

Trastorno afectivo bipolar II



Diseño de portada

Paola Mutis

Diagramación

María Ángela Narváez C. JAVEGRAF

Impresión

Fundación Cultural Javeriana
de Artes Gráficas - JAVEGRAF
Calle 46A N° 82-54 Interior 2
Parque Industrial San Cayetano
Tel.: 416 16 00
Bogotá, D.C., Colombia

Tiraje 1.000 ejemplares

ISBN: 978-958-99242-1-1

Este libro es fruto de la investigación
de los autores

2010

© Jorge E. Téllez-Vargas, Sergio Strejilevich, Álvaro Camacho
© Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica

www.psiquiatriabiologica.org.co



*A la memoria del profesor FRANCO BENAZZI,
Maestro y adalid de la investigación
clínica en el trastorno bipolar II*

Trastorno afectivo bipolar II

JORGE TÉLLEZ-VARGAS

Profesor Titular de Psiquiatría, Universidad El Bosque. Director del Área de Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El Bosque. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Secretario Tesorero de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Bogotá, Colombia.

SERGIO STREJILEVICH

Médico psiquiatra. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Jefe del programa de trastornos bipolares del Instituto de Neurociencias de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

ÁLVARO CAMACHO

Profesor Clínico Asistente, Universidad de California, San Diego, Departamento de Psiquiatría. Director médico, Imperial County Behavioral Health, Imperial California. Médico Investigador Sun Valley Behavioral and Research Center, Estados Unidos.

Índice

Colaboradores	9
Prólogo	13
Introducción <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	15
Reseña histórica del trastorno bipolar <i>Álvaro Camacho, Bernardo Ng, Jorge Téllez-Vargas</i>	21
Epidemiología del trastorno bipolar II <i>Ruby C. Castilla-Puentes</i>	37
Neurobiología del trastorno bipolar II <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	51
Aspectos clínicos del trastorno bipolar II <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	69
Temperamento y trastorno bipolar tipo II <i>Alvaro Camacho, Bernardo Ng</i>	105
Psicopatología de la hipomanía <i>Fabiola Navarro Marún, Jorge Téllez-Vargas</i>	119
Depresión mixta <i>Augusto González Parra</i>	141
Comorbilidad en el trastorno bipolar tipo II <i>Jorge A. Franco López, Andrés M. Rangel Martínez-Villalba</i>	149
Deterioro cognoscitivo en el trastorno bipolar <i>Diego J. Martino</i>	175

Impacto del retraso en el diagnóstico de los trastornos bipolares tipo II <i>Ana Igoa, María Scápola Morán, Sergio Strejilevich</i>	199
Trastorno afectivo bipolar II en niños y adolescentes: epidemiología, fenomenología, curso clínico y tratamiento <i>María Andrea Baez, Boris Birmaher</i>	211
Trastorno bipolar II en el adulto mayor <i>Sergio A. Strejilevich</i>	255
Trastorno bipolar II y trastornos de ansiedad <i>José Luis Ayuso Gutiérrez</i>	269
La dualidad depresión bipolar II y trastorno por consumo de sustancias: una convivencia conflictiva <i>Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño</i>	289
Trastorno bipolar II y conducta suicida en adolescentes <i>Héctor S. Basile</i>	309
Trastorno bipolar II y epilepsia <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	325
Trastorno bipolar II y trastorno de personalidad límite <i>Bernardo Ng, Álvaro Camacho</i>	363
Estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar tipo II: Desarrollo de una nueva perspectiva de abordaje del espectro bipolar <i>Juan Francisco Gálvez Flórez</i>	375
¿Son útiles los antidepresivos en el trastorno bipolar II? <i>Manuel Ortega Sánchez, Pastor Oropeza Herrera</i>	401
Abordaje psicoterapéutico del trastorno bipolar II <i>Lila Perinot, Mariana Urtueta Bamonde</i>	423

COLABORADORES

JOSÉ LUIS AYUSO GUTIÉRREZ

Médico Psiquiatra, Catedrático de Psiquiatría Universidad Complutense de Madrid, España
e-mail: ayusogutierrez@gmail.com

RUBY C. CASTILLA-PUENTES

Médica especialista en Psiquiatría y Epidemiología Psiquiátrica, Profesora adjunta Departamento de Psiquiatría, Universidad de Carolina del Norte y del Centro de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad de Pensilvania Estados Unidos
e-mail: rcastil@brmus.jnj.com

HECTOR BASILE

Médico Psiquiatra y Psicoterapeuta de Adolescentes, Profesor Titular de Psicopatología. Universidad del Museo Social Argentino, Presidente Honorífico del Capítulo de Psiquiatría Infanto Juvenil de Asociación de psiquiatras de Argentina (APSA), Miembro de la Red Mundial de Suicidólogos, Buenos Aires, Argentina
e-mail: hector2basile@uolsinectis.com.ar

MARÍA ANDREA BAEZ

Médica Psiquiatra, Post Doctoral Research Fellow, Child and Adolescent Psychiatry, Columbia University, New York, Estados Unidos.
e-mail: baezm@childpsych.columbia.edu

BORIS BIRMAHER

Médico Psiquiatra, profesor de Psiquiatría, Universidad de Pittsburgh Medical Center. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Pittsburgh, Estados Unidos.
e-mail: birmaherb@upmc.edu

ÁLVARO CAMACHO

Profesor Clínico Asistente, Universidad de California, San Diego, Departamento de Psiquiatría. Director médico, Imperial County Behavioral Health, Imperial California. Médico Investigador Sun Valley Behavioral and Research Center, Estados Unidos.
e-mail: acamacho@ucsd.edu

JORGE AUGUSTO FRANCO LÓPEZ

Médico Psiquiatra. Profesor Asociado, Director Departamento de Salud Mental, Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB. Miembro Titular y presidente electo de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bucaramanga, Colombia.
e-mail: pupofranco@hotmail.com

JUAN FRANCISCO GÁLVEZ FLÓREZ

Médico Psiquiatra, Especialista en Psiquiatría de Enlace. Profesor Asistente Depto Psiquiatría y Salud Mental Pontificia Universidad Javeriana, Miembro Grupo Clínica de la Memoria Hospital Universitario San Ignacio, colaborador Internacional Programa de Trastornos Afectivos Tufts Medical Center (Boston). Miembro de la International Society of Bipolar Disorders (ISBP).

AUGUSTO GONZÁLEZ PARRA

Médico Psiquiatra. Profesor Titular y Jefe del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
e-mail: agonparra@hotmail.com

ANA IGOA

Médica psiquiatra, Programa de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: infobipolares@ffavaloro.org

FERNANDO IVANOVIC-ZUVIC R.

Profesor Asociado Facultad de Medicina, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Jefe de Postgrado, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico Universidad de Chile. Profesor Asociado facultad de Ciencias Sociales, Escuela de Psicología, Universidad de Chile, Santiago de Chile. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD)
e-mail: ferlore@vtr.net

DIEGO MARTINO

Médico Psiquiatra. Programa de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: infobipolares@ffavaloro.org

FABIOLA NAVARRO MARUN

Médica Psiquiatra. Profesora Universidad de Antioquia, Coordinadora Hospital Mental, Medellín, Colombia.
e-mail: fabiolamarun@gmail.com

BERNARDO NG

Profesor Clínico Asistente, Universidad de California, San Diego, Departamento de Psiquiatría. Director médico, Sun Valley Behavioral Medical Center Inc. Médico Investigador Sun Valley Research Center, Estados Unidos.
e-mail: bng@sunvalleyb.com

PASTOR OROPEZA HERRERA

Médico Psiquiatra, Centro Médico Docente La Trinidad. Instituto Médico La Floresta, miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Caracas, Venezuela.
e-mail: orofeo@interlink.net.ve

MANUEL ORTEGA SÁNCHEZ

Médico Psiquiatra, Profesor de Psiquiatría Universidad Central de Venezuela. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD), Director de Humana Docencia, Caracas, Venezuela.
e-mail: manuelortega13@gmail.com

LILA PERINOT

Psicóloga, programa de Trastornos bipolares, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: infobipolares@ffavaloro.org

ANDRÉS MAURICIO RANGEL MARTÍNEZ-VILLALBA

Joven Investigador Grupo de Neuropsiquiatría Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB. Bucaramanga, Colombia.

MARÍA SCAPOLA MORAN

Psicóloga, programa de Trastornos bipolares, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: infobipolares@ffavaloro.org

SERGIO A. STREJILEVICH

Médico psiquiatra. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Jefe del programa de trastornos bipolares del Instituto de Neurociencias de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: sstrejilevich@ffavaloro.org

JORGE TÉLLEZ -VARGAS

Profesor Titular de Psiquiatría, Universidad El Bosque. Director del Área de Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El Bosque. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD). Secretario Tesorero de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Bogotá, Colombia.

e-mail: tellezjorge@hotmail.com

MARIANA URTUETA BAAMONDE

Psicóloga, programa de Trastornos bipolares, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: infobipolares@ffavaloro.org

JUAN JOSÉ VILAPRIÑO

Médico Psiquiatra, Docente del Departamento de Neurociencias de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo y de la Universidad de Mendoza, Presidente Honorario del Capítulo de Adicciones de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD), Mendoza, Argentina.

e-mail: jjvilapri@yahoo.com.ar

MANUEL VILAPRIÑO DUPRAT

Médico Psiquiatra. Docente de Cátedra del Departamento de Neurociencias de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Cuyo y de la Universidad de Mendoza, Presidente del Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental Dr. Carlos Pereyra, Secretario General del Capítulo de Adicciones de la Asociación de Psiquiatras Argentinos. Miembro de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD), Mendoza, Argentina.

e-mail: manuelvilapriño@yahoo.es

PRÓLOGO

El estudio de la enfermedad bipolar ha sido una pasión para muchos de nosotros, y ha facilitado la creación de redes de colaboración multinacionales. Este libro, editados por los doctores Jorge Téllez, Sergio Strejilevich y Alvaro Camacho es un buen ejemplo de ello y es el resultado de estas colaboraciones. Además, varios de los autores son miembros activos de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD).

Entre los lazos e intereses que nos unen, la educación de las siguientes generaciones ha sido una prioridad. Como psiquiatras y científicos esperamos educar e inspirar a los profesionales de la salud para mejorar el diagnóstico y manejo de la enfermedad bipolar, al mismo tiempo que desarrollamos el estudio de la misma. Este libro será una valiosa herramienta en la comunidad latinoamericana para continuar este trabajo.

Una de las grandes limitaciones en nuestro trabajo la ocasiona el estigma asociado con la enfermedad bipolar. Este libro se presenta a las nuevas generaciones de médicos y profesionales latinoamericanos de la salud mental y esperamos que a través de ellos alcancemos a educar al público en general y podamos contribuir a disminuir el estigma y la discriminación de que son objeto los pacientes con trastorno bipolar.

Es importante destacar que la publicación del libro ocurre en una época de grandes avances y grandes cambios en las distintas áreas de la salud mental. En el área nosológica se están

desarrollando el DSM-V y la CIE-11; en el área de la fisiopatología hay descubrimientos diarios en las áreas de imágenes funcionales, bioquímica y genética que nos han ayudado a entender mejor la neurobiología del espectro bipolar y, finalmente en el área de la terapéutica, después de cumplir más de 50 años de vigencia de las terapias con litio y ácido valproico, se están explorando nuevos objetivos farmacológicos que se han desarrollado gracias al conocimiento obtenido en el área de la neurobiología.

En el libro se revisan las recomendaciones de tratamiento psicoeducativas y farmacológicas. Se analizan también temas como la comorbilidad, el diagnóstico dual, y el suicidio, que son áreas de gran complejidad en la práctica clínica. Finalmente se describen las manifestaciones de la enfermedad bipolar desde su desarrollo hasta la tercera edad.

Los editores del libro han realizado un gran trabajo al reunir colaboradores con experiencia clínica e investigativa en toda Latinoamérica. Este libro nos une como investigadores latinoamericanos en el trastorno bipolar. Siguiendo este ejemplo debemos aumentar las redes de colaboración que nos permitan desarrollar proyectos transnacionales.

Sin más introducciones es un placer para nosotros presentar “Trastorno bipolar II”.

Nancy DiazGranados MD, MS.

University of Texas Health Science Center at San Antonio

Mauricio Tohen MD, DrPH, MBA.

University of Texas Health Science Center at San Antonio

Presidente de la International Society for Bipolar Disorders

Introducción

Desde su delimitación clínica hecha por DUNNER en 1976, el trastorno bipolar tipo II ha sido objeto de controversia, que se hace palpable en los manuales de clasificación de los trastornos mentales, siendo reconocido como una nueva entidad en el DSM IV pero no en la CIE 10.

Los criterios diagnósticos también son motivo de debate y por ende las cifras de prevalencia son variables. A partir de los resultados del llamado estudio de Zurich, conducido por ANGST, se hace necesaria la revisión de los criterios del DSM IV para poder identificar los diferentes cuadros clínicos que conforman el llamado espectro bipolar propuesto por AKISKAL y PINTO (1999) y entre ellos el trastorno bipolar tipo II.

Las observaciones clínicas demuestran que el 50% de los trastornos afectivos que se inician como un episodio afectivo con el transcurrir de los años evolucionan hacia el trastorno bipolar II, circunstancia que incrementa la prevalencia del trastorno y desmiente a quienes consideran que existe un sobre diagnóstico del trastorno.

De otra parte, a pesar de su alta prevalencia, que es mayor que la del trastorno bipolar I, y de las limitaciones funcionales que produce, incluyendo el alto riesgo de suicidio, el trastorno no es tenido en mente como un posible diagnóstico por un buen número de los psiquiatras alrededor del mundo.

El comportamiento suicida es frecuente en los pacientes que padecen el trastorno y constituye la complicación más frecuente del trastorno bipolar. Se calcula que 30-50% de los pacientes bipolares intentan el suicidio durante su vida, cifra que es superior a las observadas en cualquier otro trastorno mental.

PARKER considera que son varias las razones para que el trastorno sea olvidado o negado por los clínicos. En primer lugar, se trata de una “nueva” condición que ha sido definida con detalle en las últimas décadas y los criterios diagnósticos no han sido validados, por lo cual su perfil clínico varía de acuerdo con los criterios empleados. En segundo lugar, se le considera como una forma “atenuada” del trastorno bipolar, para la cual no existen actualmente, guías para el manejo y su tratamiento es el resultado de extrapolar las estrategias terapéuticas utilizadas en el manejo del trastorno bipolar tipo I. Y por último, existe un retraso en el diagnóstico debido a que los síntomas relacionados con la bipolaridad no son tenidos en cuenta en el momento de diagnosticar los episodios depresivos, con los cuales debuta el trastorno.

Como lo ha expresado GHAEMI, la concepción que tiene el médico acerca de determinada entidad clínica se convierte en un criterio diagnóstico de gran peso que puede ocasionar errores en el diagnóstico y en el tratamiento. Así acontece con el trastorno bipolar II. Como fruto de los criterios diagnósticos del DSM IV se considera que la hipomanía es el síntoma cardinal para realizar su diagnóstico, síntoma que tiene características egosintónicas para el paciente y que culturalmente es aceptado más como una cualidad que como una alteración anímica.

Los estudios de seguimiento muestran que la hiperactividad y la irritabilidad son los síntomas primordiales del trastorno bipolar II. El no indagar por estos síntomas conlleva a un error en el diagnóstico y a la prescripción de antidepresivos a pacientes que poseen intrínsecamente mayor propensión a virar hacia la hipomanía, la manía o el ciclado rápido, con las consabidas

consecuencias deletéreas que el viraje ocasiona en la calidad de vida y el funcionamiento integral del paciente.

Aún cuando no se esté de acuerdo con los postulados de AKISKAL nadie niega la importancia de sus aportes a la descripción fenomenológica del trastorno bipolar tipo II, aportes que retoman las observaciones de KRAEPELIN quien consideró a los llamados temperamentos depresivo, maniaco, irascible y ciclotímico como formas atenuadas o una predisposición a la psicosis maniaco-depresiva.

AKISKAL postula que el temperamento ciclotímico está relacionado con la bipolaridad y que detrás de ella, hay un elemento (la depresión) que desincroniza (*disregulation*) la afectividad y da lugar al espectro bipolar y cuando la depresión se asocia con el temperamento ciclotímico daría lugar al trastorno bipolar tipo II. Sus planteamientos han sido recogidos por varios de sus discípulos latinoamericanos que los han plasmado en varios de los capítulos de este texto.

El estudio de la personalidad y el temperamento no puede abordarse con un enfoque categorial (se posee o no determinado rasgo clínico). Actualmente, se tiende a emplear el enfoque cuasidimensional (enfermedad y fenotipo, como sucede con la esquizofrenia y la esquizotaxia o carga genética) o el enfoque dimensional (normalidad y predisposición o vulnerabilidad). Los nuevos enfoques han permitido el desarrollo de la psicología evolutiva, disciplina que no se refiere al desarrollo y maduración del niño, ni tiene en cuenta las etapas del desarrollo (oral, anal, por ejemplo), sino que se ocupa de la evolución del síntoma, en el sentido longitudinal planteado por KRAEPELIN.

En algunos estudios se evidencia que hasta un 50-60% de adultos con trastorno bipolar refieren que la enfermedad se inició en la niñez o adolescencia, pero a pesar de esta evidencia, el diagnóstico del trastorno en niños y adolescentes genera mayor

controversia, que se incrementa cuando del trastorno bipolar II se trata y por otra parte, la inmadurez emocional y cognoscitiva de los niños, la dificultad para verbalizar sus ideas y emociones y la presencia de múltiples comorbilidades convierten en un inmenso reto clínico la realización del diagnóstico en forma prematura y acertada, especialmente en niños menores de 12 años.

Los doctores BORIS BIRMAHER y MARÍA ANDREA BÁEZ, del llamado grupo de Pittsburg, con su gran experiencia clínica e investigativa abordan y analizan en forma avezada los aspectos fenomenológicos y clínicos del trastorno en niños y adolescentes y las dificultades y concepciones que facilitan la realización de diagnósticos tardíos, la prescripción de tratamientos innecesarios y equívocos, que en sus palabras “dan lugar a consecuencias devastadoras, que pueden perturbar el desarrollo y funcionamiento psicosocial del niño o el adolescente bipolar”.

Las investigaciones sobre el trastorno bipolar llevadas a cabo por EDUARD VIETA y FRANCESC COLOM son ampliamente reconocidas por la comunidad científica mundial y constituyen un ineludible punto de referencia para clínicos e investigadores, y para quienes hemos tenido la oportunidad de leer o escuchar sus trabajos o aprender en su servicio del Hospital Clinic de Barcelona, ha sido de invaluable ayuda, para nuestra formación médica y el entendimiento de la enfermedad bipolar, Sus enseñanzas están patentes en varios de los capítulos de este texto, que han sido escritos por sus afortunados discípulos.

