que el bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa1, origina hipotensión ortostática y mareos; las acciones anticolinérgicas en los receptores colinérgicos muscarínicos causan sequedad de la boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento; y el bloqueo de los receptores de histamina H1 causa sedación y ganancia de peso.<sup>9</sup>

Por tanto, la acción terapéutica de los timolépticos reside, en su capacidad para inhibir el proceso de recaptación de los neurotransmisores serotoninérgicos y noradrenérgicos, siendo el incremento en la disponibilidad de noradrenalina y/o serotonina sobre los receptores y los cambios funcionales en estos, la probable explicación de la eficacia clínica de los tricíclicos.

Los ATC son considerados 5 fármacos en uno por los efectos siguientes:

- Inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS).
- Inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRN).
- Fármaco anticolinérgico/antimuscarínico (M1).
- Antagonista adrenérgico alfa (alfa1).
- Antihistamínico (H1).

*Acciones terapéuticas de los antidepresivos tricíclicos.* La porción del inhibidor de recaptación de serotonina bloquea la bomba de recaptación de serotonina, a su vez, la porción del IRN se inserta en la bomba de recaptación de la noradrenalina, bloqueando igualmente su recaptación y ambas acciones determinan la acción antidepresiva de estos fármacos.

Las características generales de los antidepresivos se muestran en la tabla 5.1.

Los efectos secundarios radican en su porción H1, la cual se inserta en los receptores de la histamina, causan ganancia de peso y somnolencia; su porción M1, se inserta en los receptores de acetilcolina, ocasionan constipación, visión borrosa, sequedad de la boca y somnolencia; y su porción alfa, se fija en los receptores adrenérgicos alfa, producen mareos, disminución de la presión sanguínea y somnolencia.

En la práctica, la selección del timoléptico se establece utilizando criterios, fundamentalmente, clínicos, según el predominio de síntomas de ansiedad o de inhibición. Los fármacos de mayor efecto sedativo son: amitriptilina, trimeprimina y doxepina; la nortriptilina es la droga de mayor influencia sobre la actividad motora y el impulso; mientras que la imipramina y la clorimipramina ocupan un lugar intermedio entre estos dos polos.<sup>10</sup>

Estos antidepresivos tienen una acción lenta, requieren de un período de latencia que se extiende entre 10 y 24 días. Las dosis bajas pueden ser suficientes en algunos casos, pero en otros para mantener una concentración plasmática óptima, requieren de dosis mucho más elevadas; lo habitual es incrementar la dosis mínima inicial de 75 mg/día hasta 150 o 200 mg/día, al cabo de 7 días, siempre que la tolerancia del paciente así lo permita. Si transcurrido de 3 a 4 semanas no se obtiene respuesta, debe sustituirse por otro fármaco.

Si se tiene en cuenta que la vida media de los tricíclicos es suficientemente prolongada, puede administrarse la dosis diaria total en una sola toma nocturna, sin que con ello disminuya su eficacia terapéutica; sin embargo, cuando se utilizan concentraciones altas se recomienda el fraccionamiento de la dosis a lo largo del día, para reducir las acciones anticolinérgicas y cardiotóxicas.<sup>11</sup>

Existen otras reacciones adversas que por su magnitud requieren no solo de reducción de sus dosis, sino, también, que en ocasiones es necesario la supresión del fármaco o la aplicación de otras intervenciones médicas, ya sea de orden psiquiátrico, neurológico, alérgico, neuroendocrino o cardiovascular.

Los efectos secundarios habituales son, sequedad de la boca, constipación, visión borrosa, hipotensión arterial, sudación, disuria, retención de orina, disfunción sexual, temblores, efectos cardiotóxicos, delirium atropínico, hipomanía farmacógena, convulsiones, reacciones alérgicas y sobrepeso.

Además, pueden desencadenar un episodio maníaco en los pacientes con trastornos bipolares y pueden ocasionar reacciones confusionales, en particular, en adultos mayores. El delirium atropínico con desorientación, toma fluctuante de la conciencia, alucinaciones, incoherencia, ataxia y disartria suele remitir rápidamente tras la interrupción del tratamiento<sup>12</sup> y pueden aparecer temblores ligeros, especialmente en personas de edad avanzada y crisis convulsivas, cuando

**Tabla 5.1.** Características generales de los antidepresivos

Principio activo	Nombre comercial	Formas de presentación (comprimidos) (mg)	Dosis de ataque (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Niños (N) y ancianos (A)
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>					
Amitriptilina	Tryptizol	10, 25, 50, 75	75-225	100-225	N: 5 mg/kg/día A: 50 mg/día
Clorimipramina	Anafranil	10, 25, 75	50-300	75-150	N: 3 mg/kg/día
Imipramina	Tofranil	10, 25, 50	75-300	75-150	N: 3 mg/kg/día A: 10-100 mg/día
Maprotilina	Ludiomil	10, 25, 75	75-225	75-150	N y A: 25-75 mg/día
<i>Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos (NaSSA)</i>					
Mianserina	Lantanón	10, 30	30-90	60-90	N* y A: 30 mg/día
Mirtazapina	Rexer	30	15-60	30-45	N*
<i>Inhibidores de la recaptación de serotonina antagonista serotoninérgico (SARI)</i>					
Trazodona	Deprax	100	150-600	100-200	N: 25-50 mg A: 75 mg/día
<i>Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)</i>					
Moclobemida	Manerix	150, 300 mg	300-1 200	300-600	-
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</i>					
Fluoxetina	Prozac	20	20-80	20-40	N* y A: 20 mg/día
Sertralina	Besitran	50, 100	50-200	50-100	N: 25 mg/día (6-12 A: 50-100 mg/día
Paroxetina	Seroxat	20	20-80	20-40	N* y A: 40 mg/día (máximo)
Citalopram	Seropram	20, 30	20-80	20-40	N* y A: 40 mg/día (máximo)
Fluvoxamina	Dumirox	50, 100	100-300	50-200	N: 200 mg/día (máximo) A: 100-200 mg/día
Escitalopram	Cipralax	10, 20	5-20	10-20	N*
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)</i>					
Venlafaxina	Vandral	37, 50, 75	75-375	75-225	N*
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISNR)</i>					
Reboxetina	Norebox	4	4-12	6-10	N* y A*

\* No hay suficiente experiencia en su uso (valorar riesgo/beneficio).

Fuente: *Manual de urgencias psiquiátricas*. Alfonso Chinchilla. Edit Masson. 2003.

son utilizados en altas dosis, en personas que no han reportado antecedentes de cuadros comiciales previos; son raras las reacciones alérgicas e idiosincrásicas.

También son responsables de efectos neuroendocrinos como galactorrea y amenorrea en mujeres, disminución de la libido en hombres e incremento de peso en ambos sexos.

Los efectos anticolinérgicos se exageran, de manera extraordinaria, con la administración simultánea de antiparkinsonianos y mucho más aún con la tríada terapéutica de tricíclico-antiparkinsoniano-neuroléptico, pudiendo aparecer una complicación de mayor gravedad como el íleo paralítico y la retención urinaria.<sup>13</sup>

En la actualidad el término antidepresivo tricíclico comienza a estar en desuso; en primer lugar, porque los antidepresivos que bloquean la recaptación de las aminas biogénicas ya no son todos tricíclicos, pudiendo presentar, uno, dos, tres o cuatro anillos en su estructura y, en segundo lugar, porque sus acciones no son meramente antidepresivas, puesto que algunos de estos tienen efecto antiobsesivo compulsivo y otros antipánico.<sup>14</sup>

En los últimos años se ha introducido una nueva generación de antidepresivos<sup>15</sup> que ofrecen características muy peculiares según sus aspectos estructurales, farmacológicos y toxicológicos.

*Maprotilina (ludiomil)*. Es un antidepresivo de estructura tetracíclica, tiene evidentes propiedades ansiolíticas y es regulador del sueño en sus distintas fases, es de utilidad en las depresiones enmascaradas que cursan con trastornos funcionales de tipo gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarios, etc., se utiliza a dosis terapéuticas entre 50 y 150 mg/día hasta alcanzar una dosis máxima hasta 225 mg/día.

Su estructura química es muy próxima a la de los tricíclicos convencionales y su perfil bioquímico reside en la potente capacidad para inhibir la recaptación de la noradrenalina, posee discretos efectos anticolinérgicos; puede provocar cuadros convulsivos, incluso utilizado en dosis terapéuticas, por lo que se contraindica en pacientes con antecedentes de convulsiones, evidencias de daño cerebral, enfermedad cerebro vascular y alcoholismo.<sup>16</sup>

*Mianserina (lantán)*. Antidepresivo tetracíclico, cuya estructura química carece de la cadena lateral de acetilcolina, propia de los clásicos ATC; se caracteriza por su potente capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina, con un mecanismo de acción centrado en su capacidad, para potenciar los sistemas noradrenérgicos centrales, mediante su antagonización de los adrenoreceptores alfa2 presinápticos.<sup>17</sup>

En relación a su eficacia ansiolítica y sedante, se considera que es similar a la de la amitriptilina e imipramina; a dosis terapéuticas es eficaz, tanto en las formas agitadas, como en las ansiosas y, de manera selectiva, en las depresiones en que prima la apatía; presenta menor incidencia y severidad de los efectos

anticolinérgicos y resulta manejable y seguro, en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en ancianos prostáticos y glaucomatosos. Por su fuerte efecto sedante se le utiliza para el tratamiento del insomnio en la depresión, recomendándose en dosis que oscilan entre 30 y 150 mg/día.

*Pirlindol*. Antidepresivo, que inhibe de forma reversible la MAO-A, al mismo tiempo que impide la recaptación de noradrenalina y 5-hidroxi-triptamina (5-HT) en el neuroreceptor presináptico. No debe ser administrada con antidepresivos del grupo de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), ni dentro de las 2 semanas siguientes a la última toma de estos. En algunos pacientes pueden aparecer efectos secundarios de poca intensidad, como náuseas, sequedad de la boca, cefalea y somnolencia, que desaparece espontáneamente al disminuir su dosis.<sup>18</sup>

*Amineptino*. Derivado tricíclico, cuyo mecanismo de acción es predominantemente dopaminérgico; su perfil clínico-terapéutico es esencialmente psicotónico, de ahí que sea indicado en las depresiones con predominio de la inhibición, además, no produce efectos anticolinérgicos ni ocasiona cardiotoxicidad.<sup>19</sup>

Al principio del tratamiento pueden aparecer palpitaciones, nerviosismo, insomnio e irritabilidad, sobre todo en caso de su administración vespertina; en algunos pacientes provoca vértigos, temblores, taquicardia y constipación.

*Amoxapina (demolox)*. Es una dibenzoxazepina tricíclica, relacionada con el neuroléptico loxapina, del cual es un derivado desmetilado, que se asemeja a los antidepresivos clásicos como la imipramina, desipramina, amitriptilina etcétera.

Su característica principal reside en su parentesco con los neurolépticos, los que le confieren la posibilidad de ser útiles en las depresiones con síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo, pero la posible aparición de efectos secundarios de tipo neuroléptico, como la hiperprolactemia, parkinsonismo y discinesias tardías han limitado su aplicación.<sup>20</sup> Se recomienda una dosis entre 200 y 600 mg/día, produce pocos efectos anticolinérgicos, altas posibilidades de disfunción sexual, baja sedación y poca tendencia a la hipotensión ortostática.

*Lofepamina (deftan 70)*. Es una amina terciaria, poco tóxica y con escasos efectos anticolinérgicos. Se caracteriza porque al ser metabolizado da origen a la desipramina, que es un antidepresivo tricíclico de acción noradrenérgica y perfil clínico desinhibidor que ocasiona pocos efectos anticolinérgicos y moderada sedación, con alta tendencia a provocar disfunciones sexuales y moderada probabilidad de ocasionar cuadros clínicos de hipotensión ortostática.

La presencia de los molestos efectos secundarios que producen los ATC, impulsaron a los investigadores a la búsqueda de otros fármacos que actuaran como bloqueadores de la recaptación, pero que carezcan de los desagradables



efectos secundarios. Para estos, la forma más lógica de suprimir estos efectos es eliminando el bloqueo de los receptores colinérgico muscarínico, el histaminérgico H1 y el adrenérgico alfa 1; esto ha podido lograrse con un grupo de agentes denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los cuales tienen la capacidad de bloquear el transportador de 5-HT.

Estos constituyen un nuevo grupo de gran interés dentro de los avances de la terapia farmacológica de la depresión, lo integran: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, trazodone, paroxetina y citalopram.<sup>21</sup>

#### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).**

Se caracterizan, porque cuatro de las cinco propiedades farmacológicas de los ATC, se han eliminados, quedando solo la porción del IRS, la cual actúa de manera selectiva.

La porción IRS se inserta en la bomba de recaptación de la serotonina, bloqueándola y causando un efecto antidepresivo similar a una de las dimensiones de los antidepresivos tricíclicos.

En cuanto al mecanismo de acción de los ISRS en la depresión, se considera que la neurona serotoninérgica tiene una deficiencia relativa al neurotransmisor serotonina; asimismo, el número de autoreceptores de serotonina está regulado, incluyendo tanto a los receptores presinápticos, como a los postsinápticos; cuando se administra un ISRS este bloquea inmediatamente la bomba de recaptación de la serotonina y hace que esta se incremente.<sup>22</sup>

Después que los autorreceptores somatodendríticos son regulados, se pone en marcha el flujo de impulsos neuronales y en consecuencia la serotonina es liberada en el terminal axónico.

Una vez que los ISRS han bloqueado la bomba de recaptación, incrementa la serotonina somatodendrítica, activa el flujo de impulsos neuronales y aumenta la liberación de serotonina desde las terminales del axón, es que se produce la regulación de los receptores de serotonina postsinápticos.

*Fluoxetina (prozac)*. Antidepresivo químicamente diferente de los tricíclicos y tetracíclicos, con un mecanismo de acción fundamentado en la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina; su empleo a una dosis reducida de 20 mg/día ha demostrado tener una eficacia antidepresiva importante.

Además, tiene una eliminación lenta, por tanto su vida media es prolongada, superior a 3 días. Su metabolito activo es la norfluoxetina, cuya vida media de eliminación es de 7 a 9 días, lo cual produce una acumulación significativa de estas sustancias cuando su administración es mantenida, esto debe tenerse en cuenta cuando se suspende el fármaco, ya que persisten dichas sustancias activas en el organismo durante varias semanas. Debe existir un mínimo de 5 semanas entre la discontinuación de la fluoxetina y el comienzo del tratamiento con los IMAO.



Sus efectos secundarios difieren significativamente de los antidepresivos clásicos, por no presentar efectos anticolinérgicos.<sup>23</sup> Se plantea la aparición transitoria de aumento de la ansiedad, nerviosismo e insomnio en la fase inicial del tratamiento y otras alteraciones ligeras como náuseas, astenia, cefalea, *rash* y prurito.

*Fluvoxamina (dumirox)*. Sustancia psicótropa para el tratamiento de la depresión, que también puede emplearse en los trastornos, en el control de los impulsos, dolores crónicos y trastornos obsesivos.

Tiene un mecanismo de acción que se relaciona con su capacidad específica de inhibición de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales. Al igual que con el resto de los inhibidores selectivos de la serotonina, no debe ser asociado a las sales de litio, ni con inhibidores de la MAO y debe esperarse hasta 15 días, para iniciar su uso, después de haber utilizado los IMAO.

*Trazodone (deprax)*. Fármaco con potente acción antidepresiva, que difiere de los habituales fármacos antidepresivos, tanto por su estructura química, como por su mecanismo de acción, ya que actúa a nivel de las estructuras diencefálicas que controlan y organizan la esfera emotiva-afectiva, cuya alteración, ya sea primaria o secundaria, constituye un estadio patogénico común de la depresión y de sus equivalentes somáticos.<sup>24</sup> En algunos pacientes puede producir somnolencia, astenia, hipotensión, sequedad de la boca, trastornos psicomotores y trastornos gastrointestinales.

*Viloxazina (vivarint)*. Se plantea que tiene una eficacia timoléptica muy favorable con un perfil desinhibidor y sin efectos anticolinérgicos. Se ha recomendado su utilización en pacientes epilépticos con cuadros clínicos de depresión asociada; con una dosis media de 200 mg/día, puede ocasionar algunos trastornos gastrointestinales en los inicios del tratamiento como náuseas, vómitos, pesadez gástrica, etc., que son leves y transitorios.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa.** Los primeros antidepresivos descubiertos, clínicamente eficaces, eran inhibidores inmediatos de la enzima monoaminoxidasa (MAO), los cuales actúan como inhibidores irreversibles de esta enzima, destruyendo para siempre su función, de manera que la actividad enzimática solo puede recuperarse por medio de la síntesis de una nueva enzima.

Existen dos subtipos de MAO, la A y la B; la MAO-A actúa sobre los neurotransmisores monoaminérgicos serotonina y noradrenalina, por lo que metabolizan también a la amina más estrechamente asociada al control de la presión sanguínea que es la noradrenalina.