Este libro, hasta donde llegan nuestros conocimientos, es la primera monografía sobre el trastorno bipolar II que se publica en Latinoamérica. Hemos querido consignar en él, no solamente el estado del arte sino, también, los elementos que son objeto de controversia o que necesitan ser diferenciados del trastorno bipolar I. El lector encontrará que en cada uno de los capítulos se analizan el escaso número de investigaciones sobre este tópico y son discutidos los elementos propios del trastorno bipolar II, ya sean de tipo clínico, epidemiológico o terapéutico.

De ninguna manera se ha pretendido escribir un tratado sobre el tema. Hemos solicitado la colaboración de equipos y figuras reconocidas en el ámbito internacional por sus estudios e investigaciones para realizar una revisión y actualización que nos permita comprender el trastorno y nos brinde luces para elaborar estrategias terapéuticas seguras que no solamente controlen la sintomatología sino que también sean útiles en la detección precoz del trastorno y en la limitación de su tendencia a la cronicidad.

Colegas de Argentina, Chile, Colombia, Estados Unidos, México y Venezuela se han unido para escribir esta obra, en la que sin duda no se abordan todos los temas, pero permitirá a los profesionales de la salud mental obtener una visión nítida, equilibrada y actualizada, libre de dogmatismos, del trastorno bipolar II. Es preciso destacar las contribuciones del profesor José Luis Ayuso Gutiérrez, que como es característico en él, estuvo dispuesto a compartir con sus colegas y alumnos latinoamericanos esta empresa editorial, poniendo en su empeño sus profundos conocimientos de los trastornos afectivos y su magnánimo espíritu de maestro y guía.

Hace un año, el profesor Franco Benazzi partió hacia la eternidad. Su partida ha sido muy lamentada por quienes nos hemos dedicado a ayudar y comprender a los pacientes con trastornos afectivos. El profesor Benazzi representa para cada uno de nosotros, un excepcional ejemplo a seguir. Su partida ha generado un vacío difícil de llenar y aún sentimos su presencia viva y sus enseñanzas en cada uno de sus artículos y capítulos escritos sobre el trastorno bipolar II. Los editores y los autores hemos querido honrar la memoria del Maestro, dedicándole este libro, como una forma de rendir un homenaje sincero y afectuoso al profesor que ha partido, de quien hemos heredado no solamente su prolífica obra académica, sino que con su ejemplo nos mostró un camino que estamos dispuestos a continuar.

La práctica clínica requiere entrega al paciente, comprensión de sus síntomas, constancia en la investigación y disposición para

intercambiar resultados, dudas y expectativas con los colegas. La idea de editar este libro es fruto de los muchos encuentros que hemos tenido a lo largo y ancho del territorio latinoamericano, encuentros que han sido para cada uno de nosotros una excepcional oportunidad para aprender y compartir.

La mayoría de los autores hacemos parte de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) entidad que no solamente agrupa a los psiquiatras interesados en el tema, sino que está comprometida en crear oportunidades y programas para los pacientes bipolares que les permitan afrontar la enfermedad, mejorar la calidad de vida y limitar la discriminación de que son objeto.

Para editores y autores constituye un honor que el profesor MAURICIO TOHEN, Presidente de la ISBD y, sin lugar a dudas, figura relevante en la investigación de los aspectos clínicos y terapéuticos del trastorno bipolar, con especial deferencia haya prologado y comentado esta obra.

Queremos agradecer a Laboratorios Sigfried, y en especial a RICARDO ROMERO, el apoyo brindado para la edición de *Trastorno Bipolar II* y por permitirnos hacer realidad este sueño de integración de la psiquiatría latinoamericana.

JORGE TÉLLEZ-VARGAS

Editor

Bogotá, septiembre de 2010

Reseña histórica del trastorno bipolar

*Álvaro Camacho, MD
Bernardo Ng, MD
Jorge Téllez-Vargas, MD*

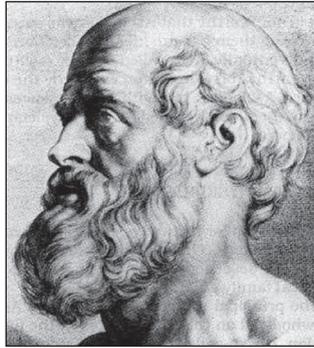
Las primeras descripciones del trastorno bipolar (TB) se realizaron en la Grecia Antigua y sin duda, este trastorno es una de las condiciones médicas descritas más tempranamente. Aunque en un principio, los médicos griegos y latinos describieron la depresión y la manía en forma separada, pocos años después, Galeno intuyó que ambas entidades podrían conjugarse y constituir un solo cuadro clínico.

En el presente artículo revisaremos, muy someramente, las descripciones y aportes que los distintos clínicos e investigadores han hecho, hasta configurar el trastorno, que hoy se denomina trastorno bipolar y sus tipos clínicos I y II.

PERÍODO CLÁSICO

HOMERO describió, tanto en la *Ilíada* como en la *Odisea*, los cuadros depresivos dentro de la concepción de ser una enfermedad originada por los dioses que se apoderaban de la mente del enfermo, pero fue HIPÓCRATES el primer médico que describió la

melancolía de una manera sistemática y la consideró como un trastorno de la bilis negra que podía ser curada mediante la música, la abstinencia de excesos, una dieta vegetariana y mucho ejercicio físico.



HIPÓCRATES (Cos 460 a.C.-TESALIA 370 a.C.)

HIPÓCRATES describió, además de los cuadros de manía y melancolía, la paranoia, la psicosis post-parto y las fobias y acuñó el término “personalidad” dentro de su teoría de “alteración de los humores”. Posteriormente, agregaría el término *Histeria* en su famosa obra “Sagrada Enfermedad” donde concibe al cerebro como el órgano encargado de las funciones mentales, que al alterarse daría origen a los trastornos psiquiátricos.

Años más tarde, ARISTÓTELES diferencia la personalidad melancólica del estado melancólico, el cual ha sido vinculado con episodios de creatividad aun bajo el sombrío espectro melancólico (AKISKAL y AKISKAL 2007).

El término *manía* tiene una implicación poética y fue considerado tanto por los griegos como por los romanos como un estado en el cual el alma se purificaba de un estado mental angustioso (*ania* en griego corresponde a angustia). Esta purificación del alma en estados de angustia extrema producía

episodios de relajación y pérdida de control del ser (*manos*, en griego corresponde a desinhibido). La manía fue descrita en la *Ilíada* de Homero como el episodio en el cual Ajax sufría de intensa angustia, excitación y agresión (ANGST y MARNEROS 2001; GOODWIN y JAMISON 2007).



Areteo de Capadocia (120?-220? d.C.)

Años más tarde, ARETEO DE CAPADOCIA describe la enfermedad maniaco-depresiva como tal, al observar que los pacientes melancólicos presentaban cambios súbitos de temperamento que estaban ligados a situaciones ambientales. El paciente se tornaba eufórico, grandioso, bailaba y cantaba por varios días y noches, comportamiento que podría acompañarse de agresión, intensos deseos sexuales y violencia hacia sí mismo o hacia los demás. Fue el primero en ligar los términos de melancolía y manía bajo un continuo, al incluir en su descripción de la melancolía, los conceptos modernos de depresión, depresión psicótica, estados mixtos y esquizofrenia con síntomas afectivos (MARNEROS 1999; ANGST y MARNEROS 2001; MARNEROS 2001).

DE ARETEO A FALRET

Al finalizar el oscurantismo medieval, los académicos, especialmente los germanos y franceses retomaron la descripción fenomenológica de los trastornos afectivos.

WILHEM GRIESINGER, uno de los más importantes científicos fundadores de la psiquiatría en Alemania escribió en 1845 que los cambios de melancolía a manía eran frecuentes y postuló que la enfermedad se caracterizaba por cambios circulares entre los dos estados.

Fue el primero en observar que los cambios afectivos estaban relacionados con las estaciones y los cambios climáticos. El cuadro clínico se iniciaba con melancolía en otoño, se agudizaba en invierno con gradual progresión hacia la manía en invierno. GRIESINGER es considerado no solamente como el padre de la neuropsiquiatría, sino como uno de los fundadores de la Psiquiatría como especialidad médica, al concebir el tratamiento de los trastornos mentales dentro de la esfera biopsicosocial (AKISKAL *et al.* 1977; ANGST y MARNEROS 2001).



Wilhem Griesinger (1817-1868)

Las ideas de GRIESINGER influyeron en el pensamiento de KARL KAHLBAUM quien en 1863 señala el concepto de la forma alternante de un único trastorno afectivo, que ya había sido descrito, en el mismo año, por dos clínicos franceses, JEAN-PIERRE FALRET y JULES BAILLARGER, que pueden ser considerados como los padres de los trastornos afectivos. KAHLBAUM en su concepción de un único

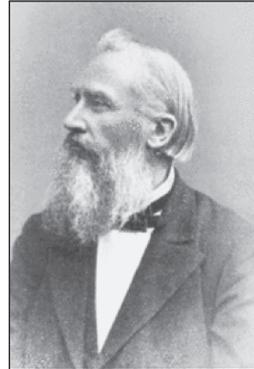
trastorno afectivo con fases alternantes de manía y depresión involucró las descripciones de la “*folie circulaire*” de FALRET y de la “*folie à doublé forme*” de BAILLARGER. Este nuevo concepto constituye el núcleo de la visión actual de la enfermedad bipolar con sus diferentes matices y controversias y por primera vez, se concibe la noción de un espectro continuo del trastorno bipolar (MARNEROS 1999; ANGST y MARNEROS 2001).



Jean Pierre Falret
(1794-1870)



Jules Baillarger
(1809-1890)



Karl Ludwig Kahlbaum
(1828-1899)

La escuela francesa

En el siglo XIX, la psiquiatría francesa tuvo su máximo apogeo a partir de las descripciones semiológicas de PINEL (1801) y ESQUIROL (1838).

PINEL introdujo el método descriptivo como elemento fundamental para la comprensión de las enfermedades mentales. ESQUIROL, sucesor de PINEL, al publicar el texto “*De las Enfermedades Mentales, tratamiento con respecto a la medicina, salud pública y forense*” señala que los trastornos afectivos no comprometen total e irremediamente la razón del enfermo pero requieren ser tratados en hospitales adecuados por médicos con entrenamiento específico. Esta concepción de la enfermedad

mental y de su tratamiento influyó en el pensamiento de sus discípulos, especialmente en FALRET y BAILLARGER (SEDLER 1983; ANGST y MARNEROS 2001; AKISKAL 2006; KHOUZAM y SINGH 2006) .

En 1851 en el hospital La Salpêtrière en Paris, FALRET describe, bajo la tutoría de Esquirol, una entidad mental caracterizada por un ciclo continuo de depresión y manía con intervalos libres de enfermedad los cuales variaban en intensidad y duración, que años más tarde denominó “*folie circulaire*”, porque el paciente cambiaba de estados de melancolía a manía o viceversa con intervalos variables entre uno y otro estado y de acuerdo con su duración podían ser considerados como una entidad única o como dos enfermedades distintas: manía o melancolía pero siempre haciendo parte de un mismo ciclo (AKISKAL *et al.* 1977; ANGST y MARNEROS 2001; KHOUZAM y SINGH 2006).

El pensamiento de FALRET se había nutrido con los conceptos de BONET (1686), WILLIS (1676), MORGAGNI (1761) y LORRY (1765), quienes habían recopilado los estudios de ARETEO y de ARISTOTELES acerca de la condición “*maniaco-melancholicus*”.

Tres años después de la descripción de la “*folie circulaire*” por FALRET ante la Academia de Medicina en Francia, BAILLARGER presentó la clínica de la “*folie a doublé forme*”, en la cual no se observaba intervalos asintomáticos entre la manía y la melancolía, lo cual la diferenciaba de la descripción hecha por FALRET. Sin embargo, ambos clínicos intuyeron la existencia de un espectro clínico, concepción que como se comentó anteriormente, influyó en forma importante en la psiquiatría alemana y, específicamente en KAHLBAUM (AKISKAL *et al.* 1977; ANGST y MARNEROS 2001; AKISKAL 2006).

LOS CONCEPTOS DE CICLOTIMIA Y TRASTORNO AFECTIVO CIRCULAR

Aun cuando KAHLBAUM (1982) incluyó los conceptos de “*folie circulaire*” y “*folie a doublé forme*” en su texto “Agrupación y

Clasificación de las Enfermedades Mentales”, estaba más inclinado hacia la descripción fenomenológica de FALRET que contemplaba la presencia de intervalos libres de síntomas afectivos entre los episodios de manía y melancolía. La existencia de un intervalo entre episodios afectivos resultó trascendental para el futuro desarrollo del concepto de ciclotimia hecho por KAHLBAUM, al describir la “insanidad circular” sobre la cual se desarrolló el concepto actual de trastorno afectivo circular o ciclotimia (AKISKAL *et al.* 1977; MARNEROS 1999; ANGST y MARNEROS 2001).

En 1898 HECKER describió la hebefrenia pero años más tarde junto con KAHLBAUM introdujeron los conceptos de depresión o distimia y de hipomanía o hipertimia, entidades que no eran tan severas como la manía y la melancolía. La descripción de ciclotimia por KAHLBAUM y HECKER y especialmente la postulación de la teoría unitaria de la psicosis sirvieron como base para la posterior descripción del espectro de enfermedad maniaco depresiva hecho por EMIL KRAEPELIN, con el cual pasaría a la historia (BAETHGE *et al.* 2003; KHOUZAM y SINGH 2006).

HECKER propuso estrategias para el diagnóstico y tratamiento de la ansiedad y la neurosis, que fueron tomadas por FREUD (1862) quien reconoció que las descripciones fenomenológicas de HECKER constituyeron conceptos importantes para la elaboración de su concepto de neurastenia (ANGST y MARNEROS 2001).

KRAEPELIN Y SU CONCEPTO UNITARIO

La división de la psicosis endógena en los dos grandes espectros de enfermedades psiquiátricas, los trastornos del pensamiento (“demencia precoz”) y los trastornos afectivos (“enfermedad maniaco depresiva”), es fruto de las observaciones seminales de Kraepelin y marcó el inicio de la psiquiatría moderna y de las descripciones científicas como la conocemos hoy en día (ANGST 1997a; ANGST y MARNEROS 2001).

EMIL KRAEPELIN nació en Alemania durante la época en que el país se recuperaba de la guerra Franco-Prusiana y se forjaba la reunificación germana. El país creció como una potencia militar e intelectual bajo el régimen del canciller Bismarck, quien profesaba una filosofía autócrata pero al mismo tiempo liberal. Durante este período se observó un florecimiento de las ciencias y especialmente de la Medicina, que con los aportes ya comentados de GRIESINGER, se logró que la Psiquiatría fuera una de las disciplinas más beneficiada. En su libro “Cien años de Psiquiatría” KRAEPELIN comenta, que durante ese periodo se crearon cerca de 500 instituciones para la atención en salud mental y las facultades de medicina se constituyeron en verdaderos institutos de investigación clínica (SHEPHERD 1995).



EMIL KRAEPELIN
(1856 - 1926)

KRAEPELIN admiró siempre el trabajo de sus antecesores en las lides psiquiátricas que estaba basado en conceptos filosóficos y morales pero su modelo clínico estuvo basado en la observación científica, modelo que ha permitido los avances de la psiquiatría como una disciplina científica. Este modelo médico fue compartido por varios médicos alemanes como GRIESINGER, GUDDEN, WERNICKE, KAHLBAUM, SOMMER, MÖBIUS, NISL y ALZHEIMER, entre otros.

Sus perspicaces observaciones clínicas, realizadas con todo el rigor científico, permitieron diferenciar los casos de “*dementia precox*” del continuo de los trastornos afectivos, especialmente de la psicosis maniaco depresiva matizada por episodios mixtos y de ciclado rápido (SHEPHERD 1995; KHOUZAM y SINGH 2006; DECKER 2007).

Su devoción hacia el método científico se debió al tutelaje que recibió del psicólogo WILHEM WUNDT, considerado el padre de la psicología experimental. Con WUNDT como su mentor, Kraepelin estudió los efectos de diferentes fármacos, la acción de la cafeína y el té sobre las manifestaciones de la fatiga; construyó las categorías para las diferentes entidades mentales y estableció parámetros clínicos para diferenciar los individuos sanos de los enfermos mentales. Recomendó a los psiquiatras seguir el curso clínico de la enfermedad, porque consideraba que las entidades mentales formaban parte de un continuo, y con ello reconoció la necesidad de realizar estudios longitudinales con descripción de los síntomas y no limitarse a la interpretación de los mismos (ANGST 1997a; ANGST y MARNEROS 2001; DECKER 2007).

La fundación del Instituto Alemán de Investigación Psiquiátrica en 1918, marcó el comienzo de la influencia científica en la psiquiatría del mundo occidental. El instituto, dirigido en los primeros años por KRAEPELIN predicaba el fundamento científico para el desarrollo de áreas como la psicofisiología, la psicofarmacología, la genética, la psiquiatría transcultural y la epidemiología, lo cual le permitía desligarse de los cambios políticos que sufría Alemania y mantener su independencia científica. Sin embargo, no fue posible mantener la autonomía científica y el instituto debió sufrir los avatares de la inestabilidad política y económica de Alemania, que alcanzaron su máxima expresión durante la II Guerra Mundial (SHEPHERD 1995; KHOUZAM y SINGH 2006; DECKER 2007).

RENACIMIENTO EL CONCEPTO DE ENFERMEDAD BIPOLAR

El renacimiento del concepto de enfermedad bipolar ocurre en 1966 con dos importantes publicaciones: la monografía escrita por JULES ANGST en Suiza “*Sobre la etiología y nosología de la depresión psicótica endógena*” y la de CARLO PERRIS titulada “*Estudio sobre enfermedad bipolar (maniaco depresiva) y enfermedad depresiva psicótica unipolar*” publicada en las Actas Psiquiátricas Escandinavas. Las dos publicaciones que se complementaban mutuamente, daban renacimiento a los conceptos que hacía más de 100 años fueron postulados por FALRET, BAILLARGER y KRAEPELIN y fueron bien recibidos por la comunidad psiquiátrica, a tal punto que el psiquiatra francés PICHOT, presidente de la Asociación Mundial de Psiquiatría, las consideró como el renacimiento del concepto actual de la enfermedad bipolar (ANGST 1966; PERRIS 1966; PICHOT 1995; ANGST, 1997a; ANGST y MARNEROS, 2001).

Basados en los trabajos de ANGST y PERRIS, años más tarde GEORGE WINOKUR y PAULA CLAYTON (1968) publicaron en Estados Unidos, sus observaciones clínicas, que no solamente comprendían la replicación de los trabajos de FALRET y BAILLARGER sino que tenía en cuenta los aportes teóricos de WERNICKE, KLEIST, LEONHARD y NEELE, entre otros (CLAYTON *et al.* 1968; ANGST 1997a).

El nuevo concepto de espectro bipolar

Las observaciones de KRAEPELIN y su discípulo WEYGANDT sobre la existencia de un continuo en la manifestación de trastornos afectivos fueron complementadas por ERNEST KRETSCHMER quien observó que los síntomas afectivos variaban desde un temperamento ciclotímico normal hasta los síntomas maníacos, que con frecuencia alcanzaban los parámetros de las psicosis descritos por EUGEN BLEULER.

En los últimos 30 años, HAGOP AKISKAL y sus colaboradores han proporcionado evidencia científica que avala los postulados kraepelinianos.



Hagop Hakiskal

Sus trabajos se basan en la importancia de la observación clínica y la descripción longitudinal de los trastornos bipolares y han identificado los llamados trastornos “leves” o “suaves”, que se observan con frecuencia en la práctica clínica diaria y que muchas veces son difíciles de clasificar dentro de los esquemas clasificatorios actuales de la Asociación Americana de Psiquiatría y de la Organización Mundial de la Salud. Estas observaciones vinieron a enriquecer el concepto de espectro bipolar (AKISKAL *et al.* 1977; AKISKAL y PINTO 1999).

EL CONCEPTO DE TRASTORNO BIPOLAR TIPO II

Las observaciones de KARL LEONHARD sobre las distintas formas clínicas de la depresión resultaron trascendentales para delimitar el concepto de trastorno bipolar II.

LEONHARD (1966) diferenció la depresión unipolar de la bipolar, concepto que fue adoptado por la Society of Biological Psychiatry y por PERRIS, en Suecia, quien utilizó los criterios de LEONHARD para comparar los pacientes unipolares con los deprimidos bipolares

en el Sidsjion Mental Hospital de Umea y corroborar que se trata de dos entidades diferentes (SHORTER 2008).



Karl Leonhard (1904-1988)

En 1970, el grupo del New York State Psychiatry Institute liderado por ROBERT SPITZER elabora los criterios del *Research Diagnostic Criteria* (RDC) donde incluyen la “enfermedad depresiva mayor” sin hacer referencia al trastorno bipolar, pero en la versión de 1978 incluyen dos nuevas categorías: la depresión bipolar con manía (Bipolar I) y la depresión bipolar con hipomanía, que corresponde al actual trastorno bipolar tipo II (SPITZER *et al.* 1978).

El concepto de trastorno bipolar tipo II, había sido propuesto por DAVID DUNNER en 1970 pero gracias a ser incluido en el RCD pudo ser aceptado como entidad clínica en la tercera edición del Manual Diagnóstico y de Clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III, 1980). Este hecho significa el reconocimiento de las investigaciones clínicas desarrolladas por LEONHARD durante más de tres décadas.

En 1999, AKISKAL reseña los distintos episodios de depresión que se asocian con la hipomanía y los asimila como integrantes del espectro descrito por DUNNER en 1976, postulado que fue

respaldado por GOODWIN y JAMILSON al publicar su texto “*Enfermedad Maníaco-Depresiva*” en 1990 (DUNNER *et al.* 1976; ANGST y MARNEROS 2001; GOODWIN y JAMISON 2007).

LOS NEOKRAEPELIANOS

La psiquiatría moderna, basada en los métodos de observación científica impulsados por KRAEPELIN y sus colegas, ha desarrollado nuevos conceptos que han resultado ser valiosos para la investigación moderna en psiquiatría. Autores como DECKER, WINOKUR, ROBINS, GUZE, FEIGNER y SPITZER aportaron los resultados de sus observaciones clínicas para realizar una clasificación moderna de los trastornos psiquiátricos y mejorar la comunicación científica entre los diferentes centros de investigación. GERALD KLERMAN, el padre de la Psicoterapia Interpersonal, al reconocer su trabajo científico, los denominó “neokraepelianos” (DECKER 2007).

Merced a la introducción del concepto de espectro bipolar surgió un interés notable por el estudio de los estados afectivos mixtos, que ya habían sido descritos por KRAEPELIN, WEYGANDT y LEONHARD. Además, se aprecia un auge de las investigaciones clínicas de los trastornos afectivos lideradas por psiquiatras como POST, HIMMELHOCH, KECK, MCELROY, SWANN, MERIKANGAS y HIRSCHFELD y de su abordaje farmacológico bajo el liderazgo de BALDESARRINI, BOWDEN, CALABRESE y TOHEN.

Se han desarrollado investigaciones serias como el Programa Sistematizado para el Avance del la Enfermedad Bipolar (STEP-BD) por parte de SACHS y colaboradores y el estudio EPIMAN de HANTOUCHE y colaboradores; y se han recibido valiosos aportes científicos de investigadores como SUPPES, ALTSHULER, FRYE, GRUNZE y demás colegas de la Fundación Stanley para el estudio de la enfermedad bipolar.

El auge de la investigación del espectro bipolar y los estados mixtos es un fenómeno global. Actualmente se llevan a cabo concienzudas investigaciones en Estados Unidos, Canadá, Francia

(HANTOUCHE, PICHOT), Alemania (MARNEROS), Italia (PERUGI, MAREMANI), España (VIETA, GONZÁLEZ-PINTO, COLOM), Brasil (KAPCZINSKI), o Argentina (STREJILEVICH).

Pero también se observa el resurgir de verdaderos clínicos, que en forma solitaria realizan su práctica diaria y asumen la observación científica como su método de investigación, a semejanza de FALRET o KRAEPELIN o LEONHARD. Tal es el caso de FRANCO BENAZZI que con el apoyo de AKISKAL, hizo aportes valiosos a la comprensión del espectro bipolar gracias a las observaciones del diario vivir de sus pacientes y a la recolección y sistematización de los datos obtenidos en su consulta privada (ALTSHULER, *et al.* 2003; ANGST y MARNEROS 2001; GHAEMI *et al.* 2010; BENAZZI 2009; DILSAVER y BENAZZI 2008; MERIKANGAS *et al.* 2007; NIERENBERG *et al.* 2006).

UNA MIRADA AL FUTURO

El campo de investigación y evolución de los trastornos afectivos se encuentra nuevamente en sus etapas iniciales y seguirá creciendo en la medida en que los clínicos apliquen los nuevos conceptos semiológicos, que fueron avizorados por los investigadores clásicos y que ahora son sustentados con el rigor moderno de la investigación en salud mental (ANGST 1997a; AKISKAL y AKISKAL 2005).

Se requieren nuevos estudios sobre la evolución de los diferentes matices del espectro bipolar, la delimitación de conceptos como la bipolaridad “atenuada” o “soft”, la clínica de los temperamentos como la hipertimia o la ciclotimia y su relación con los trastornos afectivos y la creación de nuevas nomenclaturas.

REFERENCIAS

Akiskal H. Special issue on circular insanity and beyond: historic contributions of French psychiatry to contemporary concepts and research on bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;96(3):141-3.

- Akiskal H, Djenderedjian A, Rosenthal R, Khani M. Cyclothymic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1227-33.
- Akiskal H, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(3):517-34.
- Akiskal HS, Akiskal K. In search of Aristotele: Temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. *J Affect Disord* 2007;100:1-6.
- Akiskal K, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):231-9.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen W, Keck PJ, Frye M, et al. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):1252-62.
- Angst J. On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr* 1966;112:1-18.
- Angst J. A brief history of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1997;1:31-36.
- Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;3-19.
- Baethge C, Salvatore P, Baldessarini R. Cyclothymia, a circular mood disorder by Edwald Hecker. *Hist Psychiatry* 2003;14(3):377-99.
- Benazzi F. Does hypomania distinguish bipolar II disorder from major depressive disorder? *Psychother Psychosom* 2009;78(1):55-8.
- Clayton PJ, Rodin L, Winokur G. Family history studies. Schizoaffective disorder, clinical and genetics factors including a one to two years follow-up. *Compr Psychiatry* 1968 Jan;9(1):31-49.
- Decker, H. How Kraepelinian was Krapelin? How Kraepelinian are the Neo-Kraepelinians? - from Emil Kraepelin to DSM-III. *Hist Psychiatry* 2007;18(3):337-60.
- Dilsaver S, Benazzi F. Treating depressive mixed States in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(8):e23.
- Dunner D, Fleiss J, Fieve R. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:905-8.
- Ghaemi S, Ostacher M, El-Mallakh R, Borrelli D, Baldassano C, Kelley M, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)

- randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):372-80.
- Goodwin F, Jamison K. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2007. 2nd Edition. Oxford University Press. London.
- Khouzam H, Singh F. Bipolar disorder: historic perspective, current pharmacologic treatment options and review of quetiapine. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006;6(2):131-44.
- Marneros A. Handbuch der unipolaren und bipolaren. 1999 Erkrankungen. Thieme, Stuttgart.
- Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 2001;62:39-44.
- Merikangas K, Akiskal H, Angst J, Greenberg P, Hirschfeld R, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
- Nierenberg A, Ostacher M, Calabrese J, Ketter T, Marangell L, Miklowitz D, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):210-6.
- Perris, C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1966;194(Suppl):1-89.
- Pichot P. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 1995;10:1-10.
- Sedler M. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry* 1983;140(9):1127-33.
- Shepherd M. Kraepelin and modern psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:189-95.

Epidemiología del trastorno bipolar II

Ruby C. Castilla-Puentes

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo, grave, episódico y generalmente de curso crónico. Aunque la epidemiología del “espectro bipolar” ocupa un lugar preponderante en el estudio de las enfermedades psiquiátricas (LOPEZ-IBOR 1990), muchos de los datos que actualmente conocemos del TB-II se han extrapolado de los estudios del “espectro bipolar” El curso complejo del TB-II dificulta su reconocimiento, haciendo difícil su identificación precoz, su diagnóstico y su tratamiento adecuado (KESSLER *et al.* 1994). Sin embargo, es preciso ser cautos en la generalización e interpretación de los datos, considerando que parámetros como el diseño metodológico, la medida de frecuencia utilizada (por ejemplo incidencia vs prevalencia), el tiempo de seguimiento y los criterios de diagnóstico aplicados, pueden modificar los resultados.

En el presente capítulo revisaremos la información epidemiológica del TB-II. En un principio, definiremos los códigos y características diagnósticas, revisaremos datos de frecuencias,

comorbilidad psiquiátrica y curso de la enfermedad, estableciendo diferencias con la depresión unipolar y, finalmente, revisaremos los factores de riesgo, especialmente los datos relacionados con el riesgo suicida.

Haremos énfasis en las diferencias metodológicas de los diversos estudios, los sistemas de nomenclatura usados, los instrumentos aplicados y los criterios usados en el diagnóstico.

A menos que se indique lo contrario, los datos de porcentajes corresponden a prevalencias; la palabra “niños” incluye también a los adolescentes y “espectro bipolar o TB” incluye a los pacientes con TB-I, TB-II, ciclotimia, ciclos rápidos y presentaciones mixtas.

DEFINICIONES, CÓDIGOS Y CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

Con base en las guías internacionales de diagnóstico (GHAEMI *et al.* 2008) y teniendo en cuenta los parámetros del Manual Estadístico y de Diagnóstico IV -DSM-IV (APA, 1994), los pacientes con T-II exhiben episodios depresivos mayores recidivantes, que alternan con fases de hipomanía de al menos 4 días de duración. Por definición, el TB tipo II no presenta episodios de manía ni fases mixtas.

El concepto de hipomanía hace referencia a un estado afectivo caracterizado por una elevación patológica del humor de intensidad leve a moderada, aumento en la energía y la actividad física que se acompaña de optimismo fuera de lo habitual. Durante un episodio de hipomanía rara vez se encuentran síntomas psicóticos, generalmente se conserva el juicio y la introspección (*insight*) y no se produce deterioro en el rendimiento social y laboral.

El requisito del DSM-IV de al menos 4-días de duración de los síntomas de hipomanía para realizar el diagnóstico de TB-II es tema de controversia, y algunos investigadores han sugerido que

el criterio debe reducirse a 1-3 días de duración (WICKI y ANGST 1991; AKISKAL *et al.* 1995). El problema diagnóstico se complica aún más con la aparición del Trastorno Bipolar-III que corresponde a un episodio de hipomanía desencadenada por un tratamiento farmacológico (AKISKAL y PINTO 1999) el cual es relegado a una categoría secundaria en el DSM-IV (CASSANO *et al.* 1992). Al parecer, TB-III representa una categoría genética menos penetrante en su expresión comparada con el TB-II (AKISKAL *et al.* 2003).

Siguiendo los criterios de la clasificación internacional de enfermedades -ICD-10- (WHO, 2007) el código diagnóstico para el TB-II es el F31.8 (296.89): episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos.

La característica esencial del TB-II es su curso clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores (Criterio A), acompañados por al menos un episodio hipomaniaco (Criterio B). Los episodios hipomaniacos se deben diferenciar de los días de eutimia que pueden seguir a la remisión de un episodio depresivo mayor. La presencia de un episodio maniaco o mixto impide que se realice el diagnóstico de trastorno bipolar II (Criterio C). Los episodios de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (por ejemplo, debido a los efectos de un medicamento, drogas, o a exposición a tóxicos) o los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica no se consideran válidos para establecer el diagnóstico de TB-II. Además, los episodios no deben explicarse mejor por la presencia de trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado (Criterio D). Los síntomas deben provocar un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (Criterio E).

En algunos casos los episodios hipomaniacos no causan deterioro por sí mismos. En su lugar, el deterioro puede ser consecuencia de los episodios depresivos mayores o de un patrón crónico de episodios afectivos impredecibles y de una actividad interpersonal

o laboral con fluctuaciones. El poder permanecer “concentrado durante demasiado tiempo” en una o varias actividades es un síntoma característico de hipomanía hallado en las entrevistas estructuradas por clínicos experimentados (BENAZZI 2003).

Los instrumentos diagnósticos como la escala de Young Manía Rating Scale (YOUNG *et al.* 1978), el Mood Disorder Questionnaire (HIRSCHFELD *et al.* 2000) y las entrevistas estructuradas diseñadas para evaluar trastornos mentales (CASSANO *et al.* 1999) han demostrado validez en el diagnóstico y son utilizadas ampliamente en el estudio del TB.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las dificultades en el reconocimiento de los episodios hipomaniacos en el TB-II pueden alterar las cifras de prevalencia que oscilan entre 1-5% (BERCK y DODD 2005). Por lo general, la enfermedad comienza en la adolescencia tardía o durante los primeros años de la edad adulta (HIRSCHFELD *et al.* 2000).

Usando los criterios diagnósticos del DSM-IV y la International Diagnostic Interview (CIDI), en una muestra de 9.282 habitantes en Estados Unidos, se han encontrado cifras de prevalencia del TB-II entre 0.8-1.1% (KESSLER *et al.* 1994).

TABLA 1
Prevalencias (para toda la vida y en los últimos 12 meses)
del Trastorno Bipolar I y II (KESSLER *et al.* 1994).

Prevalencia Promedio (SD)	Bipolar I	Bipolar II	T. Bipolar*
Para toda la vida	1.0 (13.2)	1.1 (10.6)	4.4 (23.4)
En los últimos 12 meses	0.6 (9.2)	0.8 (9.9)	2.8 (18.9)

* Espectro bipolar

Utilizando los mismos criterios MEDINA-MORA *et al.* (2005) en un estudio de trastornos emocionales en población urbana mexicana (Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, ENEP) con una muestra de más de 2.500 habitantes, observaron una prevalencia combinada de 1.9% para TB-I y TB-II.

En un trabajo multicéntrico realizado en servicios de emergencia de 5 hospitales generales en México, Colombia, Chile, Argentina y Brasil (CASTILLA *et al.* 2009) usando los criterios diagnósticos del DSM-IV y como entrevista estructurada el Mood Disorder Questionnaire, con una muestra de 1.505 pacientes, se encontró una prevalencia para TB de 5.2%, cifra que es menor que las halladas en estudios similares en Estados Unidos -7%- (BOUDREAU *et al.* 2006), correspondiendo el 1.0% para TB-I y 4.5% TB-II.

Por otra parte, con base en la revisión retrospectiva de historias clínicas de 368 pacientes (54.2% mujeres, edad media 44.3 años), seguidos durante 10 años en 37 clínicas de España, el estudio EPIDEP mostró que la edad media de diagnóstico de TB fue 38.6 años, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 6.5 años. En esta población, el 71.3% recibió el diagnóstico de TB-I y el 28.7% con TB-II (VIETA *et al.* 2009).

A pesar de las diferencias metodológicas, los estudios en 25 países europeos que evaluaron cerca de 20.000 individuos, revelaron cifras relativamente homogéneas con una prevalencia anual de aproximadamente 1% (PINI *et al.* 2005). Estos estudios describen al TB-II como una enfermedad episódica que, por lo general, surge en los primeros años de la edad adulta, en promedio entre los 20 y 30 años, sin diferencias sustanciales de edad y sexo. Sin embargo, se notó que en Hungría e Islandia, la prevalencia de TB-II y de enfermedad bipolar atípica a lo largo de la vida era superior que la de TB-I, en tanto que en Italia e Irlanda se encontró mayor frecuencia de TB-I. En cuanto al género se observó que la prevalencia de TB-II es un poco más alta en mujeres a excepción de Bélgica en donde fue mayor en hombres.

Los datos del estudio alemán Early Developmental Stages of Psychopathology Study (EDSP), utilizando criterios del DSM-IV, muestran una incidencia acumulada de hipomanía de 2.3% entre los 14 y 24 años, la cual se aumenta a 4.7% al cabo de 5 años de seguimiento (WITTCHEN *et al.* 2000). La edad de inicio de la hipomanía en esta cohorte fue de 14.8 años, pero el 40% de los pacientes presentaron su primer episodio entre los 18 y los 24 años.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA

La comorbilidad en el TB-II parece ser la regla y no la excepción en el TB-II. Tabla 2

En relación con los trastornos de ansiedad, los pacientes con TB-II muestran mayor frecuencia de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y fobias específicas, de tal forma que se asocia con un riesgo 10 veces más elevado de trastorno de pánico y con crisis de angustia recurrentes en comparación con pacientes sin trastorno de pánico. En la cohorte alemana del EDSP se observó un elevado índice de comorbilidad desde las primeras etapas del TB, especialmente con abuso de sustancias, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo compulsivo (WITTCHEN *et al.* 2000).

Tabla 2
Comorbilidad en pacientes con Trastorno bipolar tipo II

Patología comórbida	Por cada 100-000
Trastornos de Ansiedad (McELROY <i>et al.</i> 2001)	45
Abuso de Alcohol (CHENGAPPA <i>et al.</i> 2002)	11.1
Dependencia al Alcohol (VIETA <i>et al.</i> 2009)	27.8
Trastorno Obsesivo-Compulsivo (PERUGI <i>et al.</i> 1997)	13.6
Trastorno de personalidad limítrofe (BENAZZI 2000)	12
Trastornos de personalidad no especificado (PINI <i>et al.</i> 2005)	33
Abuso o dependencia de sustancias (FEINMAN y DUNNER 1996)	38.5

CURSO CLÍNICO

El TB- II generalmente se inicia en la adolescencia tardía, con una edad media de inicio a los 18 años, aunque puede presentarse a edades más tempranas. Con frecuencia es diagnosticado erróneamente como depresión unipolar, trastornos del ajuste, o trastorno de personalidad límite (YOUNG *et al.* 1978). Regularmente, el trastorno comienza con oscilaciones en el ánimo, las cuales van aumentando progresivamente en intensidad y frecuencia hasta alcanzar el umbral patológico (ANGST 1998). En la investigación de la Asociación Maniaco-Depresiva Americana (DMDA) se encontró que el 59% de los pacientes había presentado sus primeros síntomas durante la niñez, y que el inicio temprano del trastorno se asocia con mayor severidad de la enfermedad, que impacta dramáticamente en la esfera social de los jóvenes (LISH *et al.* 1994).