Por ello, la inhibición de la MAO-A está asociada, tanto a las acciones antidepresivas, como a los efectos secundarios hipertensivos no deseables de los IMAO. Por otra parte, la inhibición de la MAO-B está asociada a la prevención de procesos neurovegetativos, como la enfermedad de Parkinson.<sup>25</sup>

Estos fármacos antidepresivos han sufrido en los últimos años una considerable disminución en su uso, no solo por las reacciones adversas que presentan, en particular hepatotoxicidad y crisis hipertensivas, sino, además, por su inferior actividad terapéutica en relación con los tricíclicos.

El efecto antidepresivo de los inhibidores de la monoaminoxidasa, se ha atribuido, principalmente, al incremento en la disponibilidad de los neurotransmisores monoamínicos en la sinapsis del sistema nervioso central (SNC). Tras su administración se ha comprobado que se produce un incremento de los niveles cerebrales de noradrenalina, dopamina y serotonina.

Se considera que los inhibidores están especialmente indicados en las depresiones atípicas, con una buena respuesta a síntomas como hipocondría, ansiedad somática, irritabilidad, agorafobia y fobias sociales.<sup>26</sup>

Estos compuestos hidrazínicos ejercen una acción inhibitoria irreversible, requiriendo de 1 a 2 semanas para la síntesis de nuevas moléculas de monoaminoxidasa, por lo que se recomienda mantener un plazo mínimo de 15 días entre la supresión de los inhibidores y el comienzo de la terapéutica con tricíclicos.

Las líneas generales para su utilización son igual que las señaladas en el uso de los tricíclicos; comenzar con dosis bajas e incrementarlo progresivamente, el comienzo de la acción terapéutica aparece antes de las 2 semanas.

En cuanto a las reacciones tóxicas, son los trastornos anticolinérgicos los más frecuentes, los que se caracterizan por sequedad de la boca, visión borrosa, constipación, dificultad en la micción y cuadros clínicos de hipotensión postural, también pueden aparecer con alguna frecuencia, disminución del deseo sexual y trastornos en la eyaculación. Pueden producirse cuadros clínicos confusionales, sobre todo en pacientes geriátricos y pueden desencadenar estados hipertímicos en pacientes con historia personal o familiar de ciclotimia.<sup>27</sup>

Los trastornos hepáticos pueden presentarse desde trastornos ligeros del parénquima hasta atrofia amarilla aguda, ellos han sido descritos con la administración de la iproniacida, pero no se producen con los nuevos inhibidores, aunque se aconseja constatar el estado de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y practicar algunos controles periódicos.

Los efectos adversos más graves no están directamente vinculados a su acción tóxica, sino que surgen con la asociación de determinados medicamentos y alimentos, por lo que estos pacientes están siempre sometidos a peligros potenciales, ya sea por interacción de las drogas simpaticomiméticas (anfetasaminas, efedrina etc.) o por productos alimenticios ricos en tiramina (queso, levadura, habas, conservas de pescado, chocolate, cerveza etc.) Como consecuencia se produce una crisis hipertensiva, con cefalea occipital, rigidez de nuca, opresión torácica y en algunas ocasiones pueden llegar a producir cuadros de hemorragia intracraneal.

**Inhibidores reversibles de la MAO (IRMA).** En la actualidad se han introducido nuevos IMAO selectivos, carentes del *efecto queso*, como el pirlindol, moclobemida, amiflamina y otros, los cuales tienen una acción reversible en la inhibición de la MAO-A.<sup>28</sup>

La aparición de estos inhibidores reversibles de la MAO son recursos a tomar en cuenta por su efectividad antidepressiva y sus reducidos efectos indeseables. Su selectividad sobre la MAO-A permite que se mantenga la acción destructiva de la MAO-B sobre la tiramina y garantiza el bloqueo específico de la degradación de la serotonina, dopamina y noradrenalina; su corta vida media evita las complicaciones por acumulación, expresada al asociarse con otros fármacos y al no contar con radicales hidrazínicos, por lo que se eliminan las complicaciones hepatotóxicas que producen los IMAO convencionales.

Por tanto, es necesario tener en cuenta que los IMAO bloquean la enzima MAO, interrumpiendo la destrucción del neurotransmisor, lo que origina que haya más neurotransmisores disponibles en la sinapsis, la MAO es la enzima que normalmente actúa destruyendo la noradrenalina para mantenerla en equilibrio.

Cuando la MAO es inhibida por un IMAO irreversible típico, esta deja de destruir la noradrenalina y causa por sí misma su acumulación; sin embargo, cuando la inhibición de la MAO ocurre en presencia de la tiramina, se produce un incremento de noradrenalina, lo que a su vez puede causar un aumento peligroso de la presión sanguínea.

Cuando se utilizan los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (IRMA) la acumulación de noradrenalina causada por la tiramina, puede arrancar la MAO, la cual, desprovista de su inhibidor, destruye la noradrenalina e impide su peligrosa acumulación.

**Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND).** Existe otro grupo de fármacos, clasificados como inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, en ellos, cuatro de las cinco propiedades farmacológicas de los ATC se han eliminados, quedando solo la porción del IRN a la que se añade la acción del inhibidor de la recaptación de dopamina (IRD).

Las porciones del IRN y del IRD en la molécula del IRND se insertan en las bombas de recaptación de la noradrenalina y la dopamina respectivamente; las bloquean y de esta forma causan el efecto antidepressivo.

*Bupropión.* El agente típico de este grupo es el bupropión, un agente unicíclico, metabolizado y convertido en metabolito activo, que actúa como potente bloqueador de la recaptación de noradrenalina y dopamina. Se considera que el bupropión es un antidepressivo útil no solo para los pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios serotoninérgicos de los ISRS, sino también para aquellos pacientes cuya depresión no responde al aumento serotoninérgico.

De acuerdo con los estudios realizados, se plantea que el bupropión tiene la misma eficacia antidepressiva que la fluoxetina, nortriptilina, trazodona, doxepina, amitriptilina e imipramina y se ha propuesto su uso en la depresión de invierno (trastorno depresivo mayor recurrente con patrón estacional) y en los trastornos por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes; en pacientes con antecedentes de crisis comiciales no debe ser utilizado, ya que secundariamente puede incrementar la incidencia de crisis epilépticas.<sup>29</sup>

Entre los efectos secundarios que produce, está la cefalea, insomnio, somnolencia diurna, inquietud e irritabilidad; a diferencia de los ISRS no producen trastornos sexuales. Tiene menos posibilidades que los tricíclicos de causar cambios a manía o ciclación rápida, en los pacientes con trastornos bipolar I. Pueden producir toxicidad del SNC, cuando se combina con litio y cuadros clínicos de delirium asociado con la fluoxetina.

Está contraindicado en pacientes con historia de traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales, enfermedades orgánicas del cerebro; electroencefalogramas patológicos y en la abstinencia alcohólica, porque aumenta el riesgo de crisis convulsivas, dada su potencialidad para reducir el umbral convulsivo.<sup>30</sup>

**Fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).** En el inhibidor dual de la recaptación se combinan, tanto las acciones del IRS, como los del IRN; en este, tres de las cinco propiedades farmacológicas de los ATC (porciones alfa, antihistamínica y anticolinérgica) se eliminan.

En sus acciones duales sobre la molécula del IRSN, tanto las porciones del IRN, como del IRS, se insertan en sus respectivas bombas de recaptación y en consecuencia estas son bloqueadas y el fármaco produce su acción antidepressiva.

La venlafaxina es el agente prototipo de este grupo, cuya característica principal es que comparte las propiedades inhibitorias de la recaptación de noradrenalina y de serotonina (y en menor medida de dopamina) con los ATC clásicos, pero sin las propiedades bloqueadoras de los receptores alfa1, de los receptores colinérgicos o de los receptores de histamina.<sup>31</sup>

En función de la dosis, la venlafaxina tiene distintos grados de inhibición de la recaptación de serotonina (más potente y presente en dosis bajas), de la recaptación de noradrenalina (de potencia moderada y presente en dosis alta) y de la recaptación de dopamina (menos potente y presente en dosis altas).

Según algunas investigaciones, teóricamente el bloqueo de la recaptación de noradrenalina añadido al bloqueo de la recaptación de serotonina, dan un perfil de mayor eficacia, en comparación con los ISRS. En otros estudios, no es bien precisado, si el inicio de la acción es más rápido con el bloqueo dual de

la recaptación de serotonina y noradrenalina, en comparación con un bloqueador selectivo único de la recaptación, como es el caso de los ISRS o un modulador adrenérgico (IRND) como el bupropión.<sup>32</sup>

La venlafaxina puede ser el fármaco de elección de los pacientes gravemente deprimidos, recomendándose para su uso la dosis inicial de 75 mg/día, incrementándose hasta 150 mg/día divididos en 3 dosis diarias, pudiendo alcanzar hasta un máximo de 375 mg/día. Entre sus efectos secundarios se señalan náuseas, somnolencia, sequedad de la boca, nerviosismo, contipación y disfunciones sexuales.

**Antagonistas de la serotonina-2/inhibidores de la recaptación (ASIR).** También tienen una acción dual, como antagonistas de los receptores de serotonina-2 y como inhibidores de la recaptación de serotonina.

Se plantea que varios antidepresivos comparten la capacidad de bloquear, tanto los receptores de serotonina-2, como la recaptación de serotonina; de hecho, se señala que algunos tricíclicos como la amitriptilina, nortriptilina y doxepina presentan esta combinación de acciones en la sinapsis serotoninérgica, aunque no está claro en qué medida esta acción es importante para las capacidades terapéuticas de los ATC en general.

*Fenilpiperacinas.* Existe otro grupo químico de antidepresivos conocidos como fenilpiperacinas, aquí se incluyen la trazodona y la nefazodona, sobre las cuales se realizan numerosas investigaciones; se señala que su acción farmacológica más potente es bloquear los receptores de serotonina-2 y la recaptación de serotonina, aunque de una manera menos potente que los ATC o que los ISRS.<sup>33</sup>

*Trazodona.* Bloquea los receptores alfa<sub>1</sub> y los receptores de histamina, por lo que tiene una acción extremadamente sedante, y resulta un excelente hipnótico que no produce dependencia; carece no solo de las propiedades bloqueadoras de la recaptación de noradrenalina, sino también de los receptores colinérgicos.

*Nefazodona.* Tiene dos acciones débiles, pero opuestas en la sinapsis noradrenérgica, que pueden tender a anularse entre sí; en la postsinapsis los receptores alfa son bloqueados, simultáneamente en la presinapsis, la recaptación de noradrenalina también es bloqueada elevando sus niveles de concentración. La noradrenalina incrementada, está libre para competir con la nefazodona, por el receptor postsináptico alfa y contrarrestar sus acciones allí; es menos sedante que la trazodona, quizás porque es menos potente como bloqueador de los receptores histaminérgicos. Como se aprecia, no solo es un débil bloqueador de la recaptación de serotonina, sino también de la recaptación de noradrenalina.<sup>34</sup>

En general, ambos fármacos carecen de las propiedades activadoras de algunos de los ISRS, como agitación, ansiedad, acatisia y disfunciones sexuales.

En la actualidad otros agentes se investigan, los cuales son valorados como inhibidores duales, ya sea de la recaptación de noradrenalina-dopamina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina o inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina. Aunque la eficacia antidepressiva de estos está bien documentada, todavía no está claro si presentan ventajas frente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ya sea en términos de eficacia o en cuanto a los efectos secundarios.

Otras terapéuticas radican en el uso de combinaciones de fármacos para los pacientes refractarios al tratamiento. Ya se ha hecho referencia a varios compuestos que, de manera individual, son utilizados en la terapéutica de las depresiones, pero cada día aparece un nuevo grupo de pacientes refractarios a los distintos tratamientos clásicamente empleados siguiendo un procedimiento estándar, o sea utilizando agentes individuales de distintas clases farmacológicas, a los cuales se le añade un segundo fármaco, y lograr con ello una variedad de posibles combinaciones.

Ejemplo de una combinación clásica es aquella, en que se refuerza la acción de un antidepressivo tricíclico con litio. Sin embargo, ya más reciente se propone una combinación de los ATC, reforzados con hormonas tiroideas, incluso en pacientes con funcionamiento tiroideo normal, especialmente en aquellos pacientes con trastornos bipolares y de ciclo rápido.<sup>35</sup>

El tratamiento de la depresión comienza con un agente de primera línea en monoterapia. Si este fracasa, entonces se utiliza la asociación de varios fármacos. La forma más simple es la combinación clásica; la segunda variante es una mezcla potencialmente peligrosa y, la tercera emplea recursos hormonales.

En la tabla 5.2 se muestran las combinaciones en pacientes refractarios a tratamiento.

Se hacen otras combinaciones, a partir del uso de los nuevos fármacos antidepressivos. Puede señalarse la asociación de un antidepressivo de primera

**Tabla 5.2.** Combinaciones en pacientes refractarios a tratamiento

Monoterapia	ISRS, ATC, IRSN, IRND, ASIR o IMAO
Combinación clásica	Agente de primera línea + litio/valproato y carbamazepina
Combinación cautelosa	ATC + IMAO
Combinación hormonal	Combinación hormonal: agente de primera línea + hormona tiroidea o estrógeno

Fuente: Adaptado de *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Stephen M. Stahl. Editorial Planeta Argentina SAIC. 1998.<sup>4</sup>

línea, especialmente un ISRS, con una terapia de sustitución con estrógenos en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas refractarias al tratamiento con monoterapias.

Se desarrolla una tendencia a intensificar la acción de los agentes serotoninérgicos con otros agentes reforzadores, como la bupirona; esta combinación puede ser especialmente deseable para los trastornos de espectro serotoninérgico, como la depresión combinada con síntomas obsesivos compulsivos, trastorno de pánico, fobia social o bulimia.<sup>36</sup>

Otra estrategia reforzadora, según Stephen Stahl, consiste en potenciar la actividad adrenérgica, intensificando la acción de los agentes noradrenérgicos/dopaminérgicos, como desipramina, bupropión o dosis moderadas o altas de venlafaxina, con agentes adrenérgicos adicionales con anfetaminas (metilfenidato), bromocriptina y otros, combinación que puede ser útil en pacientes con depresión retardada o melancólica, o para aquellos que requieren simultáneamente estabilizadores del estado de ánimo.<sup>37</sup>

Otras combinaciones en pacientes refractarios a tratamiento:

- Combinación de serotonina: ISRS + bupirona/fenfluramina/nefazodona.
- Combinación adrenérgica: ATC, IRSN, IRND + metilfenidato bromocriptina.
- Combinación heroica: combinación de serotonina + combinación adrenérgica.

*Fuente:* Adaptación de: *Psicofarmacología esencial: aplicaciones básicas y prácticas en neurociencias*. Stephen M. Stahl. Editorial Planeta. Argentina. SAIC 1998.<sup>4</sup>

Otras estrategias para combinar antidepresivos incluyen intentos de amplificar la acción serotoninérgica con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina más otro agente que incremente la serotonina, como un agonista del receptor serotoninérgico 1A (bupirona), un liberador de serotonina (fenfluramina) o un antagonista serotoninérgico inhibidor de la recaptación (ASIR). De forma similar, una estrategia de aumento relacionada consiste en amplificar las acciones adrenérgicas con un antidepresivo tricíclico (ATC), un IRSN o un IRND, combinadas con sustancias como pemolina, metilfenidato o bromocriptina.

En casos muy difíciles, incapaces de responder a ninguna de las combinaciones señaladas, se podrían mezclar, incluso, grupos serotoninérgicos y adrenérgicos. Cuando el paciente no responde a esa variedad, de antidepresivos solos o en combinación, significa que hay que tomar en consideración la aplicación de la terapia electroconvulsiva (TEC).



## Terapia electroconvulsiva

La TEC se ha mantenido ocupando un puesto importante en el tratamiento de los trastornos afectivos, a pesar de sus contradicciones y su larga tradición de más de 50 años. Las características de su perfil de acción terapéutico ofrece amplias ventajas, sin competencia posible con otras formas terapéuticas.

Entre las ventajas se encuentran su rapidez de acción, alto porcentaje de eficacia, resultados favorables obtenidos en condiciones clínicas habitualmente refractarias al tratamiento, como ocurre con la depresión delirante y el estupor melancólico; además, sus escasas contraindicaciones y los pocos efectos secundarios.<sup>38</sup> Es un tratamiento seguro y eficaz para los pacientes con trastorno depresivo mayor, episodios maníacos y otros trastornos mentales graves.

Es considerado un tratamiento de segunda elección, al cual se recurre cuando fracasan los psicofármacos o estos deben ser retirados por efectos secundarios indeseables. En el caso de las depresiones con síntomas psicóticos, es considerado como terapéutica de primera línea; dada la pobre respuesta de esas manifestaciones a la terapia antidepresiva típica. En relación a su utilidad en los cuadros maníacos agudos se considera que tiene una eficacia superior al litio,<sup>39</sup> pero la gran mayoría de estos episodios responden en períodos cortos de tiempo a la terapéutica farmacológica, por lo que su uso se limita a casos muy específicos.

La TEC puede ser aplicada a mujeres embarazadas con cuadros clínicos de depresión profunda, en la cual están contraindicados los fármacos antidepresivos; también puede ser de utilidad en niños y adolescentes deprimidos, los cuales responden peor al uso de los fármacos antidepresivos.

Es importante tener en cuenta que la TEC puede asociarse a la terapéutica con tricíclicos y tetracíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, antipsicóticos y benzodiazepinas; en cuanto a los anticonvulsivantes propiamente dichos, se recomienda su supresión, al igual que con el litio, ya que este puede aumentar la incidencia del *delirium* posictal y prolongar la duración de la convulsión.

Algunos investigadores señalan que su empleo debe reservarse para las circunstancias siguientes: necesidad de alivio inmediato de los síntomas, ya sea por inanición continuada o por la presencia de un alto riesgo suicida u homicida; fracaso del tratamiento farmacológico; interrupción de la terapia farmacológica, por graves efectos adversos y pacientes con cuadros delirantes y paranoides graves.

## Antirrecurrenciales

Antirrecurrenciales y anticíclicos. Son fármacos utilizados para el tratamiento y profilaxis de los trastornos afectivos, que son recurrentes y evolucionan



por fases o ciclos; por tanto, se recomienda su utilización en la depresión mayor recurrente y en las variantes bipolares maníacas, depresivas y mixtas.<sup>40</sup>

Estos medicamentos pueden tener un perfil antirrecurrential, anticíclico o mixto, tipificándose al litio como antirrecurrential y a la carbamazepina como anticíclico.

Los cuadros clínicos típicos, basados en la alternancia de episodios maníacos, episodios depresivos y un intervalo libre asintomático entre ellos, responden, habitualmente, de manera satisfactoria a la litioterapia. Sin embargo, existe otro grupo de pacientes que presentan atipicidad en sus manifestaciones clínicas, como son, los cicladores rápidos, que responden solo parcial o negativamente a esta terapéutica.<sup>41</sup>

Mediante ensayos clínicos se valoran las posibilidades eutimizantes de otros antiepilépticos, entre ellos la gabapentina, lamotrigina, zonisamida, tiagabina, vigabatrina y topiramato. Estos medicamentos tienen un perfil farmacocinético más favorable que los antiepilépticos clásicos, y se dispone de datos relativos a su seguridad e interacciones, que suponen una clara mejora respecto a las de los antiepilépticos ya conocidos.

Los primeros ensayos abiertos parecen indicar que la lamotrigina y la gabapentina podrían tener propiedades reguladoras del estado de ánimo, especialmente en pacientes con preponderancia de clínica depresiva. La lamotrigina parece actuar a través de la inhibición de la liberación presináptica de glutamato y existen comunicaciones preliminares de su posible utilidad en cicladores rápidos. Este fármaco, parece tener efecto antimaníaco, dado que se asocia con cierta frecuencia a una disminución del estado de ánimo en los pacientes epilépticos.

Otro fármaco, de reciente incorporación, surge a partir de variaciones de la molécula de carbamazepina, como su precursor oxcarbazepina, o una forma galénica de liberación retardada; fue ensayada en pacientes maníaco-depresivos en algunos estudios abiertos aleatorizados, y mostró una adecuada eficacia.

*La motrigina.* Parece desempeñar un papel en la prevención de las recaídas en el estado de ánimo y, en particular, en la depresión. Según estudios recientes el gabapentín fue efectivo en el tratamiento de la manía en pacientes geriátricos con excelente tolerancia. Los resultados de la eficacia del topiramato en manía y depresión en diferentes estudios son controvertidos.

Con el empleo de los antirrecurrentiales y anticíclicos se ha logrado:

- Prolongar el período libre intercrisis.
- Disminuir la intensidad de las manifestaciones sintomáticas.
- Acortar la duración del período con mejor remisión.
- Disminuir las recidivas.
- Prevenir o atenuar el *swich* maníaco.
- Disminuir el número de fármacos asociados y sus dosis.
- Evitar o postergar una eventual ciclización del cuadro clínico.

*Sales de litio.* En relación a estas sales, el carbonato de litio, es el que mayor difusión ha tenido; no se trata de un psicofármaco cualquiera, sino más bien, el más específico de todos los productos químicos utilizados en el tratamiento de los trastornos mentales y también el más simple en su composición. Es un ion monovalente, muy difundido en la naturaleza, que está presente, tanto en el agua de mar, como hasta en las piedras.

Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente en el tractus gastrointestinal, alcanzando la máxima concentración plasmática en un período de 1 a 3 h; su vida media varía entre 18 y 24 h en adultos jóvenes y aumenta 50 % en el adulto mayor. Su distribución se realiza en forma total en el agua corporal y el equilibrio entre la sangre y el SNC se establece dentro de las 24 h de su ingestión, siendo su concentración, en el SNC, 50 % de la concentración plasmática.

Su principal vía de excreción es la orina y, en menor proporción, la saliva y la leche materna, con concentraciones tóxicas para el recién nacido, por lo que la lactancia debe interrumpirse.

Su mecanismo de acción aún no está bien esclarecido; sus interacciones a nivel de los mecanismos de transmisión monoaminérgicas son múltiples, con las posibilidades de actuar como agonista serotoninérgico, lo que permite su asociación a los precursores de la serotonina, aunque aparentemente, los cambios más importantes son los que se producen en la sensibilidad de los receptores post sinápticos.<sup>42</sup>

En relación con su acción sobre el sistema neuroendocrino, se plantean múltiples consecuencias, entre estas, el bloqueo en la liberación de hormonas tiroideas y en la síntesis de testosterona. Otra hipótesis sugiere que tiene acciones sobre la alteración de los ritmos circadianos (temperatura corporal, ciclos del sueño etc.), frecuentes en los estados depresivos, mediante los receptores adrenérgicos.

Es conocida la acción eficaz de estas sales, para modificar, de manera favorable, el curso natural de los trastornos afectivos, ya sea reduciendo significativamente la frecuencia de las fases maníacas y depresivas, o también disminuyendo la gravedad de los episodios afectivos, cuando estos surgen durante la terapia de mantenimiento. De esta forma se pueden beneficiar, tanto los pacientes afectados de psicosis circulares, como los que solo presentan episodios depresivos.

La tendencia clínica actual es tratar profilácticamente con litio a todos los pacientes bipolares con recidivas frecuentes.<sup>43</sup> Los criterios médicos, para su uso depende de diversos factores, entre estos: frecuencia y gravedad de los episodios afectivos previos; sucesión de las fases con un ritmo creciente y grado de colaboración del paciente, para mantener una terapéutica de duración indefinida.

Se considera un recurso terapéutico eficaz, en el episodio de manía aguda y como antirrecurrential en los trastornos bipolares. Su utilización como antiagresivo o antimpulsivo abre una nueva perspectiva terapéutica; se recomienda en los pacientes con una larga historia de impulsividad, agresiones, violencia y baja tolerancia a las frustraciones, incluyendo, además, los casos que presentan electroencefalogramas patológicos, en particular, donde se evidencian lesiones en el lóbulo temporal.

En los trastornos esquizoafectivos se le puede utilizar, a pesar de no tener una definición lo suficientemente clara de esta entidad, obteniéndose respuestas variables de acuerdo con el componente afectivo presente, se propone como variante, tanto para el tratamiento agudo, como en la profilaxis de estos trastornos, mientras más predominante sea el componente afectivo y existan antecedentes de enfermedad afectiva familiar, mejor respuesta cabe esperar de su utilización.<sup>44</sup>

Utilización clínica del litio:

- Prevención de recurrencia de manía y depresión en el trastorno bipolar.
- Manía eufórica clásica y episodio de manía mixta.
- Se añade al episodio maniaco que respondió solo, de manera parcial, al tratamiento con valproato.
- Se añade al episodio maniaco que respondió solo parcialmente al tratamiento con carbamazepina.
- Estabilizador del humor, en el tratamiento de la depresión

Fuente: *Depresión y antidepresivos*./L. M. Zieher.

Se recomienda el uso del litio en pacientes alcohólicos, en particular cuando el alcoholismo está asociada a cuadros clínicos de depresión y/o manía.

Es una contraindicación absoluta en el embarazo, al existir evidencias de que niños de madres tratadas con litio presentan deformidades congénitas (*lithium babies*), por defectos craneoencefálicos, hipoplasia digital y retardo del crecimiento.<sup>45</sup>

Existen una serie de requisitos que deben ser tomados en cuenta para la utilización de las sales de litio que se mencionan a continuación:

- Realizar el diagnóstico clínico correcto.
- Brindarle información al paciente como al familiar de las características de su enfermedad, y de las particularidades del tratamiento.
- Orientar el uso de medidas anticonceptivas eficaces, en caso de mujeres en edad fértil, debido a sus efectos teratogénicos.
- Realizar un examen físico general.
- Descartar por exámenes de laboratorio enfermedades que contraindiquen su uso, (hemograma, bioquímica hemática general, hormonas tiroideas,

electrocardiograma, electroencefalograma y pruebas de funcionamiento renal).

- La introducción del litio debe hacerse de manera progresiva, se recomienda comenzar con 400 mg/día y realizar la primera litemia a los 4 o 5 días.
- En las primeras fases del tratamiento se deben realizar litemias cada 10 a 15 días, según la evolución y el grado de tolerancia a la medicación.
- Repetir litemia cada 2 meses, en los primeros 6 a 8 meses de tratamiento.
- Controlar peso, tensión arterial y aparición de efectos secundarios.
- Algunos investigadores recomiendan, tras un período de 2 a 3 años sin recaídas, suspender tratamiento; y otros, mantener su uso indefinido, para evitar la ciclación rápida y refractariedad cuando se reintroduce después de la supresión.
- Los mayores fracasos terapéuticos ocurren entre los cicladores rápidos, los que presentan un índice de recaída aproximada de 30 %.

Existen algunos factores valorados como predictores de respuesta positiva al litio en el trastorno bipolar, entre los que se señalan la presencia de fases bien diferenciadas en los períodos agudos, timismo eufórico en el período premorbid, antecedentes de respuesta satisfactoria a su uso previo, depresiones recurrentes que debutaron tempranamente y antecedentes de historia familiar de manía.<sup>46</sup>

Hay un segundo grupo catalogado como predictores de respuesta positiva al litio en la manía donde se identifica el predominio de la euforia sobre la disforia,<sup>47</sup> patrón longitudinal de tipo MDI (manía-depresión-intervalo libre), antecedentes de pocos episodios previos y de recuperación completa interepisódica, ausencia de ciclación rápida, antecedentes familiares de primer grado de trastorno afectivo y ausencia de abuso de sustancia.

El siguiente grupo está integrado por predictores de respuesta al litio en pacientes deprimidos, aquí los elementos que lo identifican son los siguientes: historia familiar de enfermedad bipolar y de hipomanías leves, depresión posparto, hipersomnia o hiperfagia durante la depresión, comienzo en edades tempranas y síntomas de endogeneidad.

El último grupo corresponde a los predictores de no respuesta al litio; los que se caracterizan por la presencia de ciclación rápida, antecedentes de estados mixtos (disforia, depresión), cuadros de ciclación continuada, intensa severidad del episodio de manía, presencia de síntomas psicóticos (especialmente incongruentes con el humor), características de secuencia del episodio tipo DMI (depresión-manía-eutímia), respuesta inicial pobre, baja prevalencia de enfermedad bipolar en la familia, abuso de alcohol y drogas; y cuadros de manía orgánica.

Se considera que la terapéutica con las sales de litio pudiera ser eficaz en otras entidades diferentes, tales como: la recurrencia de depresión en el bipolar II; manía o variantes bipolares en niños y adolescentes con conductas impulsivas

y/o agresivas; trastornos esquizoafectivos; ciclotimia; alcoholismo asociado a cuadros clínicos afectivos; euforia inducida por estimulantes y depresión mayor recurrente.

No es frecuente el uso del carbonato de litio en el período agudo de la depresión,<sup>48</sup> sea en la depresión mayor o en la fase depresiva del trastorno bipolar, sin embargo algunos autores, recomiendan su uso para disminuir el riesgo de *switch* maníaco que pueden desencadenar los antidepresivos.

El tratamiento con litio debe ser indefinido, con la supresión puede aparecer la ciclación rápida y ultrarápida; la reintroducción puede desencadenar refractariedad, en el sentido de no volver a la respuesta previamente conseguida en la estabilidad del ánimo; en caso de ser imprescindible su supresión, esta debe ser gradual y progresiva, para disminuir el riesgo de recurrencia del cuadro clínico depresivo o de ciclación rápida.<sup>49</sup>

Además, las sales de litio tienen la capacidad de facilitar la respuesta terapéutica a los antidepresivos, y en algunos pacientes parecen ser útiles en las depresiones resistentes a otros tratamientos.

Otros pacientes responden sin necesidad de que se añada a su tratamiento fármacos antidepresivos, obteniéndose mejor respuesta en aquellos que presentan trastornos bipolares que los unipolares. Según Ayuso Gutiérrez,<sup>50</sup> cuando no es suficiente el litio como tratamiento único y se vincula a fármacos antidepresivos, se disminuyen las posibilidades de precipitación del cuadro clínico maníaco.

La terapéutica profiláctica con las sales de litio produce un cambio radical en la vida de estos pacientes, así aquellos que habían requerido frecuentes hospitalizaciones e incluso TEC, pueden ser tratados eficazmente de manera ambulatoria.

El índice terapéutico del litio es muy reducido, de tal manera que la relación entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es muy estrecha, de ahí que sea necesario la realización de monitoreos plasmáticos (litemias) para garantizar que las dosis empleadas alcancen concentraciones verdaderamente terapéuticas.

Las determinaciones de la concentración plasmática deben realizarse 12 h después de la última toma nocturna y antes de la dosis matinal. El nivel óptimo de litemia es aproximadamente 1 mEq/L ( $\pm 0,2$  mEq/L) durante el período de estado y 0,80 mEq/L ( $\pm 0,2$  mEq/L) para la profilaxis o dosis de mantenimiento.

La aparición de efectos secundarios por las sales de litio es variada, dependiendo de factores como el tipo de preparado utilizado, dosis empleadas, métodos de detección usados, etcétera.

En general, la tolerancia tiende a mejorar con el tiempo, ya que los efectos secundarios son más frecuentes al inicio del tratamiento y, por otra parte, los preparados de acción lenta tienden a producir menos efectos indeseados. También es necesario destacar aquellos casos en que los síntomas aparecen teniendo valores de litemia terapéuticos.

La mayor parte de los efectos secundarios que ocasiona el litio están relacionados con la dosis y, por lo tanto, con sus valores séricos,<sup>51</sup> entre ellos se señala: el acné facial, aumento de peso, caída del cabello, diarreas frecuentes, dificultad en la concentración, edemas, signos de hipotiroidismo, letargia, leucocitosis, náuseas, polidipsia, poliuria, sabor metálico, temblores, vómitos, arritmias, debilidad muscular, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal, psoriasis y teratogenia.

Por lo general estos síntomas son de escasa intensidad y solamente requieren un cierto grado de tolerancia y capacidad de adaptación por parte del paciente, o pueden ser minimizados con una ligera reducción de la dosis o utilizándolo de manera fraccionada.

Los efectos secundarios que más frecuentemente aparecen son los gastrointestinales, extrapiramidales y otras afecciones sobre el SNC. La intoxicación en la mayoría de los pacientes es accidental, pudiendo desencadenarse a partir de enfermedades renales intercurrentes, disminución del consumo de sal, administración de diuréticos, deshidratación por sudación excesiva o diarreas.

Los síntomas de sobredosificación que preceden a las intoxicaciones francas, aparecen con litemias comprendidas entre 1,5 y 1,8 mEq/L, acompañadas de vómitos y diarreas, las que aparecen muy precozmente, seguidas por temblores, vértigos, apatía, somnolencia, tics, disartria, ataxia y debilidad muscular (Tabla 5.3).

**Tabla 5.3.** Intoxicación por litio

Intoxicación	Leve-moderada (litemia: 1,5 a 2 mEq/L)	Moderada-grave (litemia: 2-2,5 mEq/L)	Grave (litemia: > 2,5 mEq/L)
Síntomas gastro-intestinales	Vómitos Dolor abdominal	Náuseas Vómitos persistentes	Convulsiones Insuficiencia renal aguda-oliguria- muerte
Síntomas neurológicos	Ataxia-temblores Disartria-nistagmo Letargo-debilidad	Visión borrosa Fasciculaciones Convulsiones-coma	
Signos cardio-circulatorios		Insuficiencia circulatoria Hipotensión-arritmias	
Tratamiento	Rehidratación-control de electrolitos-hemodiálisis		

Fuente: *Manual de urgencias psiquiátricas*. Alonso Chinchilla. Edit. Masson 2003.

Cuando la litemia alcanza cifras superiores a los 2 mEq/L, aparecen cuadros de intoxicación más severos, con manifestaciones de tipo confusional, afectación del nivel de conciencia vigil, que puede llegar hasta el coma, asociado a hipertonia, hiperreflexia y convulsiones y secuelas neurológicas irreversibles.<sup>52</sup>

Estos cuadros alcanzan tal índice de gravedad que requieren tratamiento en unidades de cuidados intensivos y muchas veces son tributarios de hemodiálisis.

Se considera que las principales interacciones del litio se producen con los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos, así como con algunos psicofármacos, en particular con el haloperidol.