BARBARA GELLER *et al.* (2001) en su famoso trabajo de seguimiento por 10 años de niños con depresión observaron que años más tarde el 33.3% de los pacientes inicialmente diagnosticados como deprimidos cumplían los criterios para TB-I y el 15.3% para TB-II. En general los niños con TB presentan alta comorbilidad de disfunción académica, social y familiar (LEWINSOHN *et al.* 1995). Los datos del estudio de CASTILLA-PUENTES *et al.* (2008) con la cohorte más grande de niños bipolares reportada hasta la fecha (8.128 niños) apoyan la afirmación anterior y muestran que los niños con múltiples episodios (más de 4 al año), presentan alta comorbilidad médica y psiquiátrica, un riesgo mayor de ser hospitalizado y, obviamente, de recibir múltiples tratamientos farmacológicos. Se calcula que la demora entre la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad y la realización del diagnóstico de bipolaridad puede ser de mayor de 10 años, lo que limita el tratamiento adecuado y predispone a los pacientes a presentar un curso errático de la enfermedad y un aumento de la comorbilidad (HIRSCHFELD *et al.* 2003).

La cronicidad del TB-II ha sido observada en varios estudios de seguimiento. El seguimiento de 86 pacientes por un periodo de 13 años, demostró que los pacientes permanecían sintomáticos por más de la mitad del tiempo de seguimiento (53.9% de las semanas) pero la mayor parte del tiempo, 50.3%, exhibían síntomas depresivos; el 2.3% presentaba ciclos rápidos o sintomatología mixta, en tanto que los síntomas de hipomanía se observaron solamente en el 1.3% de las semanas de seguimiento (JUDD *et al.* 2003).

Si la enfermedad bipolar no es diagnosticada y tratada adecuadamente, el pronóstico empeora (tanto para depresión unipolar, TB-I y TB-II), con incremento en la comorbilidad, la disfunción familiar y social, los problemas laborales e interpersonales, y los casos de divorcios y separaciones (CORYELL *et al.* 1985).

Respecto a la historia natural de la enfermedad se ha observado que en el transcurso de los 5 años siguientes a un primer episodio de hipomanía, el 20.7% de los pacientes presenta un nuevo evento de hipomanía o manía; y el riesgo de presentar un nuevo episodio depresivo es del 26.7% (CASSANO *et al.* 1999).

DEPRESIÓN UNIPOLAR VS. DEPRESIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR II

Algunas características clínicas parecen marcar las diferencias entre los dos trastornos afectivos. La presencia de hipersomnias, hiperfagia, fatiga y “demasiada sensibilidad al rechazo” son características clínicas más frecuentes en el TB-II que en la depresión unipolar. Se supone que más del 72% de depresiones atípicas corresponden a un TB-II y que la presencia de hipersomnias confiere la más alta especificidad para establecer el diagnóstico (especificidad=0.81). Los estudios de polisomnografía, en los pacientes bipolares tipo II comparados con los depresivos unipolares, muestran mayor frecuencia de hipersomnias, mayor

latencia de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) y mayor duración de la fase No-REM.

Aunque la mayor parte de los estudios reportan predominio de la depresión unipolar en el género femenino, otros investigadores no han observado diferencias de género. El inicio de los síntomas suele ser más temprano en el TB- II y se correlaciona con un curso más severo, una pobre respuesta al tratamiento y un peor pronóstico. En estudios de seguimiento se ha observado que 5-15% de los pacientes con trastorno bipolar tipo II presentan un episodio maníaco en los siguientes 5 años.

En consultas psiquiátricas ambulatorias se han reportado prevalencia de TB-II hasta del 43.3%, con una relación de 1:1 con la depresión unipolar. Sin embargo, en clínicas especializadas en trastornos afectivos, se halló que 1 de cada 3 pacientes diagnosticados originalmente como depresivos unipolares, correspondían al espectro bipolar, y que las cifras de bipolaridad se incrementan con los años de seguimiento de los pacientes.

En una cohorte de 250 pacientes con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (French EPIDEP study) se examinaron los pacientes que posteriormente recibieron un diagnóstico de trastorno bipolar II encontrándose que las cifras originales del 22%, se aumentaron al 40% con el transcurso del tiempo de seguimiento.

GHAEMI *et al.* (2000) reportaron que el 60% de una muestra de pacientes psiquiátricos pertenecían al espectro bipolar y que el diagnóstico clínico fue cambiado en el 56% de los pacientes diagnosticados como unipolares, cuando fueron evaluados por un psiquiatra entrenado en el diagnóstico clínico.

Entre el 10.7% y 27.4% de pacientes con depresiones recurrentes, que inicialmente se diagnostican como unipolares, desarrollan posteriormente un cuadro de hipomanía o manía (FERRIER *et al.* 2001).

FACTORES DE RIESGO

Se consideran como factores predictores de bipolaridad al inicio temprano de los episodios depresivos, la aparición abrupta de los episodios, la historia familiar de bipolaridad, la presencia de rasgo de personalidad “hipertímica,” el antecedente de depresión postparto o de manía o hipomanía inducida por antidepresivos y la escasa respuesta al tratamiento con fármacos antidepresivos.

En un estudio de seguimiento de 210 pacientes bipolares se observó que los ciclos rápidos son más frecuentes en pacientes con TB-II que en pacientes bipolares tipo I, pero en otro estudio con 345 cicladores rápidos la prevalencia fue similar. En ambos estudios los ciclos rápidos se presentaron con más frecuencia en mujeres y mostraron asociación con el uso de antidepresivos, el abuso de sustancias y la presencia de convulsiones o alteración de la función tiroidea.

La mortalidad asociada al TB es alta debida al alto riesgo de suicidio. Se calcula que el 15-25% de los pacientes bipolares no tratados o que no reciben un tratamiento adecuado realizan intentos suicidas (GOLDRING y FIEVE 1984; VESTEENGAARD y AAGAARD 1991; BOURGEOIS *et al.* 1997). En pacientes con TB-II se ha observado ideación y conductas suicidas en el 24% (RIHMER y PESTALITY 1999), intentos suicidas en el 19% (BULIK *et al.* 1990), y suicidios en el 10-15% de los casos (YOUNG *et al.* 1978).

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003;73:65-74.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. Switching from unipolar_ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.

- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:517-34, vii.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-51.
- Benazzi F. Borderline personality disorder and bipolar II disorder in private practice depressed outpatients. *Compr Psychiatry* 2000;41:106-10
- Benazzi F. Diagnosis of bipolar II disorder: a comparison of structured versus semistructured interviews. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(6 SU):985-91.
- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11-21.
- Boudreaux ED, Cagande C, Kilgannon H, Clark S, Camargo CA. Bipolar disorder screening among adult patients in an urban emergency department setting. *J Clin Psychiatry* 2006;8:348-51.
- Bourgeois ML, Hantouche E, Akiskal HS. The EPIMAN and EPIDEP French studies of bipolarity: preliminary results. *J Bipolar Disord* 1997;1:13-19.
- Bulik CM, Carpenter LL, Kupfer DJ, et al. Features associated with suicide attempts in recurrent major depression. *J Affect Disord* 1990;18:29-37.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992;26:127-40.
- Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Disord* 1999;54:319-28.
- Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Disord* 1999;54:319-28.
- Castilla-Puentes RC, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijo de Mello M, Peña N, Sánchez-Russi CA. A multicenter study of bipolar disorder among emergency department patients in Latin-American countries. *Bipolar Disord*. Submitted Oct/09.
- Castilla-Puentes, R. Multiple episodes in children and adolescents with bipolar disorder: Comorbidity, hospitalization, and treatment (data from a

- cohort of 8,129 patients of a national managed care database) *Int J Psychiatry Med* 2008;38(1):61-70.
- Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000;2(3Pt1):191-5.
- Coryell W, Endicott J, Andreasen N, Keller M. Bipolar I, bipolar II, and nonbipolar major depression among the relatives of affectively ill probands. *Am J Psychiatry* 1985;142:817-21.
- 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.
- Ferrier IN, MacMillan IC, Young AH. The search for the wandering thymostat: a review of some developments in bipolar disorder research. *Br J Psychiatry* 2001;41(Suppl):pp 103-6.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:125-7.
- Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, et al. ISBD Diagnostic Guidelines Task Force. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord*. 2008;10(1, pt 2):117-28.
- Goldring N, Fieve RR. Attempted suicide in manic-depressive disorder. *Am J Psychother* 1984;38:373-83.
- Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-5.
- Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-5.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-63.
- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-94.
- López-Ibor JJ Jr. The spectrum of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl.):62-64.
- McElroy SL, Altshuler LL, 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;158:420-26.
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C, et al. (2005) Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 2005;35:1-11.
- Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive- compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997;46:15-23.
- Rihmer Z, Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psych Clin North Am* 1999;22:667-73.
- Vestergaard P, Aagaard J: Five-year mortality in lithium-treated manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1991;21(1):33-8.
- Vieta E, Montes J, González A, Mjadas S, Diez T, León I. PO-693-TB Estudio EPIDEP: epidemiología del trastorno bipolar en la población española. <http://www.psiquimadrid2009.org/posters?posters=TB> Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of Bipolar Disorders in European Countries. *Eur Neuropsychopharmacology* 2005 Aug; 15(4):425-34.
- Wicki W, Angst J. The Zurich Study: X. Hypomania in a 28- to 30-year-old cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:339-48.
- Wittchen HU, Kessler RC, Pfister H, Lie M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(Suppl 4):14-23.

World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version for 2007* (ICD 10). <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.

Neurobiología del trastorno bipolar II

Jorge Téllez-Vargas, MD

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar tipo II (TB-II) es una entidad frecuente en la práctica médica. Se calcula una prevalencia en la vida del 1% (PINI *et al.* 2005) pero cuando se emplean criterios de hipomanía más laxos alcanza una prevalencia del 5.5%, correspondiendo el 2.8% a los episodios de hipomanía breve (ANGST *et al.* 1998).

A pesar de que el TB-II es el fenotipo más frecuente en las familias con trastorno bipolar (HADJIPAVLOU *et al.* 2004), el 30-60% de los casos son diagnosticados como trastorno depresivo mayor (ANGST *et al.* 2006), calculándose que el verdadero diagnóstico ocurre 10 años después (GHAEMI *et al.* 2002).

El TB-II permanece estable durante la vida y solo 5-7% de los pacientes presentan episodios de manía (JOYCE *et al.* 2004) pero el estudio de la cohorte de ZÚRICH llevado a cabo por ANGST *et al.* (2005) mostró que al cabo de 20 años de seguimiento, cerca del 50% de los pacientes diagnosticados como trastorno bipolar II cumplían los criterios del TB-I. Este hecho pone en duda la

estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar, máxime si se tiene en cuenta que los pacientes estudiados recibían tratamiento farmacológico.

La dificultad en diagnosticar en forma temprana el trastorno bipolar (TB), especialmente el tipo II y el hecho que autores como JUDD *et al.* (2003) consideren que el TB-I y el TB-II conforman un fenotipo clínico que pertenece al mismo espectro, podría explicar el escaso número de trabajos encaminados a dilucidar los aspectos biológicos de la enfermedad bipolar que comparan pacientes de los dos grupos bipolares.

La gran mayoría de los estudios que intentan dilucidar la patofisiología del TB no diferencian entre los distintos tipos del trastorno y con frecuencia los resultados obtenidos son fruto de la observación de pacientes con TB-I.

En el presente capítulo revisaremos los hallazgos más frecuentes sobre la neurobiología del TB, y haremos énfasis en los escasos trabajos realizados con pacientes con trastorno bipolar tipo II.

HALLAZGOS NEUROBIOLÓGICOS

Son múltiples las alteraciones neurobiológicas encontradas en pacientes bipolares por los diferentes investigadores, pero como lo comentamos anteriormente, la mayoría de ellos son realizados en pacientes con TB-I.

A continuación incluiremos un resumen de las diferentes alteraciones observadas en pacientes con trastorno bipolar (KATO 2008):

1. *Corteza del cíngulo anterior (Area 24 de Brodmann)*. Se ha observado reducción en la densidad y número de la glía, disminución de la densidad neuronal en las capas III,V,VI;

disminución del número de neuronas no piramidales en la capa II; reducción del tamaño neuronal en la capa V, aumento de la densidad neuronal en la capa VI y disminución de las concentraciones de la proteína calbindin en las neuronas de la capa II.

2. *Corteza Prefrontal*

- Área 9 de Brodmann: Disminución de la densidad neuronal y la glía en la capa III, reducción del tamaño neuronal en capas V y VI, disminución de la densidad y número de oligodendrocitos en la capa VI.
- Área 10 de Brodmann: Menor número de neuronas con proteína calbindin (+)
- Corteza órbita-frontal: Disminución del tamaño neuronal en la capa I.

3. *Otras cortezas cerebrales*

- Corteza entorrinal: Anormalidades en la citoarquitectura pero no se observan placas amiloides.
- Corteza temporal: Reducción del número de células gliales.
- Hipocampo: Disminución del número de neuronas no piramidales en el área CA2.

4. *Estructuras subcorticales*

- Tálamo: Disminución del número de neuronas.
- Núcleo paraventricular del hipotálamo: reducción del número de neuronas y presencia de gliosis.
- Ganglios basales: Disminución del volumen en putamen, tálamo, núcleo accumbens e hipotálamo.

5. Sistema monoaminérgico

- Rafé dorsal: Disminución del número de neuronas en el núcleo ventrolateral.
- Locus ceruleus: Aumento del número de células.

ASPECTOS GENÉTICOS

La etiología y la fisiopatología del trastorno bipolar (TB) permanece aún sin dilucidar pero los estudios de familias con varios miembros afectados, de gemelos o de adopción sugieren que en su etiología influyen tanto factores genéticos como ambientales. La concordancia entre gemelos monocigotos varía entre 61-75% y en los familiares de primer grado el riesgo de enfermar fluctúa entre 1.5-15.5% (CARDNO *et al.* 1999), datos que revelan que el TB posee alta heredabilidad, donde los genes comprometidos confieren vulnerabilidad pero deben interactuar con los factores ambientales para su expresión.

Los investigadores se plantean si el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II y la ciclotimia, entidades clínicas que pertenecen al espectro bipolar, son expresiones de una misma heredabilidad genética. EDVARSEN *et al.* (2008) observaron mayor concordancia en los gemelos monocigotos respecto a los dicigotos en cuanto al diagnóstico y a la combinación de los tres diagnósticos, existencia de concordancia cruzada entre los tres cuadros clínicos y heredabilidad para el TB-I de 0.73, para el TB-I + TB-II de 0.77 y de 0.71 para el TB-I+TB-II + ciclotimia. Los resultados permiten inferir que los tres cuadros clínicos constituyen una entidad con alta heredabilidad.

Entre los factores ambientales que interactúan con la vulnerabilidad genética sobresalen los eventos traumáticos de la infancia. El trauma en la infancia se asocia con la expresión clínica del TB y parece interactuar con los factores de susceptibilidad

genética alterando la expresión clínica de la enfermedad en términos de menor edad de aparición del trastorno, mayor frecuencia de comportamiento suicida, y peor funcionamiento entre los episodios afectivos, como consecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo o la transmisión intergeneracional de las experiencias traumáticas (ETAIN *et al.* 2008).

Son varios los genes que se relacionan con la patofisiología del trastorno bipolar. Tabla 1

Los resultados de los estudios recientes del GWA (genome-wide association) no han confirmado la relación de los genes candidatos con el trastorno bipolar. La falla en detectar un factor de riesgo robusto puede ser debida a la falta de homogeneidad, al bajo nivel de riesgo relativo de cada gen o a la presencia de múltiples y raras mutaciones (KATO 2008).

Varios subtipos clínicos del trastorno bipolar han mostrado evidencias de corresponder a un tipo familiar; tales como la presencia de psicosis, el trastorno bipolar II, la comorbilidad con trastornos de pánico y de ansiedad, el comienzo precoz de la enfermedad, la declinación cognoscitiva, los ciclos rápidos, y la comorbilidad con trastorno de déficit atencional e hiperactividad. Por su parte, los endofenotipos estudiados incluyen respuesta favorable al litio, presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca y potenciales evocados P300 (SILVA 2006).

Tres estudios demostraron agregación familiar del trastorno bipolar II (GERSHON *et al.* 1982; ANDREASEN *et al.* 1988; HEUN y MAIER 1993). Asimismo se encontró que un subgrupo de 15 familias, de 58 evaluadas que contenían a lo menos a dos bipolares II, se ligaba significativamente al cromosoma 18q21-22 (SCHULZE *et al.* 2003).

Tabla 1
Genes relacionados con la patofisiología del trastorno bipolar

Factores de crecimiento	BDBF: Brain-derived neurotrophic factor Nrg1: Neuroregulin 1 Fgf12: Fibroblast grow factor 12
Neurotransmisores y señales	Gria1: Glutamate receptor, inotropic AMPA-1 Grik1: Glutamate receptor, inotropic kainate-1 Grm3: Glutamate receptor, metabotropic 3 Grm1: Glutamate receptor, metabotropic 1 Htr2a: Serotonin receptor 2a Nos1: Nitric Oxide synthase 1 neuronal Oprm1: Opioid receptor mu 1 Syn3: Synapsin IIIa Kcnk1: Potassium channel, subfamily K, member 1 Kcnd2: Potassium voltage-gate channel, Shal-related family, member 2 Ryr3: Ryanodine receptor 3 Prkce: Protein kinase C, epsilon Disc1: Disrupted in schizizophrenia
Reloj circadiano y transcripción de factores	Arntl: Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like Rorb: RAR-related orphan receptor beta Rora: RAR-related orphan receptor alpha Rxrg: RAR-related orphan receptor beta Klf12: Kruppel-like factor 12 Nr3c1: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member1
Metabolismo, proliferación y apoptosis	A2bp1: Ataxin-2-binding protein 1 Atxn1: Ataxin 1 Aldh1a1: Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1 Acacb: Acetyl-coenzyme A carboxilase beta Gsk3b: Glycogen synthase kinasa 3 beta DapK1: Death-associated protein kibase 1 Cacna1a: Calcium channel, voltage dependent P/Q type, apha Ndufs2: NADH dehydrogenase (ubiqui) Fe-S protein 2, 49kDa
Conectividad y adhesión celular	MBp: Myelin basic protein Qki: Quaking homologo, KH domain RNA binding Olig2: Oligodendrocyte lineage transcription factor 2 Pcdh7: Protocadherin 7 Cd44: CD44 antigen Nav 2: Neuron navigator 2 Ank2: Ankyrin 2, brain Nrcam: Neural cell adhesion molecule

Fuente: Le-Niculescu *et al.* 2009

ENDOFENOTIPOS

Como se ha comentado anteriormente, el trastorno bipolar posee una amplia gama de manifestaciones clínicas que hacen difícil precisar su diagnóstico en forma precoz, pero al observar la evolución de los síntomas se han advertido diferencias significativas entre los TB-I y II. MANTERE *et al.* (2008) observaron que los pacientes bipolares II permanecen más tiempo sintomáticos o enfermos (47.5% vs 37.7% $p=0.02$) y mayor tiempo deprimidos (58.0% vs 41.7% $p=0.003$) comparados con los pacientes con TB-I. Esta observación permite inferir que la misma evolución del trastorno bipolar II podría ser considerada como un fenotipo clínico.