*Contraindicaciones.* Pueden ser absolutas o relativa. Entre las contraindicaciones absolutas están el infarto agudo del miocardio, miastenia gravis, alteraciones renales, primer mes de embarazo y alteraciones electrolíticas.

Las relativas son de dos tipos, las que obligan a un control médico continuo como se aprecia en la enfermedad de Parkinson, epilepsia, trastornos tiroideos, patologías cardiovasculares, y durante el segundo y tercer mes de embarazo. En el otro grupo están los casos en que por las condiciones y características del trastorno requieren una reducción de las dosis y gran precaución en su uso, tal es el caso de las demencias y otros trastornos cerebrales, diabetes, colitis ulcerosa, psoriasis, cataratas seniles y osteoporosis.

### **Anticonvulsivantes**

Durante los últimos años, los anticonvulsivantes representan un recurso farmacoterapéutico cada vez más importante, bien como alternativa o como coadyuvante de las terapias tradicionales. Inicialmente su aplicación se enfocó en pacientes que eran resistentes a las terapias habituales, o en los cuales las presentaciones eran más bien poco claras, agudas o difíciles de manejar a largo plazo.

En la actualidad los anticonvulsivantes constituyen un componente reconocido para el tratamiento, tanto del desorden bipolar, como de la depresión.

La carbamazepina representa uno de los agentes anticonvulsivantes más importantes, con un uso significativo en el tratamiento de las epilepsias, en particular la epilepsia del lóbulo temporal, los dolores neuropáticos y algunos trastornos psiquiátricos.

Este fármaco se ha estudiado seriamente en los últimos años, en función de su acción antimaniaca y como profiláctico de los trastornos bipolares<sup>53</sup> donde se precisa que sus posibles mecanismos de acción, predictores clínicos de respuesta y efectos secundarios son diferentes de los del litio.

La carbamazepina tiene una gran eficacia antimaniaca, en particular en el tratamiento de los pacientes bipolares, caracterizados por episodios maníacos de mayor gravedad, en los cicladores rápidos, en aquellos casos que han tenido un inicio precoz, en pacientes con síntomas psicóticos incongruentes o con cuadros clínicos atípicos y en los que presentan estados mixtos de manía y depresión.<sup>54</sup>

Para Ballenger los predictores de respuesta antimaniaca de la carbamazepina son los siguientes: los pacientes que no respondieron al tratamiento con sales



de litio, cicladores rápidos, maníacos severos, o con cuadros mixtos de ansiedad y disforia, esquizoafectivos y los que presentan evidencia de daño cerebral.

Por estas características la carbamazepina se considera un medicamento bimodal, porque tiene una acción estabilizadora que logra interrumpir paulatinamente el ciclo y sirve, además, en la profilaxis, tanto de la manía, como de la depresión.<sup>55</sup>

Las dosis de carbamazepina para la enfermedad psiquiátrica deben ajustarse en respuesta al efecto clínico, debido a la gran variabilidad que presenta entre las personas. Las dosis iniciales oscilan entre 100 y 200 mg/día, aumentándose en igual proporción cada 3 o 4 días, lo que le permite al paciente acostumbrarse, y le hace más tolerable la sedación que esta provoca; se incrementa hasta alcanzar cifras máximas de 1 000 mg/día, aunque algunos autores plantean llegar hasta los 2 000 mg/día.<sup>56</sup>

Su índice terapéutico es más elevado que el del litio, por lo que no es necesario su monitoreo plasmático sistemático; pero se puede requerir su nivel de concentración plasmática para evaluar su eficacia, considerándose sus valores normales entre los 8 y los 12 mg/mL.

Algunos autores recomiendan la utilización conjunta de la carbamazepina con litio, específicamente en aquellos pacientes que responden al litio solamente de manera parcial; en estos casos, hay que tener en cuenta, que cada uno de estos fármacos posee efectos tóxicos diversos, por lo que su administración simultánea trae aparejado otros riesgos; se recomienda esta asociación solamente en los casos que no han respondido bien al litio solo, ni a la carbamazepina sola.<sup>57</sup>

Su asociación con antipsicóticos y verapamil, puede provocar efectos adversos sobre el SNC y su combinación con los IMAO tampoco es recomendable, sin embargo, algunos autores recomiendan su asociación con el valproato, aunque a dosis baja.

*Carbamazepina.* Parece ser más eficaz en pacientes con manía disfórica, aquellos que han tenido múltiples episodios, en la ciclación rápida, en pacientes con electroencefalograma patológicos o en aquellos, cuya enfermedad se ha desencadenado por una causa orgánica.

Se recomienda la utilización específica de la carbamazepina en el episodio maníaco mixto, en la manía con ciclos rápidos, añadiéndose al episodio maníaco agudo que respondió parcialmente al litio y en los pacientes que presentan lesión estructural del SNC.

De los efectos secundarios, los más frecuentemente observados son la sedación y somnolencia, intolerancia gástrica, que puede disminuir, si el medicamento se toma después de las comidas, lesiones dermatológicas por *rash* cutáneo y más raramente complicaciones hemáticas, como leucopenias, anemias aplásticas, etc. A diferencia de los neurolépticos, la carbamazepina no promueve la aparición de extrapiramidalismos agudos o tardíos, pero la aparición de diplopia es considerado un síntoma de toxicidad del fármaco.<sup>58</sup>



Sus efectos bioquímicos son considerablemente complejos, estos parecen darse de forma secuencial anticomitial-analgésico-hipnótico-antimaníaco, con mecanismos diferentes a los que ocurren para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, donde la secuencia sugerida es anticomitial-normalizador de los ciclos bipolares-antidepresivo.<sup>59</sup>

La acción anticomitial se produce interactuando con los receptores benzodiacepínicos cerebrales, estabilizando los canales de sodio y bloqueando la liberación de aminoácidos. La acción analgésica se realiza mediante mecanismos GABAérgicos; Su función como normalizador del sueño radica en su efecto serotoninérgico y su actividad antimaníaca se logra por medio del descenso del metabolismo de la dopamina.

*Valproato.* El ácido valproico está disponible como anticonvulsivante desde 1975, aunque estas propiedades se reconocieron desde los años sesenta, para el tratamiento de las enfermedades epilépticas.

El papel del valproato en el manejo de los trastornos bipolares como potencializador de la acción del litio, presenta ventajas sobre la carbamazepina al ser mejor tolerado; tiene un moderado efecto antimaníaco y un mínimo efecto antidepresivo; sin embargo, en combinación con el litio y/o la carbamazepina tiene un potente efecto antimaníaco,<sup>60</sup> además, al igual que la carbamazepina y el clonazepam, ha demostrado ser eficaz para tratar el trastorno bipolar I, como tratamiento de segunda opción.

Se plantea que sus efectos terapéuticos, tanto sobre las epilepsias como sobre el trastorno bipolar I, dependen de su acción sobre el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Según Kaplan, se han realizado varios estudios que demuestran la eficacia del valproato en el tratamiento de la manía aguda y en la profilaxis del trastorno bipolar I, en bipolar I con ciclo rápido, manía disfórica o mixta y en pacientes cuya respuesta al tratamiento con litio no fue exitosa.

El valproato puede ser utilizado junto con litio y antipsicóticos, aunque puede agravar los temblores que ocasiona el litio y la combinación con fármacos antipsicóticos, puede ocasionar una intensa sedación y aumento de los síntomas extrapiramidales.

Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas para minimizar los efectos secundarios, comenzar con 250 mg diarios, elevándose gradualmente, según la respuesta del paciente, hasta alcanzar 750 mg por día. La concentración terapéutica en suero alcanza valores entre 50 y 100 mg/mL, aunque en pacientes que lo toleren adecuadamente puede incrementarse la dosis, hasta alcanzar niveles plasmáticos 125 e incluso hasta 150 mg/mL, sobre todo en casos con manía aguda, con la finalidad de inducir una respuesta más rápida.

Los efectos adversos se pueden dividir en, reacciones relacionadas con la dosis y reacciones idiosincráticas. Los efectos secundarios más comunes son las náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales, pérdida de cabello,

ganancia de peso, acné y temblores de las manos, los efectos teratogénicos deben ser considerados seriamente al comenzar la medicación en mujeres fértiles.<sup>61</sup>

### **Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas de alta potencia, clonazepam y lorazepam, se utilizan en la actualidad, en los pacientes maníacos, sus acciones derivan de la modulación de los receptores GABA y serotoninérgicos.<sup>62</sup> También se ha utilizado el clobazam y alprazolam, aunque más bien con fines ansiolíticos e hipnóticos, ya que el insomnio muchas veces actúa como potenciador del estado maníaco.

Se considera que el clonazepam es efectivo en el control de los episodios maníacos y como auxiliar al litio, a la carbamazepina o al valproato, lo que permite obviar el uso de los neurolépticos, en el tratamiento posterior a un episodio maníaco; puede provocar un aumento del tiempo entre ciclos y episodios depresivos. Sin embargo, en cuanto a su efecto preventivo en el curso regular del trastorno bipolar, no parece ser superior a la acción de la carbamazepina, ni del ácido valproico,<sup>63</sup> no poseen eficacia antidepressiva, aunque pueden ser muy eficaces para tratar la ansiedad y el insomnio que aparece asociado al episodio depresivo.

### **Bloqueadores del canal de calcio**

El fármaco más conocido dentro de este grupo, es el verapamil; desde la década del 80 del siglo XX, aparecieron las primeras referencias bibliográficas donde se señalaba su eficacia en el trastorno bipolar I, sobre todo en el tratamiento a corto plazo, el cual en estudios controlados ha mostrado una eficacia de 70 % en enfermos maníacos, aunque su potencial profiláctico no está, suficientemente, demostrada, siendo considerado como un tratamiento de cuarta línea.<sup>64</sup>

Debe administrarse con precaución asociado al litio o a la carbamazepina, por la posibilidad de provocar manifestaciones neurotóxicas. Se recomienda una dosis inicial de 40 mg tres veces por día y aumentar progresivamente entre el cuarto y quinto día hasta una dosis de 80 a 120 mg/3 veces por día.

Entre sus efectos adversos más frecuentes están los cuadros de hipotensión arterial, bradicardia y el bloqueo auriculoventricular, por lo que está contraindicado su uso en los pacientes con trastornos cardiovasculares.

### **Otros reguladores del humor**

A partir de los incuestionables avances en la psicofarmacología del trastorno bipolar, los eutimizantes parecen estar encaminados a alcanzar el principal desarrollo en los próximos años. Aunque los estudios sobre carbamazepina

y valproato han avanzado, el arsenal terapéutico sigue siendo muy limitado y el litio todavía no se ha superado.

Los eutimizantes gabapentina, lamotrigina, tiagabina y topiramato, tienen un perfil farmacocinético más favorable que los antiepilépticos clásicos.<sup>65</sup> Los primeros ensayos abiertos parecen indicar que lamotrigina y gabapentina tienen propiedades reguladoras del estado de ánimo, especialmente en pacientes con preponderancia de clínica depresiva.

Aplicación de las drogas anticonvulsivantes en psiquiatría:

- Trastornos afectivos: trastorno bipolar-tratamiento de la depresión resistente.
- Trastorno de ansiedad: trastorno de pánico-trastorno generalizado de ansiedad-fobia social-trastorno obsesivo compulsivo.
- Trastornos de la conducta.
- Suspensión de benzodiazepinas.
- Abstinencia del alcohol.
- Síndromes dolorosos crónicos.

Fuente: *Rev Centro de Neurología. Divisiones de epilepsia y neurología conductual*. Florida. EE.UU. 1999.

*Gabapentina*. Con relación a la gabapentina se plantea, que presenta un perfil farmacocinético que lo hace el más favorable de todos los antiepilépticos; se señala que posee propiedades ansiolíticas y estabilizadoras del estado de ánimo.<sup>66</sup>

Estudios de laboratorio precisan que la gabapentina pasa la barrera hematoencefálica y se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la epilepsia, en especial en las crisis parciales y en las secundarias generalizadas.

El perfil de la droga está caracterizado por efectos adversos leves, como: sedación, somnolencia, ataxia y temblores; ausencia de interacciones farmacocinéticas, la cual permite su administración con litio, ácido valproico y carbamazepina; eficacia en monoterapia; dosis de carga rápida y tolerable, y seguridad en dosis de hasta 4 800 mg.

Se postula como mecanismo de acción la inhibición del transporte de aminoácidos, el aumento de los niveles cerebrales de GABA y el descenso de los niveles de glutamato.

Se la ha reportado como eficaz en el tratamiento de las disrupciones de conducta en la demencia de la enfermedad de Alzheimer. También se ha utilizado en trastornos psiquiátricos como la fobia social, TOC, pánico y abstinencia alcohólica; sin embargo, y a pesar del perfil promisorio de esta droga, han aparecido estudios controlados que mostraron menor eficacia que el placebo. Por lo tanto, el lugar de esta medicación en el tratamiento de las manías aún es tema de polémica.

*Lamotrigina*. Actúa mediante la inhibición de la liberación presináptica de glutamato y otros estudios preliminares hablan de su posible utilidad en cicladores rápidos.

La lamotrigina<sup>67</sup> está indicada en la epilepsia del adulto y en los ensayos realizados se plantea que tiene propiedades reguladoras del estado de ánimo, especialmente en pacientes con tendencia a la depresión; también se señala su utilización en el tratamiento habitual de pacientes cicladores rápidos, y en forma de monoterapia en los pacientes bipolares.

Este fármaco es efectivo para retrasar la aparición de las recaídas y recurrencias depresivas, en pacientes con trastorno bipolar tipo I actúa mediante la inhibición de la liberación presináptica de glutamato.

Según algunos autores, la combinación del litio con lamotrigina puede ser útil en depresiones bipolares refractarias.

La incidencia del aumento de peso es inferior, a la de los reguladores del humor ya establecidos, e incluso, en algún caso, como el del topiramato, se han comunicado claros descensos del peso corporal.

Este fármaco, aunque no se ha ensayado en los pacientes bipolares, podría tener efecto antimaniaco, dado que se asocia con cierta frecuencia a una disminución del estado de ánimo en los pacientes epilépticos.

La lamotrigina es efectiva para la depresión bipolar aguda, así como en la prevención de nuevos episodios, pero no se ha comprobado que pueda evitar los episodios maniacos.

Los reportes clínicos sugirieron que posee un amplio espectro de actividad terapéutica en los cuadros bipolares, incluyendo los cicladores rápidos y los estados mixtos.

Esta droga tiene la capacidad de bloquear los canales de sodio. Este efecto es incrementado en una modalidad uso-dependiente, de modo tal que a mayor uso, mayor será la capacidad para producir inhibición. De este modo reduce la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios ejerciendo una capacidad neuroprotectora.

Entre sus parámetros farmacocinéticos se destacan una adecuada absorción por vía oral y una biodisponibilidad casi completa (98 %). El pico plasmático es alcanzado luego de 2 a 3 h de su administración, la unión a proteínas plasmáticas es de 55 %. En su metabolización participan reacciones de oxidación y de metilación. Su cinética de eliminación es de orden 1. Su vida media es comparativamente prolongada (aproximadamente de 24 h).

Se recomienda el esquema siguiente de dosificación: semana 1 y 2: 25 mg/día; semana 3 y 4: 50 mg/día. Luego incrementos de 50 mg por semana hasta un máximo de 500 mg/día, divididos en dos tomas y durante una titulación de 13 semanas.

El interés en desarrollar una droga con este perfil surge al considerar la poca eficacia del litio en el tratamiento de los cicladores rápidos y de los

pacientes que padecen episodios mixtos. Si bien el valproato ha demostrado ser eficaz para estos, no presenta propiedades antidepresivas, al igual que el litio y la carbamazepina. Esta limitación es importante, ya que los estados mixtos y la depresión aumentan la morbilidad y mortalidad del trastorno bipolar. El uso de antidepresivos aumenta el riesgo de hipomanía/manías y de ciclación rápida. Por lo tanto, disponer de un fármaco estabilizante del ánimo eficaz para la depresión bipolar con bajo riesgo de inducción de viraje y/o ciclación rápida, sería un avance importante.

Entre las ventajas que presenta está su eficacia de espectro ampliado, mínimo control de laboratorio y efectos adversos tolerables, que deberán ser sopesados con las desventajas (información aún preliminar, interacciones con otras drogas, dosificación lenta, efectos adversos serios y riesgo de síndrome de Stevens-Johnson).

*Topiramato.* Es un monosacárido relacionado con la fructosa, con una estructura química bastante poco frecuente para ser un anticonvulsivo.<sup>68</sup> Se absorbe rápidamente tras su administración oral; estimula los canales de cloro activados por GABA, e inhibe los neurotransmisores excitadores mediante acciones sobre los receptores AMPA. Su posible efecto como eutimizante parece tener lugar antes de sus cualidades anticonvulsivantes a bajas dosis.

Se ha reportado evidencia preliminar de su eficacia como agente antimaniaco. Entre sus posibles mecanismos de acción se describen: el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente y el de los canales de calcio; el bloqueo de los receptores AMPA a glutamato y el aumento de la inhibición producida por GABA.