Un endofenotipo es una característica clínica o neurobiológica íntimamente asociada a un gen. El fenotipo debe ser heredado y estar asociado con la enfermedad en la población en riesgo; ser independiente del estado clínico, es decir, debe estar presente durante las crisis como en los periodos asintomáticos; debe observarse en familiares, donde el endofenotipo y la enfermedad deben ser co-segregados y debe ser observado en los familiares sanos en proporción igual a la encontrada en la población general (GOTTESMAN y GOULD 2003).

El estudio de los endofenotipos facilita los estudios de ligamiento (linkage), identifica a los individuos en riesgo de desarrollar el trastorno, incrementa la efectividad del diagnóstico precoz y la intervención temprana y permite mejorar las investigaciones clínicas (GOTTESMAN y GOULD 2003).

Respecto al trastorno bipolar se consideran varios endofenotipos candidatos: los que se refieren a las funciones cognitivas (denominados por el grupo de Vieta como endofenocognitivos) y los relacionados con las alteraciones cerebrales estructurales o funcionales (HASLER *et al.* 2006; BALANZA-MARTÍNEZ *et al.* 2008).

Como endofenotipos cognoscitivos candidatos se consideran: el déficit de atención, el déficit en el aprendizaje y la memoria verbales, el déficit cognoscitivo posterior a la depleción del triptófano, la inestabilidad de los ritmos circadianos y las alteraciones en la modulación de la motivación y la recompensa.

En el grupo de endofenotipos relacionados con alteraciones estructurales cerebrales se incluyen la disminución del volumen del cíngulo anterior y las anomalías precoces en la sustancia blanca.

SAVITZ y RAMESAR (2006) postulan que el temperamento, especialmente el ciclotímico, puede ser considerado como un endofenotipo, si se tiene en cuenta su relación con el trastorno bipolar. Al tener en cuenta las características que debe cumplir un endofenotipo, el temperamento las posee casi todas: es heredado, se asocia con el trastorno bipolar pero es independiente del estado clínico, está presente en proporciones iguales en familiares no afectados y en la población general pero no presenta cosegregación familiar. Tabla 2

Tabla 2
Relación de los tipos de temperamento con el trastorno bipolar

Temperamento	Depresión %	Manía %	Combinación %
Depresivo	64.2	8.3	27.5
Hipertímico	35.6	23.3	41.1
Irritable	45.5	24.4	30.1
Ciclotímico	35.5	11.7	53.0

Fuente; Savitz y Ramesar, 2006

ESTUDIOS CON NEUROIMÁGENES

La mayoría de los estudios con neuroimágenes no diferencian entre el TB-I y el bipolar tipo II. Además, las dimensiones de “severidad”

y “duración” de los síntomas es clínicamente útil, pero no permite identificar marcadores biológicos (CHANG *et al.* 2004) y, por último, los bipolares tipo II presentan episodios depresivos frecuentes y prolongados y episodios de ciclado rápido que no solamente dificultan el diagnóstico del trastorno, (JUDD *et al.* 2003) sino que ocasionan un amplio espectro sintomatológico que impide obtener muestras homogéneas, en cuanto a la sintomatología se refiere.

En adultos bipolares se ha encontrado reducción de la densidad de la sustancia gris en el giro orbito lateral derecho e izquierdo y en el giro frontal inferior derecho, así como reducción de la sustancia blanca en la corona radiada y en el lóbulo temporal izquierdo (STANFIELD *et al.* 2009). Los autores observaron también que la presencia de alucinaciones en estos pacientes se asocia con disminución de la sustancia gris en el giro temporal medial izquierdo. Con la edad, la disminución de la sustancia gris es más intensa en el giro frontal inferior derecho en los pacientes bipolares comparados con el grupo control. En los pacientes bipolares con alucinaciones se encontró disminución de la sustancia gris en el giro temporal medial izquierdo, hallazgo que los autores ya habían observado en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones y síntomas positivos. En resumen, las alteraciones en la corteza prefrontal ventral están involucradas en la etiopatogenia del trastorno bipolar en tanto que las alucinaciones están íntimamente asociadas con anomalías en el lóbulo temporal, anomalías que son compartidas por la esquizofrenia.

Aun cuando la impulsividad es más frecuente en los pacientes bipolares I, constituye un síntoma primordial en los pacientes con TB-II, donde se asocia con incremento en la conducta suicida. La impulsividad es el resultado de la falla de los mecanismos cerebrales inhibitorios y ha sido estudiada mediante las pruebas de Go/No-go. WELANDER-VATN *et al.* (2009) al comparar 27 pacientes bipolares tipo II (19 mujeres) con 28 controles sanos, apareados por edad, sexo, años de educación y coeficiente intelectual no encontraron diferencias significativas en la prueba Go/No-go ni en la activación

cerebral especialmente en la corteza dorsal del cíngulo anterior, área que en estudios previos ha mostrado estar comprometida con la aparición de la conducta impulsiva en los pacientes bipolares tipo I.

ROBINSON *et al.* (2009) observaron que 15 pacientes bipolares eutímicos comparados con sujetos sanos mostraron hiperactividad en el giro prefrontal derecho e hipoactividad en las áreas de procesamiento visual, diferencias que fueron significativas con el grupo control. Durante la prueba de estímulo novedoso se observó hipoactividad en las regiones temporal medial e hiperactividad en el cíngulo anterior en los pacientes bipolares, comparados con los controles, hallazgos que sugieren que la alteración de los circuitos fronto-temporales sería el sustrato biológico de las dificultades en la memoria que se observan en los pacientes bipolares, compromiso que se mantiene durante los períodos de eutimia.

Estudios en niños bipolares

Los estudios en niños bipolares, aunque escasos permiten evaluar en forma temprana las alteraciones cerebrales funcionales, incluso antes de ser modificadas por la acción de los psicofármacos. CHANG *et al.* (2004) compararon 12 niños bipolares con antecedente de un padre bipolar con 10 niños sanos aparejados por edad y coeficiente intelectual. En los niños bipolares se observó que al realizar la prueba de memoria de trabajo visoespacial se activan intensamente la corteza del cíngulo anterior en forma bilateral, el putamen y el tálamo izquierdos, la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF DL) y el giro frontal inferior derecho, en tanto que en los controles la activación mayor se hace en el vermis cerebeloso. En la prueba de observación de imágenes que estimulan emociones negativas se observó que los bipolares activan la CPF DL bilateralmente, el giro frontal inferior y la ínsula derecha y los sujetos controles el giro del cíngulo posterior derecho.

En la prueba con imágenes que estimulan emociones positivas se activaron el tálamo y el núcleo caudado bilateralmente y el giro frontal superior-medial izquierdo en los niños bipolares y no se observaron áreas de notoria activación en los cerebros de los niños del grupo control. Los autores concluyen que los hallazgos sugieren la existencia de anomalías en la regulación de los circuitos prefrontal/subcortical, que también se han observado en los adultos bipolares. Es obvio suponer, que se requieren estudios con muestras más grandes, para obtener resultados concluyentes.

El mismo grupo había observado en un estudio anterior con resonancia espectroscópica menores niveles de N-acetil aspartato en la CPFDL de los niños bipolares comparados con el grupo control, hallazgo que es similar al observado en adultos con trastorno bipolar y que permite inferir que niños y adultos bipolares comparten la misma patofisiología (CHANG *et al.* 2004).

DELBELLO *et al.* (2006) al realizar una revisión sistemática de los trabajos con neuroimágenes publicados en las revistas cuyos artículos son revisados por pares, hallaron que la mayoría de los investigadores han reportado anomalías estructurales, neuroquímicas y neurofuncionales en la corteza prefrontal y medial temporal y en las estructuras límbicas subcorticales (núcleo estriado, amígdala y posiblemente hipocampo), alteraciones que también están presentes en los niños y adolescentes bipolares, y podrían predisponer a una mayor reactividad emocional y alteraciones en la regulación del humor, rasgos que son característicos de la bipolaridad.

BARNEA-GORALY *et al.* (2009) en un estudio con DTI (diffusion tensor imaging) en 21 adolescentes con TB con antecedente de trastorno bipolar por lo menos en un progenitor, comparados con un grupo control, encontraron alteraciones funcionales en el fornix, el giro del cíngulo posterior, el cuerpo caloso y en las fibras que se extienden desde el fornix hasta el tálamo y en forma bilateral

en la corona radiada parietal, estructuras y regiones que están involucradas en la regulación emocional, comportamental y cognoscitiva.

PAPEL DE LAS COMPLEXINAS

Las complexinas juegan un papel importante en la transmisión sináptica al prevenir la liberación prematura de los neurotransmisores desde el terminal presináptico. Después de la aparición de la onda de actividad eléctrica se produce la liberación masiva de neurotransmisores pero algunas vesículas sinápticas permaneces sin liberar el neurotransmisor. Las complexinas se encargan de la producción de los pequeños sucesos espontáneos que siguen a la onda eléctrica y permiten la liberación ordenada del neurotransmisor. Sin esta acción coordinadora, la liberación del neurotransmisor ocurriría en forma descontrolada, produciendo la reaparición de la actividad eléctrica, inhibiendo el crecimiento sináptico e interfiriendo con los procesos de señalización celular (HUNTWORK y LITTLETON, 2007).

Las complexinas se ligan al complejo trimérico SNARE conformado por la sinaptobrevina, una proteína de la vesícula de los neurotransmisores, y la syntaxina y la SNAP-25, dos proteínas plasmáticas de membrana. La unión a estas proteínas estabiliza y frena las vesículas para que puedan liberar el neurotransmisor en forma rápida y sincronizada, como respuesta al potencial de acción y al incremento concomitante de los niveles intrasinápticos de calcio (ROSE 2008).

Las complexinas I y II conforman una familia de proteínas citosólicas que compiten con la proteína chaperona alfa-SNAP (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor-attachment protein) por la unión a la sinaptobrevina, a las proteínas de membrana SNAP-25 y a la syntaxina de las vesículas que contienen los neurotransmisores, conformando de esta manera el complejo SNARE (Yi *et al.* 2006;

BROSE 2008). La complexina I es un marcador de la inhibición axo-somática de la sinapsis, en tanto que la complexina II está relacionada con los procesos de excitación a nivel axo-dendrítico y axo-espinoso (YI *et al.* 2006).

Las complexinas son expresadas por las neuronas excitadoras e inhibitoras del hipocampo y se ha encontrado disminución de su concentración en el hipocampo de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (EASTWOOD y HARRISON 2000).

La alteración en la acción de las complexinas se relaciona con la etiología y patogenia de diversas enfermedades como esquizofrenia, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, encefalopatía de Wernicke y síndrome alcohólico fetal, entidades en las cuales se ha observado alteración en la biodisponibilidad de neurotransmisores a nivel sináptico (BROSE 2008).

Se ha observado que los niveles de las complexinas se elevan en el hipocampo y la corteza cerebral como respuesta al trauma craneoencefálico ocasionando un incremento del estrés oxidativo, lo que sugiere que el trauma altera las funciones reguladoras de las complexinas (YI *et al.* 2006). En ratones *knock-out* se observó que el déficit de las complexinas altera el funcionamiento social pero no el cognoscitivo del animal que se muestra ansioso y temeroso ante los estímulos nuevos, con fallas en la comunicación intragrupal y en la manifestación de la agresividad ante un ratón intruso (DREW *et al.* 2007).

Si se regula la actividad de las complexinas se podría promover el crecimiento sináptico, permitiendo volver a producir actividad eléctrica en áreas del cerebro afectadas por enfermedades neurológicas o comprometidas con los trastornos mentales.

PAPEL DE LAS NEURONAS ESTABILIZADORES DEL HUMOR

En el trastorno bipolar los intervalos entre los episodios afectivos se reducen en la medida en que progresa la enfermedad y el paciente desarrolla vulnerabilidad al estrés. El litio deja de ser efectivo cuando el paciente manifiesta episodios de ciclado rápido. Estas características del curso de la enfermedad bipolar han sido explicadas por la presencia de fenómenos como el kindling y la sensibilización neuronal, pero también podría ser explicada por la pérdida progresiva de neuronas o la disfunción de las neuronas responsables de la estabilidad del afecto.

El TB se asocia con la vulnerabilidad de las neuronas al estrés y puede acompañarse de pérdida neuronal, la cual se ha observado en diferentes áreas cerebrales, como la corteza del cíngulo anterior, la corteza prefrontal, el área CA2 del hipocampo, el núcleo paraventricular del hipotálamo y el núcleo subventricular del rafe dorsal.

Algunos autores sugieren la existencia de “neuronas estabilizadoras del humor” que serían responsables de mantener estable el componente afectivo de la conducta humana. Las neuronas gabaérgicas parecen cumplir este cometido. Se ha descrito reducción del número de neuronas gabaérgicas en el cerebro de pacientes bipolares y alteración de la respuesta al estrés del retículo endoplasmático que origina, a su vez, alteraciones en la diferenciación de las neuronas gabaérgicas (KATO 2008). Figura 1

A la disminución del número de interneuronas Gaba, en áreas tan específicas como la región CA2 del hipocampo, se agrega una menor concentración de la enzima GAD67, un marcador gabaérgico, reducción que se asocia con disminución de los niveles de los factores de transcripción esenciales para la diferenciación de las interneuronas Gaba como el LHX2 y el PAX5 (BENES *et al.* 2007). Estos hallazgos permiten concluir que las alteraciones en

la diferenciación de las interneuronas Gaba están involucradas en la patofisiología de la enfermedad bipolar.

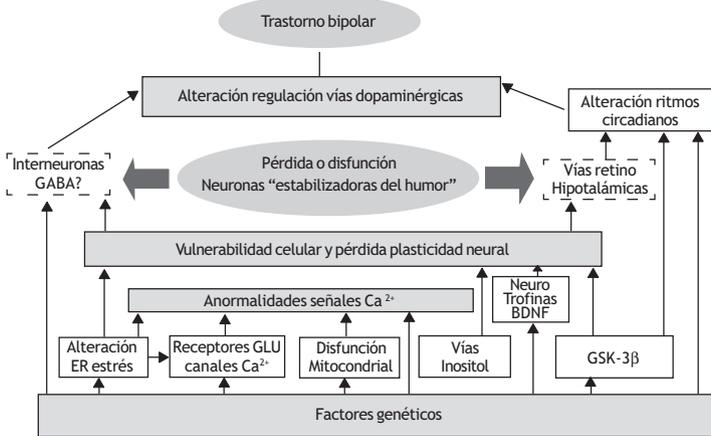


FIGURA 1
Patofisiología del trastorno bipolar. Modificado de Kato, 2008

Otro grupo de neuronas que pueden desempeñar el rol de moduladoras del afecto son las neuronas responsables de la regulación de los ritmos circadianos. Varios hechos parecen respaldar esta hipótesis: la vía retino-hipotalámica regula los ritmos comportamentales asociados con los factores ambientales de luz-oscuridad, en los pacientes bipolares se observan alteraciones de la melatonina en respuesta a la luz y pérdida neuronal acompañada de gliosis en el hipotálamo (KATO 2008).

El TB es una enfermedad genéticamente no homogénea y varios factores genéticos pueden contribuir al deterioro de los sistemas neurales, como el sistema de las interneuronas GABA o las neuronas encargadas de mantener los ritmos circadianos. El siguiente paso en la investigación de la neurobiología del trastorno bipolar es ir más allá de las hipótesis de neurotransmisores y señales

intracelulares para identificar los sistemas neurales responsables de la estabilidad afectiva, cuya alteración origina los síntomas afectivos del espectro bipolar.

REFERENCIAS

- Andreasen NC, Rice J, Endicott J, et al. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;44:461-9.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84(2-3):149-57. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50(2-3):143-51.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Silverstein B, Eich D, Rössler W. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Feb;256(1):44-54.
- Balanza-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Tabares-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 Oct;32(8):1426-38.
- Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based special statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009 Aug;66(3):238-44.
- Bernes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10164-69.
- Brose N. Altered complexin expression in psychiatric and neurological disorders: cause or consequence? *Mol Cells* 2008 Feb;25(1):7-19.
- Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: The Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(1-2):162-8.
- Chang, Aldeman NE, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N-Acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003 Jun;53(11):1059-65.

- Chang K, Aldeman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Aug;61(8):781-92.
- Del Bello MP, Adler CM, Strakowski SM. The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006 Apr;11(4):298-311.
- Drew CJ, Kyd RJ, Morton AJ. Complexin 1 knockout mice exhibit marked deficits in social behaviours but appear to be cognitively normal. *Hum Mol Genet* 2007 Oct;16(19):2288-305.
- Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry* 2000 Jul;5(4):425-32.
- Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *J Affect Disord* 2008 Mar;106(3):229-40.
- Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008 Dec;10(8):867-76.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(10):1157-67.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressants use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002 Mar;47(2):125-34.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003 Apr;160(4):636-45.
- Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Bipolar II disorder: An overview of recent developments. *Can J Psychiatry* 2004 Dec;49(12):802-12.
- Heun R, Maier W. Bipolar II disorders in six first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1993;34:274-6.
- Huntwork S, Littleton JT. A complexin fusion clamp regulates spontaneous neurotransmitter release and synaptic growth. *Nat Neurosci* 2007 Oct;10(10):1235-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):19-32.

- Joyce PR, Luty SE, McKenzie JM, Mulder RT, McIntosh VV, et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples. *Aust N Z J Psychiatry* 2004 Jun;38(6):433-8.
- Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of “mood-stabilizing neurons”? *Trends Neurosci* 2008 Oct;31(10):495-503.
- Le-Niculescu H, Patel SD, Bhat M, Kuczynski R, Faraone SV, et al. Convergent Functional Genomics of Genome-Wide Association Data for Bipolar Disorder: Comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms. *Am J Genet* 2009;150B:155-81.
- Mantere O, Suominen K, Valtonen HM, Arvilommi P, Leppämäki S, et al. Differences in outcome of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008 May;10(3):413-25.
- Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, Wittchen HU. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Aug;15(4):425-34.
- Robinson JL, Bearden CE, Monkul ES, Tordesillas-Gutiérrez D, Velligan DI, Frangou S, Glahn DC. Fronto-temporal dysregulation in remitted bipolar patients: an fMRI delayed-non-match-to sample (DNMS) study. *Bipolar Disord* 2009 Jun;11(4):351-60.
- Savitz JB, Ramesar RS. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar Disord* 2006 Aug;8(4):322-37.
- Schulze TG, Chen YS, Badner JA, et al. Additional, physically ordered markers increase linkage signal for bipolar disorder on chromosome 18q22. *Biol Psychiatry* 2003;53(3):239-43.
- Silva H. *Genética del trastorno bipolar*. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (editores). 2006. Mediterráneo. Santiago de Chile.
- Stanfield AC, Moorhead TW, Job DE, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, et al. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009 Mar;11(2):135-44.
- Welander-Want AS, Jensen J, Lycke C, Agartz I, Server A, et al. No altered dorsal anterior cingulate activation in bipolar II disorder patients during a Go/No-go task: a fMRI study. *Bipolar Disord* 2009;11:270-9.
- Yi JH, Hoover R, McIntosh TK, Hazell AS. Early, transient increase in complexin I and complexin II in the cerebral cortex following traumatic brain injury is attenuated by N-acetylcysteine. *J Neurotrauma* 2006 Jan;23(1):86-96.