Se identifica como eficaz estabilizador del ánimo y se sugieren, además, adecuadas propiedades antidepresivas en la depresión bipolar. El régimen de dosificación es el siguiente: la dosis de inicio es de 50 mg, el aumento se hace incrementando 50 mg cada semana hasta que se alcanza la dosis máxima; además de su uso en los trastornos bipolares, se considera eficaz en los desórdenes alimentarios de ingesta compulsiva (*binge eating*) y en el trastorno por estrés postraumático.

Su uso en pacientes bipolares es muy pobre aún, aunque puede ser eficaz en los casos de manía refractaria y como terapia añadida en pacientes bipolares.<sup>69</sup> Los efectos secundarios más frecuentes que llevan a la discontinuación de la terapia con topiramato fueron: ralentización psicomotora, dificultades de memoria, fatiga, confusión y somnolencia. Para evitar los efectos secundarios tempranos (por ejemplo, la disfunción cognitiva) la dosis inicial normalmente es baja y se incrementa progresivamente. La dosis inicial habitual es de 25 a 50 mg diarios en dos tomas únicas. Se recomienda aumentos de 25 a 50 mg cada 1 o 2 semanas. Las dosis comunes para el tratamiento de mantenimiento son de 100 a 200 mg diarios. La mayor dosis posible es de 1 000 mg diarios en dosis divididas.

*Antipsicóticos.* Con frecuencia los fármacos antipsicóticos se utilizan en combinación con antimaníacos, para tratar la excitación maníaca en el curso del trastorno bipolar I, a pesar de que el litio, carbamazepina y valproato, son fármacos de elección para estos cuadros clínicos tienen una acción inicial más lenta, por lo que en la práctica general se usa una terapia combinada al inicio del tratamiento y gradualmente se elimina el antipsicótico, cuando el antimaníaco ha alcanzado un nivel de actividad suficiente.

Sin embargo, en la actualidad, no se recomienda la profilaxis de las recaídas con los antipsicóticos clásicos, ya sea porque estos fármacos no tienen acción preventiva sobre las fases depresivas y porque la exposición prolongada a estos, ofrece un mayor riesgo de discinesias tardías; a pesar de eso, muchos de estos pacientes aún son tratados con neurolépticos en dosis bajas a largo plazo.

En los pacientes esquizoafectivos sí está indicada la profilaxis con antipsicóticos, por lo general en combinación con reguladores del humor.

El empleo de los denominados antipsicóticos atípicos,<sup>70</sup> como clozapina, risperidona y olanzapina, están siendo utilizados, no solo como excelentes antimaníacos, sino también como eutimizantes. La clozapina está recomendada en pacientes esquizoafectivos, cicladores rápidos y en cuadros clínicos mixtos.

En general puede afirmarse que los enfoques terapéuticos para los trastornos bipolares son los siguientes:

- Antidepresivos ciclicos (uni-tri-tetracíclicos).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND).
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).
- Terapias liberadoras de la serotonina (liberadores de 5-HT).
- Terapias agonistas del receptor de la serotonina 1 (agentes 5-HT1).
- Antagonistas serotoninérgicas/inhibidores de la recaptación (ASIR).
- Agentes dopaminérgicos.
- Hormona tiroidea (T4) o estrógenos.
- Litio y otros estabilizadores del estado de ánimo.
- Terapia electroconvulsiva.
- Psicoterapia interpersonal.
- Terapia cognitiva.

## **Tratamiento de la depresión bipolar**

El episodio depresivo bipolar es una condición grave y recurrente, que debe ser tratado con diversos enfoques terapéuticos, en relación con las particularidades predominantes en el cuadro clínico. Puede presentarse con un notable

grado de enlentecimiento psicomotor, a veces asociado a hipersomnias, en otros casos, especialmente en personas jóvenes, puede llegar hasta el estupor melancólico y en los ancianos adoptar la forma de la seudodemencia depresiva.<sup>71</sup>

Es conveniente evaluar los aspectos siguientes: tiempo de evolución de la enfermedad, episodios previos presentados, y presencia de antecedentes familiares de bipolaridad.

La terapia farmacológica es uno de los temas más controvertidos de la psiquiatría actual y los objetivos generales del tratamiento estarán encaminados a disminuir la morbilidad, frecuencia, severidad de los episodios, y mejorar el funcionamiento psicosocial-familiar. El enfoque clave está encaminado al control de los síntomas, retorno a la normalidad psicosocial y evitar la precipitación de los episodios maníacos.

La decisión inicial consiste en cómo realizar el tratamiento de la fase aguda, con el paciente hospitalizado o en terapia ambulatoria; para definirlo debe tomarse en consideración varios elementos:

- Capacidad del paciente para cooperar con su tratamiento.
- Presencia de riesgo suicida.
- Soporte psicosocial-familiar disponible.
- Recursos asistenciales existentes.
- Presencia de síntomas psicóticos y/o catatónicos.

Con relación al uso de los antidepresivos, ya se ha visto que la mayor parte de los autores consideran, que existe una eficacia similar para todos los antidepresivos cíclicos, sin que ninguno de ellos haya mostrado una clara superioridad terapéutica. Sobre la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, también señalan que esta es similar a la de los antidepresivos cíclicos y los IMAO de acción reversible.

Existe una notable controversia en relación con el riesgo de los diferentes antidepresivos, en inducir de forma abrupta un episodio maníaco. Aunque en general todos los cíclicos propician un riesgo mayor de viraje, por su acción predominantemente noradrenérgica, el resto de los antidepresivos también lo pueden precipitar.<sup>72</sup> Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra el acortamiento del período asintomático interciclos, la aparición de ciclación rápida y de sintomatología mixta o de ciclos ultrarápidos sin retorno a la normalidad.

Dado que no existen elementos que permitan recomendar un fármaco antidepresivo, como preferible a los demás, la elección deberá basarse en: respuesta anterior presentada por el paciente ante un determinado fármaco antidepresivo; perfil de efectos secundarios que este puede ocasionar; atipicidad del cuadro clínico; patologías médicas concomitantes; interacciones farmacológicas y experiencia del médico.



El carbonato de litio como estabilizador del humor, es el fármaco con más pruebas avaladas de su eficacia y es el tratamiento de primera elección en la depresión bipolar. Es eficaz en la prevención o recurrencia de nuevos episodios depresivos. Su acción antimaniaca y su eficacia antidepresiva, permite su uso en el tratamiento de la fase aguda, en el mantenimiento; en la prevención de episodios maníacos-depresivos y disminuye la inestabilidad del estado de ánimo interepisódico, un efecto beneficioso insuficientemente valorado.<sup>73</sup>

Los niveles plasmáticos del litio, incluye desde 0,8 a 1,2 mEq/L, aunque en la práctica hay que hallar un equilibrio en cada paciente, entre el mayor beneficio del extremo alto del rango, frente a los mayores efectos secundarios que puedan aparecer. Como alternativas al litio, para la terapéutica de esta fase, está la lamotrigina, que tiene efectos antidepresivos y puede ser útil para trastornos bipolares II.

Algunos autores aconsejan utilizar carbamazepina, como estabilizador de primera elección, especialmente cuando se presenta la ciclación rápida; los resultados sugieren alta eficacia en un porcentaje elevado de casos. Los niveles séricos de carbamazepina, deben estar entre 4 a 15 mg/mL, lo que equivale a una dosis, aproximadamente, de 1 000 mg/día.

El uso de fármacos neurolépticos, concomitantes con antidepresivos, ha demostrado eficacia en el tratamiento de las depresiones que presentan síntomas psicóticos; aunque en la experiencia clínica se ha observado que algunas de estas depresiones psicóticas responden a la combinación de un antidepresivo con un estabilizador del humor, sin necesidad de añadir neurolépticos.

Durante mucho tiempo los neurolépticos clásicos, como el haloperidol y la levomepromacina, desempeñaron un papel importante en el tratamiento de la agitación y las psicosis maníacas.

Más recientemente, los antipsicóticos atípicos, como risperidona y olanzapina, están reemplazando a los antiguos neurolépticos y asumiendo un papel complementario en el tratamiento de los trastornos bipolares.

Se plantea que, además de la eficacia antipsicótica, poseen ligeros efectos estabilizadores del humor, de gran utilidad en pacientes bipolares, cicladores rápidos y con episodios mixtos.

En general, la olanzapina puede ser eficaz en la reducción de los síntomas psicóticos y se recomienda retirarla en la fase de mantenimiento, a menos que sea necesaria para el control de estos síntomas.

De ser necesario mantener el tratamiento con olanzapina, se hace en asociación con litio o con ácido valproico. En cuanto a su dosificación, en los episodios de manía aguda en pacientes hospitalizados, la dosis que consigue una respuesta más rápida es la de 15 mg/día. Para los pacientes ambulatorios está indicado utilizar concentraciones más bajas (5 a 10 mg/día); con una dosis media de 15 mg/día y máxima de 25 mg/día.



La clozapina tiene un mejor perfil, en relación con sus efectos secundarios, con bajo extrapiramidalismo, acatisia y un mínimo de riesgo de discinesias tardías, aunque tiende a disminuir el umbral convulsivo y presenta riesgo de complicaciones hematológicas.

Las benzodiazepinas están encaminadas a modificar la ansiedad, el insomnio severo y disminuir el riesgo de viraje.

Otros enfoques terapéuticos radican en la utilización de hormonas tiroideas, en particular tiroxina y triyodotironina, como coadyuvante de los fármacos estabilizadores en pacientes cicladores rápidos.

El tratamiento farmacológico de esta fase también está en función de la gravedad del episodio. Así, episodios depresivos leves, se tratan con litio; en depresiones graves no delirantes se asocia lamotrigina o un inhibidor de la recaptación de la serotonina y cuando la situación vital se vuelve crítica, por el riesgo de suicidio o por síntomas psicóticos graves, la TEC es una alternativa razonable.

La TEC representa el tratamiento de elección, considerándose altamente eficaz en ambas fases de este trastorno,<sup>74</sup> es utilizada cuando demanda una respuesta rápida y cuando el tratamiento farmacológico esté contraindicado o supone un riesgo ante patologías médicas asociadas, embarazo, etcétera.

Además del enfoque farmacológico en la terapéutica de la depresión bipolar, es necesaria una visión global del individuo y su entorno, por lo que la intervención psicosocial permite obtener mejores resultados a lo largo de su evolución.

Estos pacientes deben enfrentar situaciones de gran repercusión psicosocial, que desencadena alteraciones emocionales; ante el hecho de padecer una enfermedad mental crónica, surgen problemas que se derivan de la estigmatización social que los afecta y daña a su autoestima. Presentan miedo ante la posibilidad de repetición de los cuadros clínicos y las frecuentes descompensaciones, con la consiguiente afectación del funcionamiento psicosocial normal.

Aparecen dificultades interpersonales, con parejas, hijos y otros familiares, derivadas de las alteraciones que se producen en su conducta y por el propio tratamiento; con resultados desagradables en su desempeño laboral y sobre su carrera profesional, resultantes de las decisiones tomadas en los períodos de descompensación afectiva; en fin, tienden a presentar mayor vulnerabilidad para el abuso y dependencia al alcohol y a otras sustancias.

### **Tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo**

Dado que muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar se asocian a un mayor riesgo de malformación fetal, hay que recomendar medidas anticonceptivas a las mujeres en edad fértil que estén tomando alguno de estos fármacos.

Durante el primer trimestre del embarazo, la exposición al litio se asocia a mayor riesgo de enfermedad de Ebstein, con una incidencia de 1 a 2 enfermos por 1 000 y una frecuencia entre 10 a 20 veces superior a la población general; por lo que ha de evitarse su uso.

Los antipsicóticos pueden ser necesarios para tratar los síntomas psicóticos del trastorno bipolar durante el embarazo y, además, son una buena alternativa al litio para el tratamiento de la manía en la gestación, pueden provocar efectos extrapiramidales en el recién nacido que, generalmente, son pasajeros, por lo que no se recomiendan los preparados de acción prolongada.

La decisión de interrumpir el tratamiento farmacológico ha de valorarse de manera individualizada, sopesando el riesgo de teratogénesis,<sup>75</sup> con el de una recurrencia del trastorno bipolar tras la retirada del fármaco. Si se decide suspender la medicación, la retirada ha de ser lenta, a lo largo de varias semanas, pues la probabilidad de recurrencia aumenta al hacerlo de forma brusca.

La exposición a la carbamazepina y al ácido valproico se asocia con defectos del tubo neural y su incidencia se comporta entre 1 y 5 %. Además, con el ácido valproico se han descrito malformaciones de las extremidades y trastornos cardíacos.

Con los ATC se han detectado efectos secundarios colinérgicos en el neonato. Los ISRS parecen ser relativamente benignos para el feto y con ninguno se ha demostrado teratogenicidad. La fluoxetina y el citalopram son los que disponen de mejores pruebas en cuanto a su seguridad respecto a no provocar secundarismos en el feto. De los nuevos antipsicóticos (olanzapina, risperidona, quetiapina) se sabe muy poco sobre su posible teratogenicidad; la recomendación es no utilizarlos durante el embarazo, mientras no se disponga de mejores pruebas a favor de la seguridad de su uso.

Si se decide continuar el tratamiento con litio, ácido valproico o carbamazepina durante el embarazo es necesario determinar la  $\alpha$ -fetoproteína sérica antes de la semana 20 de gestación, para descartar defectos del tubo neural. Si el valor es alto se recomienda practicar una amniocentesis y una ecografía dirigida. Además, se recomienda hacer una ecografía de alta resolución entre la semana 16 y 18 para descartar posibles alteraciones cardíacas en el feto. Durante el parto es necesario tomar la precaución de disminuir la dosis de litio y aumentar la hidratación, dado que los cambios bruscos de líquidos que se producen en dicho período, aumentan sensiblemente sus niveles plasmáticos.

El riesgo de recaída tras el parto es de hasta de 50 %. Como se ha afirmado, tanto el litio como el ácido valproico son eficaces para prevenir las recaídas, aunque no se dispone de estudios específicos que avalen estos mismos resultados durante el posparto. Todos los medicamentos recomendados en el tratamiento del trastorno bipolar se excretan por la leche materna, por lo que el neonato queda expuesto a los fármacos ingeridos por la madre.

## Tratamiento del episodio maníaco e hipomaníaco

El episodio maníaco constituye una exaltación de las funciones vitales, caracterizado por un estado de ánimo hipertímico, en el que predominan los sentimientos autoexpansivos y de omnipotencia. No es rara la presencia de síntomas disfóricos y las alteraciones de la psicomotricidad adquieren especial protagonismo hasta alcanzar marcada agitación motora.

Por lo general, el tratamiento de la manía se hace en régimen de ingreso hospitalario, ya que el estado psicopatológico del paciente es incompatible con un comportamiento adecuado, su capacidad de juicio está muy reducida, y existe un cierto riesgo de agresividad. La conducta es especialmente difícil por la inquietud, escasa receptividad y hostilidad ante cualquier contrariedad. El terapeuta deberá evitar entrar en discusiones, y adoptar una posición firme y decidida aunque no autoritaria.

Los criterios de ingreso hospitalario pueden variar de un centro a otro y dependen de diversos factores. Suelen ser indicación de ingreso las manías delirantes, los episodios maníacos con importante repercusión conductual y dificultades (o ausencia) de contención familiar, escasa colaboración en el tratamiento ambulatorio y en casos con elevado riesgo de violencia o deterioro del cuidado personal.

El objetivo principal es la estabilización del ánimo, en función de lo que requiera la situación clínica. En el episodio maníaco agudo el tratamiento se basa en el empleo de un fármaco estabilizador del ánimo (eutimizante) en monoterapia o combinado con antipsicóticos<sup>76</sup> o benzodiazepinas, como coadyuvantes para controlar síntomas específicos. Los eutimizantes más conocidos son litio, carbamazepina y valproato, cuya eficacia se ha probado en múltiples ensayos clínicos.

*Litio.* El litio sigue siendo el tratamiento de primera línea y el patrón estándar con el que se comparan otras alternativas terapéuticas; aunque es un fármaco de acción lenta y muchas veces no es suficiente para contener la importante inquietud psicomotriz del paciente maníaco.

En monoterapia, no es tan rápido en eficacia como otros antimaníacos debido a su tiempo de latencia de respuesta. Necesita de 2 o 3 semanas para ser eficaz, por lo que es habitual complementar esta medicación con antipsicóticos o benzodiazepinas de acción antimaníaca, como el clonazepam.

El grado de respuesta al litio es de 80 a 90 % para las manías clásicas, mientras que las manías mixtas responden en 30 a 40 %. La manía eufórica, la existencia de pocos episodios previos, el buen funcionamiento entre los episodios y el ciclo manía-depresión-eutimia constituyen predictores de buena respuesta al tratamiento con litio.

La dosis aconsejada de carbonato de litio durante las fases hipertímicas, corresponden a niveles séricos entre 0,8 y 1,4 mEq/L, donde son más reducidos los niveles terapéuticos de mantenimiento, con valores entre 0,5 y 1 mEq/L.

La mayoría de expertos consideran la combinación del litio, con un neuroléptico de elevada o media potencia, como un tratamiento de primera línea, sobre todo en manías con síntomas psicóticos o importante agitación.