Aspectos clínicos del trastorno bipolar II

Jorge Téllez-Vargas, MD

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica e intermitente que si bien se caracteriza por variaciones en el estado de ánimo que conforman síndromes depresivos, maníacos o hipomaníacos, en la evolución clínica son más frecuentes y prolongados los episodios depresivos y los estados mixtos (POST 2005).

La división de las psicosis fásicas en formas unipolares (maníacas o depresivas) y bipolares propuesta por LEONHARD fue aceptada por la mayoría de los psiquiatras y puso particular atención sobre los aspectos clínicos del ahora denominado trastorno bipolar I, por lo cual muchos cuadros clínicos en los cuales predominaba la depresión no fueron considerados como formas del trastorno bipolar y fueron erróneamente diagnosticados como depresiones unipolares (CORREA y SILVA 2006).

DUNNER *et al.* (1976) identificaron un grupo de pacientes caracterizados por presentar episodios depresivos frecuentes que alternaban con ocasionales fases de exacerbación moderada del

estado de ánimo (hipomanías), que no requerían hospitalización, cuadro clínico al cual denominaron trastorno bipolar II.

Un año después, AKISKAL *et al.* (1977) observaron en un grupo de pacientes con fases depresivas recurrentes la presencia del temperamento ciclotímico, con inicio precoz de los síntomas afectivos, mayor grado de inestabilidad emocional y alto riesgo de viraje de la fase anímica (44%) con el uso de antidepresivos.

La variabilidad clínica de los episodios depresivos no permite que sean diagnosticados en forma adecuada si se toman en cuenta los criterios diagnósticos y categoriales de las clasificaciones actuales.

Estudios europeos en adultos estiman prevalencias para el TB-II de un 3-6% a partir de modificaciones en los criterios diagnósticos requeridos por el DSM-IV, lo cual ha ampliado la posibilidad de realizar el diagnóstico de TB-II, al reducir los 4 días requeridos de hipomanía (VIETA y SUPPES 2008). Utilizando estos nuevos criterios en un estudio prospectivo a 20 años realizado en Zurich con una cohorte de adultos jóvenes con síntomas afectivos, se encontró que un 10.9% de los pacientes clasificados dentro de la categoría del espectro bipolar blando codificaron para TB-II, 9.4% para “TB menor” (distimia, depresión menor o depresión episódica recurrente mas síndrome hipomaniaco) y 3.3% para la hipomanía pura (ANGST *et al.* 2003).

La prevalencia del TB-II tanto en adultos como en la población infantil, no es clara debido a que generalmente los síntomas son diagnosticados como reacciones de ajuste, trastornos de personalidad del grupo B y episodios depresivos mayores (HANTOUCHE *et al.* 1998; BERK y DODD 2005), porque la evaluación clínica se focaliza en la sintomatología depresiva y poco se indaga acerca de episodios hipomaniacos previos. En la mayoría de los casos, ni el paciente ni la familia los recuerdan, porque con frecuencia son ego-sintónicos, a pesar de generar sutiles alteraciones en el funcionamiento del paciente.

JUDD *et al.* (2002) pusieron de manifiesto un hecho primordial: los bipolares permanecen sintomáticos más de la mitad de su vida, específicamente viven dentro de las sombras de la depresión. Además, entre el 30-50% de los pacientes diagnosticados como unipolares con el paso de los años son catalogados como bipolares (AKISKAL *et al.* 1983; CASSANO *et al.* 1992; GHAEMI *et al.* 2000).

Ante estos hechos, investigadores clínicos como ANGST y CASSANO (2005) proponen un modelo dimensional donde se tiene en cuenta la aparición precoz y la duración de los episodios clínicos, su mayor frecuencia en mujeres, la historia familiar de depresiones y su tendencia a desarrollar un TB, razón por la cual el clínico debe diagnosticarlos en forma adecuada e indagar por la presencia de síntomas hipomaniacos precoces que conforman el TB-II cuya prevalencia es similar a la depresión mayor. De acuerdo con los autores, cada nuevo episodio depresivo aumenta el riesgo de manía, riesgo que permanece constante a lo largo de la vida.

La noción de espectro bipolar ha sido desarrollada por AKISKAL y PINTO (1999) y es objeto de controversia, siempre y cuando el TB sea considerado como la alternancia de episodios depresivos y maniacos, pero a medida que se ha avanzado en el estudio psicopatológico del trastorno se han involucrado otras expresiones de la enfermedad como los estados mixtos, los episodios de ciclado rápido, el viraje a manía producido por los antidepresivos y el temperamento ciclotímico, manifestaciones clínicas que conforman el espectro bipolar.

AKISKAL y PINTO (1999) proponen la existencia de un espectro bipolar, en el cual se incluyen las diferentes manifestaciones clínicas de la bipolaridad como dimensión, en el cual incluyen los siguientes subtipos del TB (Tabla 1):

- *Bipolar 1*: Presentan manía franca, a menudo tienen un comienzo explosivo con síntomas psicóticos. En otras oportunidades el inicio es una mezcla de depresión y manía,

se trata de la manía disfórica, una forma clínica de los estados mixtos bipolares.

- *Bipolar I½*: Caracterizado por depresión con hipomanía intensa. No es fácil determinar en donde termina la hipomanía y comienza la manía, pero se acepta que la manía es francamente perturbadora y que la hipomanía se acompaña de irritabilidad y disfunción familiar y social.
- *Bipolar II*: Se caracteriza por alternancia de episodios depresivos moderados o severos con episodios hipomaniacos de al menos 4 días de duración, que difieren del estado habitual del paciente. El curso clínico puede incluir mayor frecuencia y duración de los episodios depresivos, menor duración de las fases hipomaniacas y presencia de comportamientos suicidas.
- *Bipolar II½*: Corresponde a la llamada depresión ciclotímica, en donde las crisis de hipomanía duran menos de cuatro días. Los estudios recientes señalan que este cuadro clínico es el más frecuente y que debido a la intensidad de la ciclotimia con frecuencia es diagnosticado como un trastorno límite de la personalidad.
- *Bipolar III*: Hipomanía asociada al uso de antidepresivos. Se trata de los célebres cuadros de viraje (*switching*) observados con el uso de antidepresivos, especialmente con tricíclicos y duales. Los pacientes tienen historia de distimia y familiar de bipolaridad. De acuerdo con SILVA (2006) estas manifestaciones clínicas pueden ser consideradas como variantes fenotípicas dentro del espectro bipolar y representan formas menos penetrantes de un genotipo bipolar II.
- *Bipolar III½*: La bipolaridad es desenmascarada por el abuso de sustancias psicoactivas y formaría parte de los llamados diagnósticos duales: coexistencia de un TB con un trastorno relacionado con el uso de alcohol o de sustancias psicoactivas.

- *Bipolar IV*: Comprende la depresión hipertímica, en ella los individuos con un temperamento hipertímico presentan episodios depresivos tardíos.
- *Bipolar V*: Incluye las depresiones atípicas y estacionales, sin estados hipomaniacos plenamente identificados.
- *Bipolar VI*: Corresponde a cuadros clínicos polimorfos y episódicos conformados por síntomas obsesivo-compulsivos, irritabilidad y comportamiento suicida en ausencia de claros síntomas afectivos.

Tabla 1
El espectro bipolar (Akiskal y Pinto 1999)

Tipo 1	Alternan depresión y manía
Tipo 1½	Depresión e hipomanía permanentes
Tipo 2	Alternan depresión e hipomanía
Tipo 2½	Depresión más ciclotimia
Tipo 3	Hipomanía desencadenada por antidepresivos
Tipo 3½	Hipomanía o manía con abuso de sustancias
Tipo 4	Depresión y temperamento hipertímico
Tipo 5	Depresiones atípicas o estacionales sin hipomanía
Tipo 6	Síntomas obsesivos, irritabilidad periódica e intentos de suicidio

Recientemente AKISKAL *et al.* (2006) al evaluar 490 pacientes diagnosticados como episodio depresivo mayor de acuerdo con los criterios del DSM-IV y clasificarlos en los diferentes componentes del espectro bipolar (TAB I, TAB II, TAB III, TAB IV) encontraron diferencias significativas en cada uno de los grupos en cuanto a características clínicas, curso de la depresión, patrón familiar y respuesta farmacológica que confirman la heterogeneidad del espectro y la mayor frecuencia del fenotipo TB-II.

EDAD DE APARICIÓN

La edad media del inicio del trastorno son los 18 años, más temprano que el trastorno depresivo mayor y más tardío que el TB-I, pero puede iniciarse en la adolescencia o en la pubertad.

En los estudios longitudinales del grupo de Pittsburgh, un 20% los niños y adolescentes con TB-NOS viraron a TB-II (AXELSON *et al.* 2006). El diagnóstico de TB-NOS se hizo porque la mayoría de los pacientes no cumplían con el criterio de los 4 días para ser diagnosticados como un TAB-II, hecho que coincide con los estudios en adultos de ANGST quien postula que los episodios cortos, 1-3 días de duración, son tan importantes clínicamente como el criterio de cuatro días de duración del DSM-IV (ANGST *et al.* 2003). En adolescentes se observa que episodios cortos de hipomanía, de un día de duración, son diagnosticados como ciclado rápido y constituyen una característica típica del TB. Estos hallazgos son congruentes con las recomendaciones dadas por otros grupos de investigación que consideran inadecuada la duración mínima de 4 días del DSM-IV para un episodio de hipomanía (CASSANO *et al.* 1992; MANNING *et al.* 1997; AKISKAL *et al.* 2000; BENAZZI 2001).

En un seguimiento a 10 años a una cohorte de niños que presentaron un trastorno depresivo mayor en la etapa prepuberal se observó que en la edad adulta uno de cada tres sujetos cumplía criterios para TB-I, uno de cada siete los cumplía para TB-II y ambos grupos presentaban un alto grado de deterioro funcional y de comorbilidad (GELLER *et al.* 2001).

La aparición a edad temprana se asocia con mayor gravedad de los síntomas, un peor pronóstico y menor respuesta al tratamiento (SUPPES *et al.* 2000).

La incidencia del TB-II es mayor en los estudios a largo plazo. El estudio EPIDEP, que corresponde a un estudio multicéntrico de una cohorte de 250 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo

mayor, en quienes se indagó por hipomanía, mostró una incidencia del 22% al inicio del seguimiento, cifra que alcanzó el 40% al concluir el estudio (HANTOUCHE *et al.* 1998). Los autores consideran que el resultado es debido a la desregulación del temperamento ciclotímico al cual consideran como marcador clínico del TB-II y a la dificultad que tiene el clínico para identificar los síntomas de bipolaridad en el momento de realizar el diagnóstico inicial.

CUADRO CLÍNICO

De acuerdo con la propuesta de AKISKAL y PINTO (1999) el trastorno bipolar tipo II (TB-II) se caracteriza por la alternancia de episodios depresivos moderados o severos con episodios hipomaniacos de al menos 4 días de duración, que difieren del estado habitual del paciente.

Esta definición coincide con los criterios diagnósticos del DSM-IV (APA, 1994) que considera que la característica esencial del trastorno bipolar tipo II, es el curso clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores (criterio A) acompañados por lo menos de un episodio hipomaniaco (Criterio B). Los episodios hipomaniacos no se deben confundir con los días de eutimia que pueden seguir a la remisión de un episodio depresivo mayor. Tabla 2

Tabla 2
Criterios diagnósticos del DSM-IV para el trastorno bipolar II

- A. Presencia o antecedentes de uno o más episodios depresivos mayores.
- B. Presencia o antecedentes de al menos un episodio hipomaniaco.
- C. Ausencia de antecedentes de episodios maniacos o mixtos.
- D. Los episodios afectivos de los criterios A y B no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo y no se superponen a esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, delirante o psicótico no especificado.
- E. Los síntomas producen perturbación significativa o deterioro de las actividades sociales, laborales o de otras aéreas funcionales importantes.

Episodios depresivos

El TB-II se presenta frecuentemente como episodios de depresión subumbral a lo largo de la vida, por lo cual los episodios de hipomanía pueden ser apreciados como fluctuaciones normales del afecto o como un comportamiento errático, dando lugar a un alto índice de diagnósticos inadecuados, tales como depresión recurrente u otros trastornos no afectivos (VIETA y SUPPES 2008; VIETA 2008).

Se ha descrito la presencia de rasgos atípicos de la depresión como hipersomnias, hiperfagia, fatiga intensa e hipersensibilidad al rechazo, especialmente en mujeres (BENAZZI 1999). PERUGI y colaboradores (1998) encontraron rasgos de depresión atípica en el 72% de las depresiones de los pacientes bipolares *soft*, que clínicamente corresponden a un TB-II.

Episodios de hipomanía e hiperactividad

Los episodios de hipomanía ocasionan un mejor funcionamiento psicosocial y académico, por lo cual los pacientes tienden a rechazar el tratamiento y los episodios pueden pasar desapercibidos tanto para el paciente como para los familiares.

A nivel fenomenológico, aún cuando la hipomanía se presenta con euforia, se ha observado su presencia en algunos adultos con síntomas no eufóricos como hiperactividad, agitación, afecto irritable y disfórico, o alternando o mezclada con síntomas depresivos, que son percibidos por el paciente como integrantes de su cuadro depresivo, sintomatología que puede ser diagnosticada como un episodio mixto -hipomanía mixta- (DISLAVER *et al.* 2005).

Con respecto a la hiperactividad, definida como el incremento de actividad dirigida a un objetivo específico, algunos autores la

consideran como un elemento clave de la hipomanía, incluso en ausencia de un cambio evidente del estado de ánimo (ANGST *et al.*, 2003). Este grupo de investigadores observó en un estudio prospectivo que los adultos con hiperactividad sin cambios en el estado de ánimo no difieren significativamente de aquellos con cambios en el estado de ánimo (euforia/irritabilidad). Este hecho sugiere que el comportamiento hiperactivo debería ser incluido como uno de los criterios principales en el diagnóstico de hipomanía, aun cuando generaría serias dificultades al intentar diferenciarlo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) que es frecuente en niños y adolescentes bipolares.

Irritabilidad

Aunque el estado de ánimo elevado se considera el síntoma prototípico de la hipomanía, la alteración afectiva predominante puede ser la irritabilidad que suele alternar con la euforia.

HANTOUCHE *et al.* (2003) identificaron en una muestra de 427 pacientes del estudio EPIDEP que los pacientes correspondientes al grupo de TB-II dos factores de hipomanía, uno eufórico y otro irritable, factores que permiten diferenciar el trastorno bipolar de la depresión monopolar

Impulsividad

Está relacionada con deficiencias en los mecanismos responsables de la atención y las respuestas inhibitorias y con alteraciones en la memoria reciente. Los antecedentes de historia de episodios afectivos frecuentes, abuso de sustancias e intentos de suicidio predicen respuestas impulsivas más frecuentes e intensas y un desempeño inferior en pruebas neuropsicológicas como el Immediate Memory Task (IMT), el Single Key Impulsivity Paradigm (SKIP) y el Continuous Performance Test (SWANN *et al.* 2009).

SWANN *et al.* (2007) observaron que la impulsividad cuando se asocia con los episodios depresivos incrementa los intentos de suicidio y el abuso de sustancias. Los autores consideran que la impulsividad asociada con los episodios afectivos conforma el cuadro clínico denominado “depresión excitada” por KRAEPELIN, que corresponde a un estado mixto donde la excitabilidad y la hiperactividad son prominentes, cuadro clínico que correspondería a la depresión mixta descrita por Akiskal (SWANN *et al.* 2008).

La impulsividad es un rasgo frecuente de la hipomanía pero cabría preguntarse si puede ser considerada como un rasgo del trastorno bipolar II. BENAZZI (2007) encontró rasgos de impulsividad en el 41.1% de un grupo de 136 pacientes ambulatorios con diagnóstico de TB-II. Los rasgos impulsivos fueron más frecuentes en hombres, estaban relacionados con cambios bruscos en el estado de ánimo, mayor presencia de episodios hipomaniacos previos y mayor frecuencia de actividades con riesgo excesivo (estado de impulsividad).

La impulsividad se incrementa a medida que el paciente presenta nuevos episodios clínicos, está relacionada con mayor frecuencia con la conducta suicida y puede desencadenar recaídas clínicas y episodios mixtos.

En resumen, la impulsividad es un síntoma que forma parte del trastorno bipolar, que es más intensa en los episodios de manía, pero puede observarse aún en los estados de eutimia (NAJT *et al.* 2007).

Conducta suicida

El comportamiento suicida es frecuente en los pacientes con TB-II y constituye la complicación más frecuente del trastorno bipolar. Se calcula que 30-50% de los pacientes bipolares intentan el suicidio durante su vida, cifra que es superior a las observadas en cualquier otro trastorno mental (SANCHEZ-GISTAU *et al.* 2009).

HAWTON *et al.* (2005) en un trabajo de revisión sistemática identificaron los siguientes factores asociados al intento de suicidio: edad temprana de aparición del trastorno bipolar, depresión en el primer episodio, historia familiar de suicidio, abuso de sustancias, comorbilidad en el eje II, historia de estados mixtos o ciclado rápido y comorbilidad con trastornos de ansiedad. Desafortunadamente son pocos los trabajos de investigación que incluyen el análisis multivariado para diferenciar los factores independientes de riesgo de otros factores asociados al comportamiento suicida.

AZORIN *et al.* (2010) encontraron que los intentos de suicidio, en los 493 pacientes franceses del estudio EPIDEP, fueron más frecuentes en los pacientes con trastorno bipolar II, temperamento irritable o ciclotímico, historia familiar de trastornos afectivos o intentos de suicidio y comorbilidad con bulimia o abuso de sustancias. Además, identificaron como variables independientes asociadas con la conducta suicida durante la vida al mayor número de episodios depresivos previos, las hospitalizaciones múltiples, el temperamento ciclotímico y la menor edad de inicio del trastorno afectivo.