*Carbamazepina.* La utilidad de este fármaco en el tratamiento del trastorno bipolar fue descrita por primera vez por Takezaki y Hanaoka en 1971. En la actualidad se dispone de una amplia experiencia clínica en el empleo de este fármaco en tratamiento terapéutico de los episodios maníacos, constituyendo una de sus indicaciones clínicas más relevantes en el campo de la psiquiatría.

Entre 50 y 60 % de los pacientes maníacos responden aceptablemente a este fármaco. Es un medicamento de primera elección en aquellos pacientes que no toleran o no responden adecuadamente al litio, con sintomatología mixta y cicladores rápidos.<sup>77</sup> La utilización conjunta de carbamazepina y litio ofrece resultados superiores que cuando se emplea en monoterapia.

Al comparar la carbamazepina con los antipsicóticos, se considera que su eficacia es similar, en la terapéutica de las manías agudas; aunque la carbamazepina tiene un inicio de acción algo más retardado que los neurolépticos (séptimo día frente al tercero), pero con menor aparición de efectos adversos y toxicidad. El rendimiento parece ser superior al litio, en los casos de manía orgánica y en la manía del anciano, aunque existen diferencias en el perfil de efectos secundarios.

La dosis diaria oscila entre 200 y 1 600 mg. En pacientes adultos se inicia con 200 a 600 mg/día repartidos en 3 o 4 tomas. En pacientes ambulatorios los ajustes de las dosis se hacen más lentamente que en los hospitalizados, para evitar los efectos secundarios. Si estos se producen, puede reducirse la dosis temporalmente para luego aumentarla de manera más lenta. Los niveles séricos recomendados son los mismos que para los trastornos convulsivos (4-12 mg/mL). Se determinan antes de la toma matutina y 5 días después de un cambio de posología. La dosis de mantenimiento es de unos 1 000 mg/día de media y no se recomiendan dosis superiores a 1 600 mg/día.

*Valproato.* El ácido valproico es el anticomitial de elección en muchos países. Se han identificado diversos índices predictores de respuesta antimaniaca del valproato, entre ellos se encuentran los factores relacionados con el diagnóstico, como la manía disfórica y el trastorno bipolar tipo II, variables de curso clínico como los ciclos rápidos, la existencia de antecedentes familiares de tipo afectivo, la patología neurológica asociada, las manías orgánicas y variables relacionadas con el tratamiento como la ausencia de tratamientos previos con litio.

Los porcentajes de respuesta antimaniaca son de 55 a 60 %. Parece ser más eficaz que el litio en los pacientes con una manía mixta, aunque su eficacia

en comparación con el litio disminuye en el caso de manía clásica. Como respuesta global, no hay diferencias significativas entre litio, carbamazepina y valproato, pero sí las hay en pacientes específicos.

El ácido valproico parece ser más eficaz que el litio en los pacientes con una manía mixta y menos eficaz que este, en la manía clásica.

**Antipsicóticos atípicos.** Los antipsicóticos clásicos (típicos) han sido utilizados por mucho tiempo en monoterapia y terapia coadyuvante en bipolares maníacos. Su empleo es problemático por los efectos adversos cardiovasculares, discinesias tardías, trastornos extrapiramidales y por los riesgos de viraje a la depresión.

Los antipsicóticos atípicos son prometedores para el tratamiento de los trastornos del humor, son bien tolerados y efectivos en pacientes adultos. La olanzapina, risperidona, quetiapina, clozapina y ziprasidona son algunos de los fármacos que han demostrado eficacia en diversos estudios, tanto en monoterapia, como en terapia coadyuvante.

*Olanzapina.* Tiene un efecto antimaniaco, y no solo antipsicótico. En relación a la quetiapina se ha informado que esta droga tiene efectos beneficiosos en pacientes añosos con trastornos bipolares y en el tratamiento de la manía aguda; los efectos adversos que produce son sedación, mareos, hipotensión postural y escasos síntomas extrapiramidales.

*Risperidona.* Se recomienda en el tratamiento de la manía aguda. Los efectos adversos más importantes son, hipotensión postural, efectos extrapiramidales dosis-dependientes, y riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con demencia. La ziprasidona es un antipsicótico atípico recomendado para el tratamiento de manía aguda en bipolares. Tienen escaso perfil sedativo, propensión a dislipidemias en ancianos y riesgo de hipotensión ortostática.

El aripiprazol es un antipsicótico de más reciente aparición, aprobado para el tratamiento del episodio maniaco. Tiene un mecanismo de acción único, agonista parcial de los receptores D2 dopaminérgicos y de los serotoninérgicos, y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, lo cual se piensa que es responsable de su eficacia y un perfil favorable de efectos adversos, los más comunes son los síntomas extrapiramidales. La agranulocitosis, es uno de los efectos adversos más grave que presenta la clozapina y limita su uso para el tratamiento de los trastornos bipolares.

**Tratamientos coadyuvantes.** El tratamiento combinado con diferentes antimaniacos o eutimizantes continúa siendo una alternativa de segunda línea en pacientes refractarios al uso de un solo medicamento o en aquellos con manía mixta o cicladores rápidos. Sin embargo, deben ser valorados cuidadosamente antes de su elección, teniendo en cuenta las interacciones entre medicamentos, menor tolerabilidad y mayor coste del tratamiento.

Se han utilizado los antipsicóticos clásicos (tipo haloperidol) como tratamientos coadyuvantes, pero el perfil de efectos secundarios y la inducción de episodios depresivos limitan su uso. La utilización de ellos debe evaluarse sobre la base de efectos adversos de tipo cardiovascular y extrapiramidal. Combinados con antipsicóticos atípicos se han publicado resultados favorables en pacientes con respuesta parcial en algunos estudios doble ciego y estudios abiertos: olanzapina, risperidona, haloperidol y quetiapina más litio y valproato y carbamazepina más litio y valproato.

*Benzodiazepinas.* Las benzodiazepinas, especialmente las de alta potencia como el clonazepam,<sup>78</sup> se usan en coadyuvancia cuando se requiere una sedación rápida.

**Terapia electroconvulsivante.** Esta terapia es quizás el tratamiento más eficaz de la manía; está indicada cuando se necesita una respuesta rápida, si el paciente no ha respondido satisfactoriamente o no se pueden utilizar tratamientos farmacológicos.

## **Tratamiento de los estados mixtos y cicladores rápidos**

En la práctica clínica se observa que 33 % aproximado de los pacientes, no responden al litio; esto se hace evidente en los estados mixtos y los que evolucionan con ciclos rápidos.

Clínicamente son entidades diferentes, aunque en ocasiones pueden confundirse e incluso coexistir. Algunos pacientes que presentan estados aparentemente mixtos, en realidad lo que presentan son oscilaciones rápidas, circulares del estado de ánimo, pueden a su vez persistir durante períodos prolongados de tiempo sin que se observen oscilaciones cíclicas y una auténtica coexistencia de síntomas depresivos y maníacos.

Los estados mixtos, se presentan como episodios de manía o hipomanía acompañados de sintomatología depresiva, alcanzando entre 30 y 40 % de todos los episodios maníacos. Estos son definidos, en términos amplios como manía o hipomanía acompañada de algún síntoma depresivo; en términos intermedios como manía o hipomanía acompañada de varios síntomas depresivos y en términos restrictivos como manía acompañada de un síndrome depresivo mayor completo.<sup>79</sup>

Los estados mixtos son más frecuentes en mujeres, en pacientes bipolares con inicio precoz y larga duración del trastorno; se asocian con una mayor frecuencia de antecedentes de episodios depresivos en familiares e incluso de un mayor número de episodios depresivos previos.

En la tabla 5.4 se exponen las características de los eutimizantes y antiepilépticos.

**Tabla 5.4.** Características de eutimizantes y antiepilépticos

Principio activo	Nombre comercial	Formas de presentación (comprimidos) mg	Dosis de ataque (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Niños (N) y ancianos (A)
Litio (carbonato)	Plenur	400	400-2 400 (litemia: 1-1,5 mEq/L)	600-1 600 (litemia: 0,7-1,2 mEq/L)	N: 1 200 mg/día A: 800-1200 mg/día (0,6-1 mEq/L)
Carbama-zepina	Tegretol	200 y 400	600-1 600	400-1 200	<4 años: 20-60 mg/8h 4 a 6 años: 400 mg 6 a 12 años: 200-1 000 mg/día
Ácido valproico	Depakine	200 y 500	400-1 500	400-1 500	10-30 mg/kg/día
Valpromida	Depamide	300	600-1 200	600-1 200	No < 2 años
Lamotrigina	Lamictal	25, 50, 100 y 200	—	100-200	No < 12 años
Topiramato	Topamax	25, 50, 100 y 200	—	200-400	No < 12 años
Gabapentina	Neurontín	300 y 400	—	3 600	3 a 12 años 30 mg/kg/día (3 dosis)

Fuente: *Manual de urgencias psiquiátricas*. Alfonso Chinchilla. Edit. Masson 2003.

La existencia de estados mixtos en la evolución de un trastorno bipolar, se asocia a una mayor comorbilidad de este, con abuso de tóxicos, fundamentalmente alcohol y se acompaña de una elevada prevalencia de patologías neurológicas, como son antecedentes de crisis convulsivas, sufrimiento perinatal, alteraciones electroencefalográficas y traumatismos craneoencefálicos.<sup>80</sup>

Después de un episodio mixto, la recuperación tiende a ser más lenta, asociándose a mayor riesgo de recaídas y requerir hospitalización con mayor frecuencia; se incrementa el riesgo de suicidio y en general presentan una evolución peor.

El tratamiento de estos trastornos es con frecuencia muy difícil, planteándose que mientras las tasas de respuesta al litio, en la manía pura es de 85 a 90 %, en los estados mixtos solo alcanza 15 a 25 %, algunos casos han respondido favorablemente a las combinaciones de litio con neurolépticos y en otros fue necesario recurrir a asociaciones de varios antimaníacos,<sup>81</sup> a la



combinación de litio con clonazepam u otras benzodiazepinas por un período corto de tiempo y la TEC.<sup>82</sup>

En cuanto a la terapéutica profiláctica con litio, se plantea que es menos eficaz en los pacientes con manía depresiva, que en aquellos que presentan episodios de manía pura; además, las probabilidades de recaídas después de la recuperación también se incrementan.

Otro aspecto valorado está relacionado con la posible utilidad de la carbamazepina en la terapéutica de estos trastornos, en algunos estudios se plantea una respuesta positiva, tanto en los episodios maníacos puros, como en los episodios mixtos, pero específicamente en aquellos casos que presentan enfermedades neurológicas concomitantes.<sup>83</sup>

Con relación al uso del valproato, se plantea que cuando los pacientes presentan sintomatología depresiva concomitante, responden mejor al valproato y peor al litio.

Aunque no se han reportado estudios específicos que comparen la eficacia de los diferentes antimaníacos (litio, valproato y carbamazepina) en monoterapia o en asociación, pero en la práctica clínica es frecuente que muchos profesionales recurran a su asociación ante la falta de respuesta de su administración en monoterapia.<sup>84</sup>

La máxima eficacia antimaníaca del valproato<sup>85</sup> aparece con niveles plasmáticos entre 45; 100 y 125 mg/L. Se considera que en estas cantidades el valproato es bien tolerado, tiene pocas interacciones con otros fármacos y produce solo escasos efectos secundarios, siendo los más frecuentes, molestias gastrointestinales y sedación.

La introducción de los neurolépticos atípicos, con su posible acción estabilizadora del ánimo, ha permitido una nueva vía de investigaciones sobre la posible utilidad de estos fármacos como alternativa al litio y otros antimaníacos en el tratamiento de los estados mixtos. De acuerdo con las investigaciones realizadas, se afirma que la risperidona, al igual que la clozapina, tiene una potente acción antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub>, aunque se plantea que su uso, no asociado a estabilizadores del ánimo puede dar lugar a exacerbaciones de los síntomas maníacos.<sup>86</sup>

Con frecuencia se producen errores en el enfoque terapéutico; entre los más comunes se encuentra la demora en indicar los eutimizantes, ya que en muchas ocasiones se hace esta indicación después que el paciente ha presentado tres o más episodios, otro error radica en la utilización de concentraciones subterapéuticas, con valores inferiores a 0,6 mEq/L de litio, 6 mg/mL de carbamazepina o 50 mg/mL de valproato y en algunos casos el error consiste en una retirada precoz. En algunos pacientes se emplea en el tratamiento de la manía aguda, dosis elevadas de antipsicóticos y en otros casos se mantiene una excesiva tendencia a la utilización de antipsicóticos clásicos en la terapia de mantenimiento.



En otros momentos se realiza un tratamiento precipitado con antidepresivos en pacientes que solo presentan estados depresivos moderados, además continúa el uso preferente de ATC a pesar de ser conocida la posibilidad de viraje de la fase e incluso propiciar la aparición de ciclación rápida.

Por otra parte se considera que la TEC no es suficientemente utilizada al igual que la psicoeducación que no es valorada como complemento del tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico de los trastornos afectivos:

- Tratamientos más utilizados:

- Antidepresivos: litio, valproato.

- Tratamientos alternativos:

- Carbamazepina, benzodiazepinas, antipsicóticos, bloqueadores de los canales de calcio y anticonvulsivantes de segunda generación: lamotrigina gabapentina.

Fuente: Centro de Neurología, Florida 1999/Carrazana, E.J.

## **Tratamiento de mantenimiento**

Después de la remisión de un proceso agudo, los pacientes siguen en riesgo de recaída durante, al menos 6 meses. Con la finalidad de reducir los síntomas residuales, disminuir la inestabilidad del estado de ánimo, prevenir las recaídas, reducir el riesgo suicida, la frecuencia de ciclación y, en definitiva, mejorar el funcionamiento global del paciente, se instaura un tratamiento farmacológico de mantenimiento.

Dos condiciones son necesarias para que el tratamiento farmacológico sea eficaz en esta fase: por un lado, tiene que ser bien tolerado, es decir, los efectos terapéuticos, tienen que compensar los secundarios y, por otro, el paciente tiene que comprometerse para lograr un buen grado de cumplimiento terapéutico.

Los fármacos que tienen pruebas que justifican su utilización en esta fase son el litio y, en menor medida, el ácido valproico. La lamotrigina y carbamazepina son alternativas con un menor grado de seguridad. La idea general es mantener el mismo fármaco que ha contribuido a sacar al paciente del episodio agudo más reciente, ya sea depresivo o maniaco. Hay que retirar los antipsicóticos, a menos que sean necesarios para el control de síntomas psicóticos persistentes.

## **Tratamientos psicológicos**

En la actualidad existen actitudes muy diversas respecto a la utilización de la psicoterapia en los trastornos afectivos, psicosis y otros trastornos mentales graves; se habla de modelos psicosociogenicistas; concepciones

basadas en modelos puramente bioquímicos y genéticos, creándose enfoques terapéuticos muy diversos que han sumido en la confusión a pacientes y a los propios psiquiatras.<sup>87</sup> Por otra parte, se presentan importantes defectos metodológicos, que dificulta obtener conclusiones objetivas.

A su vez, el progreso de la psicofarmacología ha propiciado algún grado de desinterés hacia las posibilidades de complementar el tratamiento farmacológico con una ayuda psicológica.

Los pacientes con trastornos afectivos nunca han sido considerados aptos para participar en grupos terapéuticos, sin embargo, en las últimas décadas, a iniciativas de la *National Depressive and Manic-Depressive Association* de EE. UU., se han creado grupos terapéuticos para pacientes bipolares, como método de apoyo al cumplimiento farmacológico, resolución de problemas relacionados con la enfermedad, información y desestigmatización, con enfoques de grupos psicoeducativos.<sup>88</sup>

## Psicoeducación

La psicoeducación parte, esencialmente, de un modelo médico para el trastorno mental e intenta proporcionar al paciente un marco teórico y práctico, en que pueda comprender y afrontar las consecuencias de la enfermedad, y colabore activamente con el médico, en su propio tratamiento.

Este modelo psicoeducativo es aplicable en numerosas enfermedades crónicas<sup>89</sup> como diabetes mellitus, asma o hipertensión, es eficaz para disminuir la intensidad, frecuencia e impacto de las crisis, y mejora la calidad de vida del paciente y su familia.

Los objetivos básicos de estos grupos consisten en proporcionar información, asistencia, y apoyo al paciente y su familia; mejorar el funcionamiento interpersonal y sociolaboral interepisódico; favorecer la conciencia de enfermedad y la desestigmatización; evitar las recaídas o mitigarlas; facilitar la comprensión y el afrontamiento de las consecuencias psicosociales de los episodios pasados y prevenir la de los futuros, ya sea incrementando el cumplimiento del tratamiento, evitando el consumo de drogas,<sup>90</sup> reconociendo a tiempo los síntomas de recaídas y manejando, de manera adecuada, el estrés emocional, consecutivo a conflictos ambientales.

Es necesario realizar estudios prospectivos con muestras amplias y seguimientos largos, específicos para cada subtipo, separando pacientes psicóticos de los no psicóticos, bipolares I de bipolares II, con abuso de sustancias y sin ella, con un episodio o con varios, etcétera.

Por otro lado, teniendo en cuenta la tradición de la psicoterapia de familia, algunos autores han tratado la enfermedad bipolar mediante la intervención

psicológica sobre el núcleo familiar del paciente, al utilizar sobre todo una terapia de naturaleza ecléctica, con un fuerte componente educacional, focalizando también en una mejora de la comunicación; de esta manera reportan que con la terapia familiar se logra mejoría en el cumplimiento del tratamiento con litio, disminuye el número de recaídas y mejora la comunicación familiar.

La psicoeducación personal y familiar podría combinarse con técnicas cognitivo-conductuales<sup>91</sup> para tratar las disfunciones leves, como son cuadros clínicos de hipomanía leve mantenida, apatía etc., cuyo tratamiento con antidepresivos comporta más riesgos que beneficios y actuar sobre mecanismos cronobiológicos y de manejos del estrés, tal como lo hace la psicoterapia interpersonal aplicada a este trastorno. Es evidente que, tanto los pacientes, como sus familiares están necesitados de mayor apoyo e información sobre la enfermedad, causas, pronóstico y su tratamiento.

Entre los objetivos de la psicoeducación se encuentra fomentar la conciencia de enfermedad, para lograr que estos pacientes perciban las características patológicas de su trastorno, lo que facilitará que cumplieren su tratamiento, el cual puede ser abordado con psicoterapia centrada en explorar el significado que tiene la enfermedad para el sujeto.

El uso de la negación los lleva a no aceptar la realidad de la enfermedad, evadir la necesidad de un tratamiento adecuado e ignorar los signos prodrómicos de la recurrencia; como mecanismo de defensa es utilizada por pacientes jóvenes los que son más vulnerable al impacto que ocasiona el diagnóstico de esta enfermedad.

La desestigmatización es otro de los principales objetivos de los grupos de autoayuda<sup>92</sup> una de las mejores formas de lograrlo es mediante el intercambio de experiencias, conociendo que hay más personas con el mismo problema.

La posibilidad de conocer mejor la enfermedad permite situarla en su justo lugar, por lo que el paciente puede hablar con naturalidad y eliminar las connotaciones peyorativas sobre esta, así, si el paciente obtiene una adecuada conciencia de la enfermedad, colabora, a su vez, en la desaparición del estigma y culpabilización respecto a la etiología del trastorno, teniendo en cuenta que la actitud general de la población ante los trastornos mentales está asociada al padecimiento de una enfermedad crónica, irreversible y peligrosa.

### **Mejorar el cumplimiento de la medicación**

A pesar de las recomendaciones dadas por los médicos de asistencia se observa de forma regular que cerca de la mitad de los pacientes abandonan el litio; algunos lo hacen al menos una vez en la vida, una tercera parte de estos lo han hecho dos o más veces y cerca de 90 % de los que cumplen dicho

tratamiento refieren que han pensado seriamente en dejarlo; este es un tema importante que se debe tener en cuenta, ya que es conocido que la interrupción de la terapéutica con litio, va asociado a un empeoramiento del curso natural de la enfermedad y a un aumento del riesgo suicida.<sup>93</sup>

Las razones para que el tratamiento no sea cumplido correctamente parecen ser varias, aunque la mayoría de las veces están relacionadas con ideas y sentimientos inadecuados sobre la enfermedad; algunos consideran que la presencia de efectos secundarios, es la causa principal del abandono o del cumplimiento inadecuado. La mayoría de los autores consideran que esa no es la verdadera realidad; sino que detrás de esta conducta hay una falta auténtica de conciencia de enfermedad, que entonces es sustituida por fantasías de autocontrol.

La psicoterapia desempeña varias funciones complementarias encaminadas a mejorar la relación paciente-terapeuta y brindarle al paciente mayor información sobre la enfermedad; repercute en un cumplimiento más adecuado de la farmacoterapia; favorece las modificaciones cognitivo-conductual; desmitifica el consumo de litio a partir del trabajo con estos grupos psicoeducativos específicos y actúan sobre la negación de la enfermedad.

Otro objetivo de la psicoeducación es evitar el consumo de drogas, ya que las toxicomanías constituyen una de las complicaciones más frecuentes y graves de la enfermedad. Los pacientes deben recibir información sobre estos hechos y, en caso de que el trastorno aparezca, es necesario aplicar la terapéutica adecuada para ambas cosas. El abuso de alcohol y drogas se asocia a un peor pronóstico, se involucran en el desencadenamiento de recaídas, la ciclación rápida, el incremento de las conductas suicidas y la evolución hacia formas mixtas.<sup>94</sup>

Fomentar el reconocimiento precoz de los síntomas de recaídas, es otro elemento importante que permite preparar al paciente para ser capaz de reconocer por si mismo los síntomas iniciales de una posible descompensación y poder actuar a tiempo, modificando en lo que sea necesario la conducta terapéutica.

Entre los síntomas de aparición temprana del desencadenamiento de manía, aparecen las modificaciones del patrón de sueño, caracterizados por despertar precoz; además, aumento de la sociabilidad y las actividades, incremento de la religiosidad, labilidad emocional, hipersexualidad, locuacidad, aumento de la autoestima, irritabilidad y abuso de alcohol.<sup>95</sup>

Teniendo en cuenta que la aparición de manía o hipomanía es, por lo general, mucho más súbita que la depresión, es importante identificar temprano sus signos prodrómicos. La psicoeducación debe incidir en estos aspectos, permitiendo asumir las medidas necesarias para abortar las descompensaciones.

## **Prevención de complicaciones de la enfermedad**

Sin dudas, la complicación más grave en esta entidad es el suicidio,<sup>96</sup> entre 30 y 50 % de estos pacientes lo intentan y cerca de 20 % lo logran, por tanto, una estrecha relación con el terapeuta incrementa la posibilidad de que tales ideas sean comunicadas y se puedan lograr acciones en su prevención.

La ciclación rápida es otra de las complicaciones que aparece, la cual puede prevenirse indirectamente mediante el uso racional de los antidepresivos; así se evitan los tricíclicos y tratamientos innecesarios; teniendo en cuenta que algunos estados depresivos leves responden bien al incremento del litio, sin necesidad de que sean utilizados los fármacos antidepresivos.<sup>97</sup>

La cronicidad, entendida como la presencia continuada de síntomas de algún tipo, más que la alternancia de episodios, es otra complicación que aparece en la evolución de estos pacientes; su expresión más frecuente es la estabilización de un tono distímico o depresivo crónico, con una incidencia cerca de 10 % de los casos. El abandono reiterado de la terapéutica favorece la cronicidad. En estos casos la psicoeducación puede beneficiar el mantenimiento adecuado de la terapéutica y, por tanto, incidir favorablemente sobre esta variable.

Otras complicaciones importantes estarían en el orden de las problemáticas psicosociales,<sup>98</sup> como son conflictos familiares, ruptura conyugal, pérdidas económicas, deterioro laboral y afectación en la red de apoyo social. La psicoeducación de cónyuges y/o padres es especialmente beneficiosa, ya que les permite entender mejor al paciente y colaborar activamente en la detección precoz de nuevos episodios.

En la actualidad se desarrollan diferentes programas y técnicas para el enfoque psicoterapéutico de los pacientes bipolares. Los aspectos en los que confluyen los diversos tratamientos psicosociales son:

- Informar a pacientes y familiares sobre los síntomas y curso de la enfermedad para conseguir mejor adherencia al tratamiento farmacológico y anticipar los pródromos de las crisis maníacas.
- Incluir a los familiares en el tratamiento psicoterapéutico para aumentar la comprensión del trastorno y conseguir un funcionamiento más eficaz en su función de cuidadores.
- Ampliar los recursos y competencias de los pacientes para que consigan un mejor manejo de las tensiones ambientales.
- Todo ello dentro de una situación clínica basada en una fuerte alianza terapéutica, que permita un clima de confianza para desarrollar un trabajo y prevenir los aspectos más destructivos de las crisis y, en particular, el suicidio.

## Resumen

- Las estrategias, en la terapéutica de los trastornos bipolares, dependen de las características de los cuadros clínicos, calidad de diagnóstico, selección adecuada de fármacos, forma de distribución de sus dosis, tiempo óptimo de tratamiento y cumplimiento de los pacientes.
- La acción de los ATC consiste en bloquear las bombas de recaptación de serotonina, noradrenalina, dopamina; los receptores colinérgicos muscarínicos; los de la histamina H1 y los adrenérgicos alfa1.
- Entre los efectos secundarios más frecuentes de los ATC se destacan: los episodios maníacos en pacientes bipolares, cuadros clínicos confusionales en ancianos, delirium atropínico, temblores, convulsiones, trastornos endocrinos, disminución de la libido, retención urinaria e íleo paralítico.
- En los ISRS cuatro de las propiedades de los ATC se han eliminado, funcionando solo de manera selectiva la inhibición de la recaptación de serotonina.
- La fluoxetina es un ISRS que tiene una vida media prolongada, por lo que se acumula y persiste activa en el organismo durante varias semanas después de ser suprimida.
- Los IMAO son poco utilizados en la actualidad, debido, no solo a los efectos adversos de hepatotóxicidad y crisis de hipertensión arterial que provocan, sino, además, por su inferior actividad terapéutica, en relación con el resto de los antidepresivos.
- El agente típico de bloqueadores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND) es el bupropión, el cual tiene una gran eficacia antidepresiva, es útil en niños y adolescentes con TDAH, no produce manía ni ciclación rápida, pero disminuye el umbral convulsivo, favoreciendo las crisis comiciales.
- En pacientes refractarios a tratamiento, se recomiendan distintas combinaciones, por ejemplo ATC con litio o carbamazepina, ATC con hormona tiroidea, ISRS con otros agentes que incrementan la serotonina, como la buspirona.
- La TEC es eficaz en la depresión mayor y en episodios maníacos, por su rapidez de acción, alta eficacia, buena respuesta en pacientes refractarios a otros tratamientos, escasas contraindicaciones y pocos efectos secundarios.
- Los antirrecurrentes son utilizados en el tratamiento y profilaxis de los trastornos afectivos recurrentes que evolucionan por ciclos.
- Con el uso de los antirrecurrentes se logra: prolongar el período intercrisis, disminuir los síntomas, acortar la duración del período, disminuir

las recidivas, prevenir o atenuar el *swich* maníaco, disminuir el uso de otros fármacos y evitar la ciclación rápida.

- Las sales de litio está recomendada: en el período agudo de manía, en la recurrencia de manía y depresión, en el episodio de manía mixta, en el episodio maníaco que respondió parcialmente al valproato y a la carbamazepina y, como estabilizador del ánimo, en la depresión recurrente.
- El índice terapéutico del litio es muy reducido y la relación entre la dosis eficaz y la tóxica es muy estrecho, por lo que se indica el monitoreo plasmático para alcanzar concentraciones terapéuticas.
- La carbamazepina tiene una gran eficacia antimaniaca, siendo útil en episodios maníacos graves, cicladores rápidos, manía con síntomas psicóticos, manías mixtas y cuadros clínicos atípicos.
- Durante mucho tiempo los neurolépticos clásicos, desempeñaron un papel importante en el tratamiento de la agitación y las psicosis maníacas. Más recientemente, los antipsicóticos atípicos están reemplazando a los antiguos neurolépticos y asumiendo un papel complementario en el control rápido de la conducta, la hiperactividad y en cuadros maníacos delirantes.
- Olanzapina, risperidona, quetiapina, clozapina y ziprasidona son algunos de los antipsicóticos atípicos que han demostrado eficacia en diversos estudios, tanto en monoterapia, como en terapia coadyuvante.
- Los errores más frecuentes en el tratamiento de los pacientes bipolares son la demora en la indicación de los eutimizantes, aplicación de concentraciones subterapéuticas, retirada precoz del tratamiento, dosis elevadas de antipsicóticos en el tratamiento de la manía aguda, escaso empleo de la TEC, uso de los ATC, y utilización de antidepresivos en depresiones moderadas.
- Los objetivos básicos de la psicoeducación radican en proporcionar, al paciente y su familia, información, asistencia y apoyo, evitar la estigmatización, incrementar el cumplimiento del tratamiento, evitar el consumo de drogas, aprender a reconocer los síntomas de recaída y mejorar el funcionamiento interpersonal y sociolaboral interepisódico.

## Autoevaluación

1. Seleccione la forma de utilización de los antidepresivos cíclicos, de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes y entrecruce las 2 columnas:
  - a) Toma única diurna
  - b) Toma única nocturna
  - c) Tomas repartidas equidosis
  - d) Tomas repartidas y dosis nocturnas mayores
  - a) Los efectos anticolinérgicos se producen principalmente en la noche, la acción sedante residual logra una adecuada acción ansiolítica diurna.
  - b) Los pacientes con depresión ansiosa requieren mayor sedación durante el día.
  - c) Los pacientes con depresión inhibida, carecen de voluntad, lo que dificulta el consumo frecuente de los medicamentos
  - d) Es aconsejable en los pacientes que tienen dificultad para conciliar el sueño.
2. Complete el espacio en blanco de acuerdo con la experiencia terapéutica con antidepresivos:
  - a) Cuál es el tiempo óptimo de tratamiento \_\_\_\_\_.
  - b) Recordar la existencia del período de \_\_\_\_\_.
  - c) La mitad de los pacientes que interrumpen el tratamiento \_\_\_\_\_ rápidamente.
  - d) En los episodios recurrentes el tratamiento es \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_.
  - e) El fracaso terapéutico puede ser por incumplimiento de la \_\_\_\_\_, por \_\_\_\_\_ inadecuadas o por suspender \_\_\_\_\_ el tratamiento.
3. Señale con una X dónde se recomienda la utilización de las sales de litio:
  - a) Período agudo de manía \_\_\_\_\_.
  - b) Episodios recurrentes de manía y depresión \_\_\_\_\_.
  - c) Depresión mayor recurrente \_\_\_\_\_.
  - d) Ciclación rápida \_\_\_\_\_.
  - e) Trastornos bipolares en niños y adolescentes \_\_\_\_\_.
  - f) Trastornos esquizoafectivos \_\_\_\_\_.
4. La carbamazepina es un agente anticonvulsivante de gran eficacia en los pacientes con trastornos afectivos bipolares. Señale con una X en cuál de estas entidades es donde mayor utilidad presenta:
  - a) Episodios maníacos agudos \_\_\_\_\_.
  - b) Episodios de ciclación rápida \_\_\_\_\_.
  - c) Episodios de inicio precoz (niños y adolescentes) \_\_\_\_\_.



- d) Episodios con síntomas atípicos \_\_\_\_\_.
  - e) Episodios de depresión mayor \_\_\_\_\_.
5. Los antidepresivos tricíclicos tienen tres acciones fundamentales, responsables de su actividad antidepresiva y de sus efectos secundarios. Complete en el espacio en blanco las acciones que correspondan.
- a) La porción del inhibidor de la recaptación de serotonina causa un efecto \_\_\_\_\_.
  - b) La porción del inhibidor de la recaptación de noradrenalina causa un efecto \_\_\_\_\_.
  - c) La porción H1 causa un efecto \_\_\_\_\_, provoca somnolencia y aumento de peso.
  - d) La porción M1 causa un efecto \_\_\_\_\_, provoca constipación y sequedad bucal.
  - e) La porción alfa causa un efecto \_\_\_\_\_ y provoca hipotensión arterial.
6. Seleccione los fármacos que corresponden a cada categoría de clasificación:

*Categorías de clasificación:*

- a) Tricíclicos \_\_\_\_\_.
- b) Tetracíclicos \_\_\_\_\_.
- c) Serotoninérgicos (ISRS) \_\_\_\_\_.
- d) Inhibidores MAO \_\_\_\_\_.
- e) Inhibidores reversibles de las monoaminas (IRMA) \_\_\_\_\_.
- f) Bloqueadores de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) \_\_\_\_\_.
- g) Inhibidores de la recaptación serotonina-noradrenalina (IRSN) \_\_\_\_\_.
- h) Antagonistas de serotonina 2/inhibidores de la recaptación (ASIR) \_\_\_\_\_.

*Psicofármacos:*

- a) Fluoxetina.
- b) Moclobemida.
- c) Bupropión.
- d) Amineptino.
- e) Citalopram.
- f) Clorimipramina.
- g) Pirlindol.
- h) Amoxapina.

- i) Maprotilina.
  - j) Nefazodona.
  - k) Mianserina.
  - l) Imipramina.
  - m) Velanfaxina.
  - n) Fluvoxamina.
  - o) Isocarboxacida.
  - p) Sertralina.
7. Los grupos terapéuticos en pacientes con trastornos afectivos funcionan como grupos psicoeducativos y de apoyo. Identifique con una X cuáles son los objetivos básicos que persiguen estos grupos.
- a) Fomentar la conciencia de enfermedad \_\_\_\_\_.
  - b) La desestigmatización \_\_\_\_\_.
  - c) Mantener el control de las litemias \_\_\_\_\_.
  - d) Mejorar el cumplimiento de la medicación \_\_\_\_\_.
  - e) Evitar la comorbilidad con las toxicomanias \_\_\_\_\_.
  - f) Identificar el fenotipo predominante \_\_\_\_\_.
  - g) Reconocer tempranamente los síntomas de recaída \_\_\_\_\_.
  - h) Prevenir las complicaciones de la enfermedad \_\_\_\_\_.