NEVES *et al.* (2009) al estudiar 18 pacientes con trastorno bipolar indagaron en ellos si la polaridad del primer episodio afectivo se comportaba como un marcador de la conducta suicida. Los resultados mostraron que si el primer episodio afectivo era de índole depresiva estaba asociado con mayor número de intentos de suicidio y mayor frecuencia de diagnóstico de trastorno bipolar II ($p=0.010$), pero si el primer episodio era de tipo maniaco o hipomaniaco estaba relacionado con un mayor número de intentos violentos de suicidio.

NOVIK *et al.* (2010) en una revisión de la literatura y metáanálisis de 24 trabajos publicados sobre el comportamiento suicida, calcularon que el 32.4% de los pacientes con TB-II presentan una historia vida de intentos de suicidio y el 19.8% prospectivamente realizaron intentos de suicidio pero en 15 de los trabajos revisados

no se encontró diferencia significativa entre los pacientes con TB-II y TB-I (OR=1.21, 95% CI: 0.98-1.48, $p=0.07$).

No se puede olvidar, que cuando la impulsividad se asocia con la desesperanza de los episodios depresivos se transforma en un prominente factor de riesgo para el suicidio. Además, los rasgos de depresión atípica están relacionados frecuentemente con intentos de suicidio (SANCHEZ-GISTAU *et al.* 2009).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El concebir al TB como un trastorno afectivo en donde alternan episodios de depresión y manía hace suponer que el criterio principal para el diagnóstico de TB es la presencia de manía (TB-I) o de hipomanía (TB-II), sin tener en cuenta que generalmente la depresión aparece primero y como lo afirman AKISKAL *et al.* (1983) la aparición del primer episodio de manía o hipomanía es tardío y lo hace, en promedio, 6.4 años después de la eclosión del primer episodio depresivo.

El considerar que la presencia o antecedente de un episodio hipomaniaco es primordial en el diagnóstico del trastorno bipolar tipo II, retarda el diagnóstico clínico y el tratamiento precoz y adecuado.

En el estudio *NIMH Collaborative Study in Depression*, se encontró que el 12.5% de los pacientes con depresión recurrente presentaron manía o hipomanía, siendo más frecuente la hipomanía (8.6%). Los episodios se caracterizaron por aparición temprana de los síntomas depresivos, historia de abuso de sustancias, interrupción de la vida académica, historia de conducta antisocial, curso errático de la evolución clínica con intervalos cada vez más cortos entre los períodos de crisis e intensa labilidad emocional en el período intercrítico. La alta frecuencia de presentación de este rasgo (86%) permite identificar a la

hipomanía como un predictor específico de bipolaridad (RICE *et al.* 1989).

Para el DSM-IV (APA, 1994) la presencia de un episodio maníaco o mixto descarta el diagnóstico de trastorno bipolar II (Criterio C).

Como se comentó anteriormente, son frecuentes los estados mixtos en los primeros episodios del TB y sus manifestaciones leves suelen ser consideradas como rasgos del comportamiento (irritabilidad y hostilidad) y no son tenidas en cuenta en el diagnóstico de bipolaridad (ANGST y CASSANO 2005), lo cual retrasa el diagnóstico de TB-II.

En un estudio retrospectivo con 718 pacientes con enfermedad bipolar, McKINNON *et al.* (2003) encontraron que el viraje a la manía es frecuente (44%) y está relacionado con la aparición temprana del episodio depresivo, comorbilidad con ansiedad o abuso de sustancias, intentos de suicidio e historia de manías producidas por los antidepresivos.

Cuando la hipomanía es desencadenada por los antidepresivos (*switching*) de acuerdo con los criterios del DSM-IV y del CIE-10 no puede ser considerada como parte del TB II y debe ser clasificado como un trastorno bipolar no especificado.

Este criterio parece estar en contraposición con lo observado en la clínica. AKISKAL y colaboradores (2003) al evaluar 493 pacientes diagnosticados con episodio depresivo mayor, 144 de ellos (29.2%) llenaron los criterios para el TB-II y 52 probandos (10.5%) habían presentado hipomanía desencadenada por el tratamiento con antidepresivos.

En depresión unipolar, los antidepresivos producen una tasa de viraje de 4.9% a hipomanía y de 1.0% a manía, para un total del 5.9%, que es mayor que la observada con placebo (BENZAZZI 1997). El mismo autor, observó que en depresión bipolar, el viraje es de un 17.3% a hipomanía y de un 25% a manía, con un total del 42.3%, en tanto que con placebo se produce viraje en un 4.2%. BOTTLENDER *et al.*

(2001) encontraron cifras menores, 15% a hipomanía y 10% a manía, pero es necesario tener en cuenta que los dos estudios difieren metodológicamente en el tiempo de observación.

PEET (1994) encontró tasas de viraje 7 a 15 veces más altas en depresivos bipolares I y II que en depresivos unipolares, en tanto que para BENAZZI (1997), el riesgo de viraje en bipolares tipo II es tres veces mayor que en los unipolares.

Estos resultados permiten inferir que los pacientes bipolares que debutaron con una hipo/manía, tienen mayor facilidad para virar comparado con los pacientes que no han desarrollado una hipo/manía o fase mixta y que sólo han presentado fases depresivas y, por ende, hasta ese momento son considerados como depresiones unipolares.

La polémica se sitúa en si estos pacientes pertenecen al trastorno bipolar II o si como lo sugiere el DSM-IV deben ser catalogados como un trastorno bipolar no especificado y, en este último caso, es preciso esperar a que se presente un nuevo episodio hipomaniaco para poder diagnosticarlo como un TB-II e iniciar su tratamiento o, por el contrario, se deben iniciar los estabilizadores del ánimo como coadyuvantes del tratamiento antidepressivo.

Para obviar las divergencias, AKISKAL *et al.* (1983) recomiendan tener en cuenta una serie de factores que pueden predecir la existencia de bipolaridad: inicio precoz del episodio depresivo (generalmente en mujeres menores de 25 años), episodio depresivo con inhibición psicomotriz e hipersomnía, historia familiar de TB, antecedente de depresión posparto y antecedente de hipomanía al ser tratados con antidepressivos.

Como corolario de las anteriores observaciones, se puede concluir en primer lugar, que la bipolaridad se inicia antes que aparezca el cuadro de manía o de hipomanía y en segundo lugar,

que es necesario indagar por estos síntomas en todo cuadro depresivo.

CORREA y SILVA (2006) consideran que el diagnóstico de un TB-II es el resultado del estudio sistemático de la psicopatología del cuadro clínico, de una detallada historia clínica, de la entrevista a los familiares, de la evaluación de los antecedentes familiares de trastornos del ánimo o de suicidio y de la observación prospectiva del enfermo en controles médicos y mediante la realización de cartas diarias del estado anímico.

CURSO CLÍNICO

El trastorno bipolar II, como entidad que forma parte del espectro bipolar, es un trastorno recurrente que tiende a la cronicidad. Los datos obtenidos en estudios con adultos confirman la gran morbilidad depresiva y el mayor riesgo de recurrencia del TB-II (AXELSON *et al.* 2006; GOLDSTEIN *et al.* 2005, RIZZO *et al.* 2007; GOLDSTEIN *et al.* 2008).

HIRSCHELD *et al.* (2003) calculan que entre la aparición de los primeros síntomas depresivos y la realización del diagnóstico de TB-II transcurren entre 10 y 23 años, durante los cuales al paciente se le prescriben antidepressivos que pueden empeorar la sintomatología bipolar.

Con el paso del tiempo se suele observar mayor frecuencia y duración de los episodios depresivos, menor duración de las fases hipomaniacas, menor duración de los episodios de eutimia y mayor frecuencia de comportamientos suicidas.

El término “bipolar blando” se refiere a un cuadro clínico menos severo de la enfermedad, pero es necesario tener en cuenta que el trastorno bipolar es una enfermedad de gran severidad, con altos índices de comorbilidad, episodios de ciclado rápido y comportamiento suicida, lo que conlleva a una alta morbilidad y

mortalidad, por lo cual debe ser diagnosticado en forma precoz y tratado adecuadamente (VIETA y SUPPES 2008).

PERUGI y colaboradores (1998) en un seguimiento durante 13 años a una cohorte de pacientes con TB-II, observaron que el 53.9% permanecieron sintomáticos, siendo más frecuentes los síntomas depresivos que los hipomaniacos en una relación de 39:1. La presencia crónica de la constelación depresiva ocasiona dificultades en las relaciones interpersonales y familiares, mayor riesgo de comportamiento suicida, mal uso del tiempo libre y serias dificultades laborales.

Durante muchos años se pensó que los cuadros clínicos del TB-I y del TB-II permanecían estables en el tiempo pero el estudio de la cohorte de Zúrich llevado a cabo por ANGST *et al.* (2005) mostró que al cabo de 20 años de seguimiento, cerca del 50% de los pacientes diagnosticados como trastorno bipolar II cumplían los criterios del TB-I. Este hecho pone en duda la estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar, máxime si se tiene en cuenta que los pacientes estudiados recibían tratamiento farmacológico.

Síntomas residuales

Los síntomas residuales son aquellos que permanecen después de la crisis, sin que su intensidad sea suficiente para ser considerados como un objetivo terapéutico pero su presencia limita la calidad de vida del paciente, predice nuevas recaídas, están relacionados con una menor duración de los períodos intercríticos y originan deterioro socioeconómico y psicosocial.

Los síntomas más frecuentes son la irritabilidad, los cambios cognoscitivos, y los niveles menores de hipomanía y depresión, que pueden confundirse con los estados mixtos bipolares y, erróneamente ser diagnosticados como bipolares tipo I.

Los síntomas que se presentan en las fases de eutimia pueden ser el resultado de las alteraciones cognoscitivas, especialmente a nivel de la atención, la memoria de trabajo y la memoria declarativa verbal. No se ha podido comprobar que sean el resultado de un abordaje terapéutico inadecuado o insuficiente y, más bien, pueden corresponder a la interacción de los síntomas subclínicos con la desadaptación social que la bipolaridad produce en los pacientes.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA HIPOMANÍA

La hipomanía, de acuerdo con el DSM-IV (APA, 1994) es un síndrome conformado por afecto irritable o elevado (euforia) y al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si el afecto es irritable solamente): aumento de la autoestima o grandiosidad (no delirante), disminución de la necesidad de dormir, distractibilidad, lenguaje verborreico, fuga de ideas, hiperactividad, agitación psicomotora e involucración excesiva en actividades placenteras con alto potencial para producir consecuencias graves. Los cambios en el comportamiento no deben ser severos y no deben ocasionar alteraciones en el desempeño social o laboral o requerir hospitalización. Tabla 3

La descripción fenomenológica de la hipomanía está claramente mejor definida en adultos que en la población pediátrica.

Un episodio hipomaniaco se define como un periodo durante el cual el paciente exhibe un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable que dura al menos 4 días y llena los criterios diagnósticos del DSM-IV.

Si bien la elevación anímica puede tener una cualidad contagiosa para el observador externo, quienes conocen bien al enfermo consideran la elevación del ánimo como excesiva.

Tabla 3
Criterios del DSM-IV para episodio hipomaniaco (APA 1994)

- A. Afecto anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable presente por lo menos por 4 días, el cual es claramente diferenciable del afecto usual no depresivo.
- B. Los mismos criterios B para un episodio maniaco.
- C. El episodio está asociado con un cambio inequívoco en el funcionamiento, el cual no es característico del paciente en su estado asintomático.
- D. El cambio del afecto y funcionamiento es claramente observable por otros.
- E. El episodio no es de suficiente severidad para causar disfunción a nivel social u ocupacional, para necesitar hospitalización, y no se aprecia sintomatología psicótica.
- F. Los síntomas no son debidos al efecto psicológico de una sustancia (drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) o a una condición médica general.

La hipomanía suele presentarse con síntomas más sutiles que los descritos por KRAEPELIN. Se aprecia autoestima elevada y el paciente se jacta de sus logros, celebra ruidosamente sus actos, se percibe talentoso y seguro, se torna indiscreto, agresivo e hipercrítico y alberga un íntimo deseo de destacar y alcanzar notoriedad. No reconoce el carácter patológico de su comportamiento y con frecuencia, exige un trato especial.

Su humor es alegre, sereno y está influido, según la descripción de KRAEPELIN, por el sentimiento que tiene sobre el aumento de su poder. El optimismo tiñe todas sus actividades y pensamientos y pueden ser sensibles a los halagos pero intolerantes a las críticas.

El síntoma cardinal es la hiperactividad motora y psíquica. Se muestra infatigable y su vitalidad no respeta horario y experimenta una marcada necesidad de estar en movimiento. Su actividad tiene una finalidad definida, hecho que diferencia la hipomanía

del episodio maniaco. Sin embargo, el hipomaniaco emprende solo lo placentero y dependiendo de la intensidad de la hipomanía, deja de ser perseverante, no completa lo iniciado y puede descuidar sus deberes y compromisos.

Son varias las razones por las cuales no se reconocen los síntomas hipomaniacos: su egosintonía, el no ocasionar sufrimiento al paciente ni limitar su productividad, su asociación con los ritmos circadianos o estaciones y el estereotipo de manía que posee el psiquiatra, quien solo considera como maniacos los niveles altos de agitación psicomotriz (ANGST y CASSANO 2005; GHAEMI *et al.* 2006).

De otro lado, el DSM-IV considera que la agitación debe durar como mínimo cuatro días para poder ser diagnosticada como hipomanía, criterio que no permite incluir a los estados mixtos en el espectro de la bipolaridad, a pesar de su alta frecuencia de presentación. Para obviar esta situación, varios autores proponen un criterio menos rígido y consideran que dos días de alteración afectiva son suficientes para diagnosticar la hipomanía (ANGST y CASSANO 2005).

PARKER (2008) afirma que el diagnóstico de la hipomanía es eminentemente clínico, afirmación que es resultado de los dos estudios llevados a cabo por el autor y su grupo en los cuales la aplicación del Mood Disorder Questionnaire (HIRSCHFELD *et al.* 2000) y el Mood Swings Questionnaire no permiten diferenciar la hipomanía de la manía y por ende el TB-I del bipolar tipo II.

Los pacientes bipolares, además de experimentar la exaltación afectiva y la hiperactividad como egosintónicos temen ser diagnosticados como bipolares, por lo que evitan hablar o niegan la presencia de estos síntomas, cuando son indagados en forma directa por el médico o terapeuta.

PARKER (2008) recomienda hacer al paciente la siguiente pregunta: “¿Además del tiempo en que ha estado deprimido, o

cuando su estado de ánimo ha estado normal, algunas veces, usted se ha sentido, con más energía y más productivo?” Si el paciente contesta afirmativamente se procederá a realizar las siguientes preguntas de tamizaje que permiten precisar la presencia de bipolaridad, aunque no discriminan entre las diversas formas del trastorno bipolar. Algunas de las preguntas forman parte del Mood Disorder Questionnaire (HIRSCHFELD *et al.* 2000).

Algunas veces usted:

- ¿Más sido más hablador de lo que acostumbra?
- ¿Se ha sentido más escandaloso?
- ¿Se ha sentido más creativo?
- ¿Ha sentido que no necesita dormir y no se ha sentido cansado?
- ¿Gasta más dinero?
- ¿Ha sido indiscreto verbal o socialmente?
- ¿Ha tenido aumento de la libido?
- ¿Ha vestido más coloridamente?
- ¿Ha encontrado la naturaleza (una playa, un parque) más hermoso que lo usual?

Hipomanía espontánea versus farmacológica

AKISKAL *et al.* (2003) estudiaron las características clínicas de la hipomanía espontánea y la inducida por fármacos y observaron que los pacientes con hipomanía espontánea exhiben temperamentos de tipo hipertímico y ciclotímico, en tanto que el temperamento depresivo es más frecuente en quienes presentaron hipomanía farmacológica, sin que se alcanzara diferencia estadística y ningún temperamento fue patognomónico ni exclusivo de cada grupo. Además, los pacientes con hipomanía farmacológica, tenían un mayor número de hospitalizaciones previas por cuadros depresivos, con un curso clínico más crónico y menor frecuencia de intervalos asintomáticos. Los pacientes de

este grupo, habían recibido más frecuentemente tratamiento con estabilizadores del ánimo (litio, carbamazepina y ácido valproico) y terapia electroconvulsiva. Llama la atención que la respuesta al litio fue mejor en los pacientes que presentaron hipomanía espontánea (61.5% vs 15.8%), en tanto que la respuesta clínica a la carbamazepina y al ácido valproico fue similar en ambos grupos.

En los pacientes con viraje farmacológico se encontró mayor frecuencia de antecedentes de suicidio en familiares (13.7% versus 3.5%) y mayor riesgo de suicidio (80% vs. 42%) razón por la cual fueron hospitalizados más frecuentemente que los pacientes con hipomanía espontánea.

No se observó diferencias significativas en cuanto a sexo e historia familiar de enfermedad bipolar pero sí hubo diferencia en cuanto a la edad de inicio de los síntomas depresivos, la edad del diagnóstico y en la edad de la primera hospitalización, que fueron más tardías en el grupo de hipomanía farmacológica.

Tampoco se observó diferencia alguna en las características clínica de la hipomanía, al evaluar los diversos parámetros clínicos: disminución del sueño, aumento de la energía, aumento de la auto confianza, aumento de la capacidad de disfrutar del trabajo más de lo habitual, aumento de las actividades sociales, viajes impulsivos, conducción imprudente de vehículos, gastos impulsivos de dinero, negocios riesgosos, menor inhibición conductual, verborrea, impaciencia o irritabilidad, distractibilidad, aumento del impulso sexual, euforia, risa fácil y taquipsiquia.

TEMPERAMENTO Y TRASTORNO BIPOLAR II

El concepto que contempla la existencia de varias características del temperamento previas al TB fue propuesto, por primera vez, por HIPÓCRATES al plantear su teoría de los humores y relacionar cada uno de ellos con la posibilidad de desarrollar diferentes patologías.

KRAEPELIN, siglos más tarde, considera a los llamados temperamentos depresivo, maniaco, irascible y ciclotímico como formas atenuadas o una predisposición a la psicosis maniaco-depresiva e incluye en esta enfermedad todos los trastornos afectivos descritos hasta ese entonces.

KRETSCHMER (1921) en su célebre texto *Constitución y carácter* empleó el término “temperamento cicloide” para definir el tipo de personalidad psicótica que se manifestaba, posteriormente, en forma depresiva, maniaca, hipomaniaca, irritable y ciclotímica, y señaló que no todas las personalidades cicloides evolucionaban hacia una psicosis maniaco depresiva, e introdujo el concepto de vulnerabilidad y *continuum* entre el temperamento cicloide situado en un extremo y la enfermedad maniaco depresiva situado en el otro, y clasificó entre ellos al trastorno cicloide. Para Kretschmer, las psicosis endógenas son solamente variaciones exageradas de los temperamentos normales.