## Referencias bibliográficas

1. SACHS GS, PRINTZ DJ, KAHN DA, CARPENTER D. The expert consensus guideline series. Medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Medical*. 2000;4:1-104.
2. HAYNES RB, McDONALD H, GARG AX, MONTAGUE P. Intervenciones para ayudar a los pacientes a cumplir con las prescripciones de medicamentos (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus. Número 2. Oxford. *Update Software Ltd*. 2005;2:14-39.
3. LUPPA M, HEINRICH S, ANGERMEYER MC, KONIG HH, RIEDEL-HELLER SG. Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):29-43.
4. KECK PE JR, PERLIS RH, OTTO MW, CARPENTER D, ROSS R, DOCHERTY JP. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder 2004. *Postgrad Med Special Report*. 2004:1-120.
5. GEDDES JR, CARNEY SM, DAVIES C, *et al*. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorder: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9358):653-61.
6. SUPPES T, DENNEHY EB, HIRSCHFELD RM, *et al*. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:870-86.
7. GHAEMI SN, HSU DJ, SOLDANI F, GOODWIN FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution [review]. *Bipolar Disord*. 2003;5:421-33.
8. CALABRESE JR, RAPPORT DJ. Mood stabilizers and the evolution of maintenance study designs in bipolar-I disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):5-13.
9. ANDERSON IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58:19-36.
10. HOLLON SD, SHELTON RC, WISNIEWSKI SR, *et al*. Presenting characteristic of depressed as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR'D clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):59-69.
11. NEMEROFF CB, EVANS DL, GYULAI L, *et al*. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:906-12.
12. STEPHEN M. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Ed. Planeta Argentina. 1998;5:309-13.
13. CHARNEY A, MILLER LA, LICINO T. Treatment of depression. Textbook of Psychopharmacology. Washington. *American Psychiatric Press*. 1995:575-601.
14. REYNOLDS CF, DEW MA, POLLOCK BG, *et al*. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl Med*. 2006;354(11):1130-8
15. POTTER L. Tricyclics and tetracyclics. Textbook of Psychopharmacology. Washington *American Psychiatric Press*. 1995:141-54.
16. CALABRESE JR, BOWDEN CH. Lithium and the anticonvulsivants in the treatment of bipolar disorder. Eds. Psychopharmacology. The fourth generation of progress. *New York. Raven Press*. 1995;1099-111.
17. VIETA E, COLOM F. Psychological interventions in bipolar disorder: From wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(422):34-8.
18. SALZMAN A. Pharmacological treatment of depression in late life. Psychopharmacology in fourth generation of progress. *New York. Raven Press*. 1995;1471-6.
19. GILABERTE I, MONTEJO AL, DE LA GANDARA J, *et al*. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(4):417-24.
20. THASE ME, MACFADDEN W, WEISLER RH, *et al*, and the BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.

21. BEASLEY CM, KOKE SC, NILSSON ME, *et al.* Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an update meta-analysis. *Clin Ther.* 2000;22:1319-30.
22. TRIVEDEI MH, RUSH AJ, WISNIEWSKI SR, *et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):28-40.
23. BERTERA A. Inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos de segunda generación. *Farmacología 3: Neuro y Psicofarmacología.* Buenos Aires Mac-King producciones gráficas. 1994;68-83.
24. SUPPES T, CHISHOLM KA, DHAVALA D, *et al.* Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. *Bipolar Disord.* 2002;4:283-9.
25. KECK PE, MC ELROY SL Antiepileptic drugs. *Textbook of Psychopharmacology* 2da. Ed. Washington DC. *Am Psychiatric Press.* 1998;431-54.
26. MOUSSAVI S, CHATTERJI S, VERDES E, TANDON A, PATEL V, USTUN B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 2007;370(9590):851-8.
27. KATON W, RUTTER C, LUDMAN EJ, *et al.* A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:241-7.
28. FRANK E, KUPFER DJ, PEREL JM, *et al.* Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(12):1093-9.
29. DONG J, BLIER P, *et al.* Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology.* 2001;155:52-7.
30. KELLER MB, BOLAND RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry.* 1998;44(5):348-60.
31. KOCSIS JH, THASE ME, TRIVEDEI MH, *et al.* Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the prevent study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1014-23.
32. VIETA E, COLOM F. Psychological interventions in bipolar disorder: From wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(422):34-8.
33. GOLDEN A. Trazodone and other antidepressants. *Textbook of Psychopharmacology.* Washington American Psychiatric Press. 1995;195-215.
34. GIJSMAN HJ, GEDDES JR, RENDELL JM, NOLEN WA, GOODWIN GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials [review]. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1537-47.
35. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Work Group on Bipolar Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 1994;151:12.
36. CALABRESE JR, KECK PE JR, MACFADDEN W, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1351-60.
37. STEPHEN STAHL M. Tratamientos farmacológicos para el TOC y trastornos del pánico. *Psicofarmacología Esencial.* Edit. Planeta. 1999;5:309-56.
38. ROJO JE, VALLEJO J. Tratamiento electroconvulsivo. *Trastornos bipolares.* Barcelona: Springer-Verlag. 1997;405-22.
39. ROJO JE, MORALES L, MIRÓ E. Indicaciones y eficacia de la TEC. *Terapia electroconvulsiva.* Barcelona. Masson-Salvat. 1994;143-65.
40. CALABRESE JR, BOWDEN CH. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. Eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress.* New York. Raven Press. 1995:1099-111.

41. HARTONG EG, MOLEMAN P, HOOGDUIN CA, BROEKMAN TG, NOLEN WA. LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):144-51.
42. DUNNER DL. Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:48-55.
43. DENICOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER, ALI SO, LEVERICH GS, POST RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(11):470-8.
44. GREIL W, LUDWIG-MAYERHOFER W, ERAZO N, ENGEL RR, CZER-DIALNIK A, GIEDKE H, *et al*. Lithium vs. Carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247:42-59.
45. LLEWELLYN A, STOWE ZN, STRADE JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(6):57-64.
46. VIGUERA AC, NONACS R, COHEN LS, TONDO L, MURRIA A, BALDESSARINI RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):179-84.
47. BOWDEN CL, CALABRESE JR, MCELROY SL, *et al*. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:481-9.
48. DENICOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER, ALI SO, LEVERICH GS, POST RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(11):470-8.
49. RAPOPORT SI, BOSETTI F. Do lithium and anticonvulsivants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:592-6.
50. SAIZ-RUIZ J, CEBOLLADA A, IBAÑEZ A. Influencia del tratamiento antidepresivo en el curso del trastorno bipolar. *Psiquiatría Biológica*. 1995;2:3-7.
51. CALABRESE JR, BOWDE, CL, SACHS G, YATHAM LN, BEHNKE K, MEHTONEN OP, *et al*. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
52. GOODWIN FK, FIREMAN B, SIMON GE, HUNKELER EM, LEE J, REVICKI D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290:1467-73.
53. BALLENGUER JC. The clinical use of carbamazepine in affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;49(supl):13-9.
54. DILSAVER SC, SWANN SC, CHEN YW, SHOAI B, JOE B, KRAJEWSKI, *et al*. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry*. 1996;40(9):935-7.
55. POST RM, DENICOFF KD. Re-evaluating carbamazepine prophylaxis in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 1997;170:202-4.
56. DILSAVER SC, SWANN SC, CHEN YW, SHOAI B, JOE B, KRAJEWSKI, *et al*. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry*. 1996;40(9):935-7.
57. HARTONG EG, MOLEMAN P, HOOGDUIN CA, BROEKMAN TG, NOLEN WA. LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):144-51.
58. DENICOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER, ALI SO, LEVERICH GS, POST RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(11):470-8.
59. FITZGERALD BJ, OKOS AJ. Elevation of carbamazepine 10, 11 epoxyde by Quetiapine. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1500-3.

60. ZAJECKA JM, WEISLER R, SACHS G, SWANN AC, WOZNIAK P, SOMMERVILLE KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1148-55.
61. BOWDEN CL, BRUGGER AM, SWANN AC. Efficacy of Divalproex vs Lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*. 1994;271:918-24.
62. RUIZ-DOBLADO S, PÉREZ-CANO A. Trastorno afectivo bipolar y benzodiazepinas de alta potencia. *Farmacología SNC*. 1996;10:97-104.
63. CALABRESE JR. Lamotrigine and the treatment of bipolar disorder. Introduction. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9 Suppl 4:S107-8.
64. JANICAK PG, SHARMA RP, PANDEY G. Verapamil for the treatment of acute mania a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1998;155:972-3.
65. VIETA E, COLOM F, MARTÍNEZ-ARAM A. Los nuevos antiepilépticos. *Psicofarmacología*. 1998;3:7-14.
66. KNOLL J, STEGMAN K. Clinical experience using gabapentin adjunctively in patient with a history of mania or hypomania. *J Affect Disorder*. 1998;49:229-33.
67. FATEMI SH, RAPPORT DJ, CALABRESE JR. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:522-7.
68. PERRUCA E. Pharmacokinetic profile of topiramato in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1996;37(supl)2:8-13.
69. ZULLINO DF, COTTIER AC, BESSON J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry*. 2002;26:1221-3.
70. TOHEN M, VIETA E, CALABRESE J, *et al*. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
71. SOLOMON DA, KELLER MB, LOEON AC, *et al*. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):220-33.
72. SHAPIRA NA, GOLDSMITH TD, McELROY S. Treatment of binge disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:368-72.
73. CALABRESE JR, BOWDE, CL, SACHS G, YATHAM LN, BEHNKE K, MEHTONEN OP, *et al*; Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
74. ROJO E, MORALES L, MIRÓ E. Indicaciones y eficacia de la TEC. Terapia electroconvulsiva. Barcelona. Masson-Salvat.1994:143-65.
75. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*. 2000;105:880-7.
76. TOHEN M, ZARATE CA, CENTORRINO F. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:249-53.
77. DILSAVER SC, SWANN SC, CHEN YW, SHOAB A, JOE B, KRAJEWSKI, *et al*. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry*. 1996;40(9):935-7.
78. MEEHAN K, ZHANG F, DAVID S, TOHEN M, JANICAK P, SAMALL J, *et al*. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapina, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:389-97.
79. BURKE A, PRESKOM A. Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressant. Psychopharmacology the fourth generation of progrss. *New York. Raven Press*. 1995:1053-55.
80. KESSING LV. The effect of comorbid alcoholism on recurrence in affective disorder: a case register study. *Journal of Affective Disorders*. 1999;53:49-55.

81. KECK PE, Mc ELROY SL. Antiepileptic drugs. *Textbook of Psychopharmacology* Washington DC. *American Psychiatry Press*. 1998;431-54.
82. ROJO JE, VALLEJO J. Tratamiento electroconvulsivo. *Trastornos Bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag. 1997;405-22.
83. HARTONG EG, MOLEMAN P, HOOGDUIN CA, BROEKMAN TG, NOLEN WA. LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):144-51.
84. CALABRESE JR, BOWDEN CH, WOYSHVILLE MJ. Lithium and the anticonvulsivants and the treatment of bipolar disorder. Ed. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York. *Raven Press*. 1995;1099-111.
85. TOHEN M, BAKER RW, ALTSHULER LL, *et al*. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1011-1017. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2005;7:102.
86. McELROY SL, DESSAIN DC, POPE HG. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorder, zchizoaffektive disorder and zchizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:411-4.
87. MIKLOWITZ DJ, SIMONEAU TL, GEORGE EL, RICHARDS JA, KALBAG A, SACHS-ERICSSON N, *et al*. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*. 2000;48:582-92.
88. VIETA E, COLOM F, MARTÍNEZ A. Utilidad de la psicoeducación en el abordaje de los trastornos bipolares. *Rev Psiq Fac Med Barc*. 1996;23:82-93.
89. JOHNSON SL, GREENHOUSE W, BAUER M. Psychosocial approaches to the treatment of bipolar disorders. *Current Opinion in Psychiatry*. 2000;13:69-72.
90. COLOM F, VIETA E, MARTÍNEZ A. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 1998;67:3-9.
91. LAM DH, HAYWARD P, WATKINS ER, WRIGHT K, SHAM P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):324-9.
92. FRANK E, KUPFER DJ, EHLERS CL. Interpersonal and social rythm therapy for bipolar disorder. Integrating interpersonal and behavioral approaches. *Behav Ther*. 1994;17:153-6.
93. PARIKH SV, KUSUMAKAR V, HASLAM DRS, MATTE R, SHARMA V, YATHAM LN. Psychosocial interventions as an adjunct to pharmacotherapy for bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 1997;42 Suppl 2:92S-100S.
94. BAUER MS, McBRIDE L, CHASE C, SACHS G, SHEA N. Manual-based group psychotherapy for bipolar disorder: a feasibility study. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(9):449-55.
95. KASPEROWICZ-DABROWIECKA A, RYBAKOWSKI JK. Beyond the Winokur concept of depression spectrum disease: which types of alcoholism are related to primary affective illness? *Journal of Affective Disorders*. 2001;63:133-8.
96. STRAKOWSKI SM, McELROY SL. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psichiatriy*. 1996;153:574-6.
97. HOCHSTRASSER B, ISAKSEN PM, KOPONEN H, *et al*. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry*. 2001;178:304-10.
98. Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):324-9.

## Respuestas

### Capítulo 1

#### *Epidemiología y factores causales*

Ejercicio 1: b - d - f

Ejercicio 2: b - c - e

Ejercicio 3: b - c - e - g

Ejercicio 4: a) bipolar.  
b) unipolar.

Ejercicio 5: a) estimula.  
b) inhibe.

Ejercicio 6: a) serotonina/noradrenalina.  
b) ACTH/hormona del crecimiento.  
c) insulina.  
d) GABA/ácido glutámico/ácido aspártico.

Ejercicio 7: (a - c) (b - d) (c - a) (d - b)

Ejercicio 8: a) V  
b) F  
c) V

### Capítulo 2

#### *Modelos de clasificación*

Ejercicio 1: a) deprimido, 2 años.  
b) irritable, 1 año.  
c) mayor.  
d) esquizofrenia.

Ejercicio 2: V - F - F - V - V

Ejercicio 3: TBP I - TBP II - TBP II - TBP I - TBP II

Ejercicio 4: (a - c) (b - d) (c - a) (d - b)

Ejercicio 5: V - V - F - F - V - V

Ejercicio 6: a), b), e), f) y g)

### Capítulo 3

#### *Diagnóstico clínico*

Ejercicio 1: Tristeza, lenguaje enlentecido, insomnio, angustia matinal, ideas delirantes de autorreproche y nihilismo.

Ejercicio 2: (a - d) (b - b) (c - a) (d - c)

Ejercicio 3: a) 6-24 meses.  
b) recaída.  
c) recurrencia.  
d) más de 2 años.



- Ejercicio 4: Asociación: mujeres, 20 a 40 años, mayor, elevados, 6 meses siguientes, en ocasiones.
- Ejercicio 5: Bienestar subjetivo del paciente, dificultad para distinguirla de la alegría no patológica, su duración es generalmente corta, desconocimiento popular de su existencia, dificultad de su identificación en personas con temperamento hipertímico, enmascaramiento por consumo concomitante de sustancias estimulantes.
- Ejercicio 6: Maníaco/depresivo, maníaco o mixto.
- Ejercicio 7: (a) (c) (d)
- Ejercicio 8: Depresivos/hipomaníacos ciclación rápida.
- Ejercicio 9: a) Ciclotimia pura: igual proporción de oscilaciones depresivas y maníacas.  
 b) Ciclotimia predominante depresiva: ánimo depresivo, salpicado por períodos de irritabilidad e hipomanía.  
 c) Ciclotimia hipertímica: síntomas hipomaníacos predominantemente.  
 d) Ciclotimia irritable: similar al trastorno de personalidad borderline, conductas explosivas frecuentes con escasos períodos eutímicos.
- Ejercicio 10: (b) (c) (d) (f)
- Ejercicio 11: (b) (c) (d)
- Ejercicio 12: (a) (d) (e)

#### **Capítulo 4**

##### *Diagnóstico diferencial. Evolución y pronóstico*

- Ejercicio 1: a - b - d - f
- Ejercicio 2: a - c - d - e
- Ejercicio 3: B - A - B - A
- Ejercicio 4: a - d
- Ejercicio 5: V - F - V - V - V
- Ejercicio 6: c - d

#### **Capítulo 5**

##### *Estrategias terapéuticas*

- Ejercicio 1: (a - c) (b - a) (c - b) (d - d)
- Ejercicio 2: a) de 9 a 12 meses.  
 b) latencia.  
 c) recaen.  
 d) largo y mantenido.  
 e) dosis, combinaciones y tempranamente.
- Ejercicio 3: a - b - c - e - f
- Ejercicio 4: a - b - c - d

Ejercicio 5: a) antidepresivo.  
b) antidepresivo.  
c) antihistamínico.  
d) anticolinérgico.  
e) antagonista adrenérgico  $\alpha$ .

Ejercicio 6: (a) d - f - h - l  
(b) g - i - k  
(c) a - e - n - p  
(d) o  
(e) b  
(f) c  
(g) m  
(h) j

Ejercicio 7: a - b - d - e - g - h