El estudio de la personalidad y el temperamento no puede abordarse con un enfoque categorial (se posee o no determinado rasgo clínico). Actualmente, se tiende a emplear el enfoque cuasidimensional (enfermedad y fenotipo, como sucede con la esquizofrenia y la esquizotaxia o carga genética) o el enfoque dimensional (normalidad y predisposición o vulnerabilidad). Estos nuevos enfoques han permitido el desarrollo de la psicología evolutiva, disciplina que no se refiere al desarrollo y maduración del niño, ni tiene en cuenta las etapas del desarrollo (oral, anal, por ejemplo), sino que se ocupa de la evolución del síntoma, en el sentido longitudinal planteado por KRAEPELIN (TÉLLEZ-VARGAS 2000).

AKISKAL *et al.* (1998) sugieren la presencia de un determinado tipo de temperamento y rasgos subsindromáticos en el estudio de la bipolaridad. El temperamento es un fenotipo comportamental, que depende de factores genéticos y familiares y de la experiencia individual, razón por la cual, el tipo de temperamento es posible observarlo en los hijos de los pacientes con trastorno bipolar e, incluso en quienes no se ha desarrollado la enfermedad.

AKISKAL *et al.* (2003) postulan que el temperamento ciclotímico está relacionado con la bipolaridad y que detrás de ella, hay un elemento (la depresión) que desincroniza (*disregulation*) la afectividad y da lugar al espectro bipolar, cuando la depresión se asocia con un temperamento opuesto, como el hipertímico. Por esta razón, el TB-I se presenta más frecuentemente en hombres, en tanto que el TB-II es más frecuente en mujeres.

Un individuo con temperamento hipertímico (AKISKAL *et al.* 1979) se caracteriza por ser:

- Alegre, excesivamente optimista y expansivo
- Cálido, ávido de contacto, extrovertido
- Excesivamente hablador y bromista
- Sueño habitualmente corto (menos de 6 horas) incluso en los fines de semana
- Enérgico, emprendedor, realiza actividades imprevisibles
- Excesivamente implicado y entrometido
- Desinhibido, ávido de sensaciones, con promiscuidad sexual.

La anterior descripción, sin lugar a dudas, coincide con las características clínicas de la hipomanía. Por esta razón, resulta imprescindible indagar por la presencia de rasgos de temperamento hipertímico o ciclotímico en todos los pacientes deprimidos, cuya presencia nos permite diferenciar el trastorno bipolar tipo II de la depresión unipolar.

HANTOUCHE y AKISKAL (2006) al identificar rasgos del temperamento ciclotímico en 446 pacientes con depresión mayor pertenecientes al estudio EDIDEP, encontraron que los ítems correspondientes a reactividad afectiva, energía, actividad mental y actividad motora están significativamente más representados en el subgrupo de pacientes con historia de bipolaridad, siendo los cambios rápidos en el humor y la energía el ítem con mayor riesgo relativo

(OR=3.42). Los autores consideran que estos rasgos del temperamento ciclotímico constituyen un endofenotipo que está relacionado con el curso del trastorno bipolar II.

COMORBILIDAD

La comorbilidad es frecuente en el TB-II ya se trate de otros trastornos mentales, trastornos de personalidad o enfermedades médicas.

Trastornos de ansiedad

La comorbilidad con trastornos de ansiedad es la más frecuente. Los datos del estudio National Comorbidity Survey Replication (NCSR) basado en una muestra poblacional de 9.282 sujetos adultos, mostró que la probabilidad de sufrir un trastorno de ansiedad a lo largo de la vida en los pacientes con trastorno bipolar, incluyendo los casos subumbrales, es elevadísima llegando a alcanzar una tasa de 74.9% y una *odds ratio* de 6.5 (MERIKANGAS *et al.*, 2007). No se apreciaron diferencias significativas entre los trastornos bipolares tipo I y II, respecto a la comorbilidad con los trastornos de ansiedad, pero los ataques de pánico y el trastorno de ansiedad social fueron más frecuentes en el grupo de pacientes bipolares II.

La comorbilidad-vida del trastorno de ansiedad implica un peor curso clínico y un inferior funcionamiento del paciente bipolar, un acortamiento muy acusado del período de eutimia, mayor severidad de la enfermedad, menor proporción de episodios eutímicos y mayor duración del período total de enfermedad en un año (SIMON *et al.* 2004).

Se ha comprobado que los bipolares con comorbilidad ansiosa presentan con mayor frecuencia un inicio más precoz, han reclamado asistencia psiquiátrica a una edad más temprana,

presentan puntuaciones más elevadas en las escalas de Hamilton de Ansiedad y de Depresión, en la escala de Montgomery-Asberg y en el cuestionario de Depresión de Beck, y exhiben mayor deterioro en la escala de Valoración Global del Funcionamiento.

Abuso de alcohol y de sustancias

Es frecuente también la comorbilidad con abuso de alcohol y de sustancias. El estudio ECA mostró una prevalencia a lo largo de vida de 60.7% para trastornos relacionados con sustancias en personas con TB-I, siendo el alcohol la sustancia más abusada. En los pacientes con TB-II se observó una prevalencia de 46,2% para el abuso de alcohol y de 39,2% para la dependencia al alcohol (REGIER *et al.*, 1990). Similares resultados arrojó el estudio NCS que mostró una prevalencia de abuso de alcohol de 56,3% en TB-I y de 36% en TB-II y una prevalencia de dependencia al alcohol de 38% en TB-I y 19% en bipolares tipo II (MERIKANGAS *et al.* 2007).

Algunos estudios señalan que el curso clínico y el pronóstico del trastorno bipolar son diferentes si el trastorno se inicia antes o después del abuso o dependencia de alcohol, siendo el curso más grave cuando la enfermedad bipolar aparece antes que los trastornos relacionados con el alcohol. En este grupo de pacientes se observa un inicio más temprano de la enfermedad, mayor presencia de estados mixtos y ciclado rápido, incremento de la conducta suicida y, además, los pacientes permanecen sintomáticos durante períodos más largos (PACCHIAROTTI *et al.* 2009).

Entidades médicas

Es frecuente la comorbilidad con migraña, hipertensión arterial, diabetes, alteraciones tiroideas y obesidad, que serán abordadas en el capítulo respectivo del presente libro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se comentó anteriormente, el trastorno bipolar tipo II es diagnosticado en forma errónea como trastorno depresivo unipolar, distimia, trastorno de personalidad límite o se considera por parte del paciente y del médico, como una forma de ser, como una manifestación de su temperamento, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico y, por ende, a un tratamiento inadecuado.

Depresión unipolar

La presentación clínica de la depresión en el trastorno bipolar es variada, inconsistente y a menudo confusa y por otro lado, el TB-II que es el fenotipo más común del TB, con frecuencia es diagnosticado como depresión unipolar.

ANGST *et al.* (2005) hallaron que uno de cada cuatro pacientes diagnosticados como trastorno depresivo mayor cumple los criterios de TB-II y que más de la mitad de los pacientes diagnosticados como depresivos monopolares tiene bipolaridad tipo II o formas más suaves de bipolaridad.

HANTOUCHE y AKISKAL (2005) al analizar 452 pacientes pertenecientes al estudio EPIDEP con trastorno depresivo mayor, encontraron mayor intensidad de los factores “retardo psicomotor” ($p=0.03$), “pérdida de interés” ($p=0.057$) e “insomnio” ($p=0.05$) en el grupo de pacientes con depresión unipolar y de “hipersomnía” en el grupo de pacientes bipolares II. El análisis de la correlación entre los síntomas clínicos y autocalificación de los pacientes mostró mayor concordancia en los pacientes con depresión unipolar comparados con los bipolares tipo II ($p \leq 0.001$).

De acuerdo con estos resultados, la depresión unipolar se caracteriza por mayor retardo psicomotor, estabilidad y uniformidad del cuadro clínico, en tanto que la depresión en los

pacientes con TB-II presenta síntomas variables, entre los cuales sobresale la hipersomnia. La inestabilidad clínica de la depresión bipolar II sería la causa por la cual los clínicos no la consideren como una depresión genuina y, por lo tanto, se retrasa el diagnóstico del trastorno bipolar.

La naturaleza bipolar de un primer episodio depresivo es difícil de establecer, pese a lo cual desde hace más de dos décadas, se ha intentado identificar los criterios predictores de bipolaridad, así como señalar diferencias clínicas entre las depresiones unipolar y bipolar (CORREA y SILVA 2006).

Trastorno ciclotímico

Es un trastorno caracterizado por inestabilidad persistente del estado de ánimo, que implica la existencia de varios períodos de depresión y de euforia leves, cuyo número, intensidad, gravedad y duración no cumple con los requisitos del DSM-IV para ser considerados como un episodio hipomaniaco o depresivo.

La inestabilidad aparece, por lo general, al inicio de la edad adulta y sigue un curso crónico, aunque a veces el estado de ánimo permanece normal y estable durante varios meses. El enfermo no percibe relación alguna entre las oscilaciones del humor y los acontecimientos vitales.

AKISKAL *et al.* (1997) identificaron varios rasgos del trastorno en un grupo de ciclotímicos, que previamente fueron diagnosticados como trastornos de personalidad histriónica o sociopática. Tabla 4

Es difícil diagnosticar el trastorno si no se dispone de un período prolongado de observación y de una buena anamnesis clínica. El DSM-IV (APA 1994) considera que el diagnóstico de trastorno ciclotímico solo puede hacerse si en el periodo inicial de dos años

de síntomas ciclotímicos no se presenta ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto (Criterio C). Después de los dos años iniciales pueden presentarse episodios de manía o de hipomanía, y en este caso se diagnostican ambos trastornos el ciclotímico y el bipolar, ya sea este último, de tipo I o II.

Tabla 4
Rasgos clínicos del trastorno ciclotímico

Rasgo de comportamiento	%
Rupturas afectivas frecuentes	100
Episodios de promiscuidad	40
Extravagancia financiera	75
Inestabilidad laboral o académica	75
Cambios frecuentes de empleo	50
Diletantismo (Entusiasmo)	50
Cambios geográficos	50
Abuso de sustancias	50
Cambios de culto	25

Fuente: Akiskal H *et al.* Am J Psychiatry 1977

Personalidad límite

Con frecuencia el TB-II presenta sus primeras manifestaciones en la adolescencia. Los síntomas depresivos o hipomaníacos son breves y de aparición brusca que alternan con largos períodos de eutimia y suelen asociarse con rasgos del temperamento ciclotímico, lo que conlleva a la aparición de marcada inestabilidad afectiva, que con frecuencia es diagnosticada como un trastorno de personalidad límite. La hipomanía se puede asociar con una exacerbación de los rasgos más anormales de la personalidad del enfermo, sin que necesariamente exista un trastorno de personalidad. (CORREA y SILVA 2006).

La inestabilidad afectiva y la impulsividad que son consideradas como criterios para el diagnóstico de personalidad límite por el DSM-IV, también hacen parte del espectro sintomático del

trastorno bipolar tipo II. Además, ambos trastornos suelen coexistir lo que hace mucho más difícil el diferenciarlos clínicamente.

SILVA (2004) recomienda tener en cuenta los siguientes elementos clínicos al momento de hacer el diagnóstico diferencial:

- Mientras los rasgos de personalidad son permanentes, el trastorno del ánimo tiene un comienzo y un final. Lamentablemente en muchas ocasiones el TB-II sigue un curso crónico y resulta difícil establecer cuándo se inició el cambio anímico.
- En los trastornos de personalidad, la labilidad del ánimo y la impulsividad dependen de la sensibilidad de las relaciones interpersonales. En los trastornos del ánimo suelen ser más autónomas y persistentes.
- En los trastornos de personalidad se observa una mayor reactividad interpersonal, que es evidente en la relación terapéutica, por ejemplo, en la idealización o desvalorización extrema del terapeuta de acuerdo a si satisface o frustra las expectativas del paciente. En el trastorno bipolar, por el contrario, la actividad surge “desde adentro” o “desde sí mismo” y está impuesta por las alteraciones anímicas.
- En los trastornos de personalidad hay una fuerte influencia de los factores biográficos sobre la sintomatología. En cambio, los trastornos del ánimo son más independientes pero el estrés es un factor de descompensación o agravamiento de los síntomas bipolares.
- En los trastornos de personalidad suele haber una respuesta a las intervenciones psicoterapéuticas. En cambio en los pacientes bipolares se observa una mejor respuesta con los fármacos. Esta distinción es sólo relativa en la medida en que hay fármacos, como algunos anticonvulsivantes, que se emplean indistintamente en ambos trastornos.

CONCLUSIONES

El tiempo parece estar dándole la razón a KRAEPELIN. Los diferentes cuadros afectivos son manifestaciones de una sola entidad, el TB. Es probable que haya un subtipo de depresivos en un extremo (depresión unipolar), que no es parte del TB, pero que se asemeja a ella.

La aceptación del concepto de espectro bipolar permite el diagnóstico precoz del TB tipo II, identificar el solapamiento de los síntomas y la comorbilidad tanto en el eje I como en el eje II que empeoran su evolución clínica y diseñar estrategias terapéuticas adecuadas para cada paciente (MÖLLER y CURTIS 2004).

Es necesario cambiar el enfoque de corte transversal con el cual realizamos la mayoría de los diagnósticos clínicos, por un enfoque longitudinal que nos permita integrar los síntomas actuales con la evolución clínica del trastorno y los factores constituyentes de la personalidad, el temperamento y el carácter del enfermo.

Como lo afirma AKISKAL (2000) las variaciones temperamentales son fundamentales para la sobrevivencia de la especie.

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977 Nov;134(11):1227-33.
- Akiskal HS, Walter PW, Puzantian VR, et al. (1983) Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983;5:115-128.
- Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, et al. Cyclothymic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1227-33.
- Akiskal H, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania:

- findings from a french national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50(2-3):175-186.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Clin Psych North Am* 1999;22(3):517-34.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möler HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J. Affect Disord* 2000;59:5-30.
- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Biourgeois ML, et al. Validating antidepressant-associated hypomanía (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003;73(1-2):65-74.
- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):49-57.
- Akiskal HS, Akiskal KK, Lancreon S, Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II½. *J Affect Disord* 2006;96(3):207-213.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Cuarta edición. Masson, SA. Barcelona 1994.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;3:133-46.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(suppl 4):4.12.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84(2-3):149-57.
- Axelson D, Birmaher B, Strober M, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1139-1148.
- Azorin JM, Kaladjian A, Besnier N, Adida M, Hantouche E, Lancreon S, Akiskal H. Suicidal behaviour in a French Cohort of major depressive patients: characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord* 2010 Jun;123(1-3):87-94.

- Benazzi F. Antidepressant - associated hypomania in outpatient depression: A 203 - case study in private practice. *J Affect Disord* 1997;46:73-77
- Benazzi F. Bipolar II disorder is common among depressed outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:607-09.
- Benazzi F. Sensitivity and specificity of clinical markers for the diagnosis of bipolar II disorder. *Comp. Psychiatry* 2001;42, 461-65.
- Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21(9):727-40.
- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11-21.
- Botlender R, Rudolf D, Straub A, Möller H. Mood - stabilizers reduce the risk of developing antidepressant - induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63:79-83.
- Cassano GB, Akiskal HK, Savino M, Mussetti L, Perugi G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders:with hypomanic episodes (or cyclothymia) and hyperthimic temperament. *J Affect Disord* 1992;26(2):127-140.
- Correa E, Silva H. *Trastorno bipolar II*. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (editores). 2006. Mediterráneo. Santiago de Chile.
- Dislaver SC, Benazzi F, Akiskal HS. Mixed states: the most common outpatient presentation of bipolar depressed adolescents? *Psychopathology* 2005;38:268-72.
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976;11:31-42.
- Ghaemi N, Sachs GS, Goodwin FK. What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of manic-depressive illness. *World J Biol Psychiatry* 2000;1(2):65-74.
- Ghaemi SN, Saggese J, Goodwin FK. *Diagnosis of bipolar depression*. En: Bipolar Depression. A comprehensive guide. El-Mallakh RS, Ghaemi SN (Eds). 2006. American Psychiatric Publishing Inc. Washington.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar Disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:125-27.
- Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):525-35.

- Goldstein BI, Strober MA, Birmaher B, et al. Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord.* 2008;10(4):469-78.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):163-73.
- Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):39-47.
- Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. Unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord* 2005 Feb; 84(2-3):127-32.
- Hantouche EG, Akiskal HS. Toward a definition of a cyclothymic behavioural endophenotype: wich traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder? *J Affect Disord* 2006 Dec;96(3):233-7.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harris L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2005 Jun;66(6):693-704.
- Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-5.
- Hirschfeld RMA, Lewis L, Volnik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder how far have we really come? Results of the National Depressive and Maniac-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74.
- Judd L, Akiskal HS, Schettler P, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-537.
- Kretschmer E. (1921) *Temperamento y Carácter*. Traducción el español Editorial Labor, Madrid 1966.
- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS, 1997. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Comp. Psychiatry* 38:102-108.
- McKinnon DF, Zandi PP, Gershon E, Nurnberger JI Jr, et al. (2003) Rapid Switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(9):921-8.

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007 May;64(5):543-52.
- Möller HJ, Curtis VA. The bipolar spectrum: diagnostic and pharmacologic considerations. *Exprt Rev Neurother* 2004;4(suppl 2):3-8.
- Najt P, Pérez J, Sánchez M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Apr;17(5):313-20.
- Neves FS, Malloy-Diniz LF, Barbosa IG, Brasil PM, Correa H. Bipolar disorder first episode and suicidal behavior: are there differences according to type of suicide attempt? *Rev Bras Psyquiatr* 2009 Jun;31(2):114-8.
- Novik DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2101 Feb;12(1):1-9.
- Pacchiarotti I, Di Marzo S, Colom F, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Bipolar Disorder preceded by substance abuse; a different phenotype with not so poor outcome? *World J Biol Psychiatry* 2009;10(3):209-16.
- Parker G. *Defining and measuring Bipolar II Disorder*. En: *Bipolar II Disorder: Modelling, Measuring and Managing*. Parker G. (edit) 2008 Cambridge University Press, New York.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re - uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-550.
- Post RM. (2005) The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(suppl 5):5-10.
- Perugi G, Akiskal HS, Lattazi L, Cecconi D, Mastroinque C, et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39(2):63-71.
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990;24(suppl 2):3-14.
- Rice J, Andreasen NC, Coryell W, Endicott J, Fawcett J, Hirschfeld RM, Keller MB, et al. NIMH Collaborative program on the psychobiology of depression: clinical. *Genet Epidemiol* 1989;6(1):179-182.
- Rizzo CJ, Esposito-Smythers C, Swenson L, et al. Factors associated with mental health service utilization among bipolar youth. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):839-50.

- Sánchez-Gistau V, Colom F, Mane A, Romero S, Sugranyes G, Vieta E. Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Jul;120(1):30-6.
- Silva H. Trastorno límite de personalidad y trastorno bipolar ¿Una entidad única? En: Silva H. El trastorno bipolar y el espectro de la bipolaridad. Santiago de Chile: Editorial Aconcagua, 2004.
- Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2222-9.
- Suppes T, Dennehy E, Gibbons E. The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9 suppl):23-30.
- Swann AC, Moeller G, Steinberg JL, Schneider L, Barratt ES, Dougherty DM. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord* 2007 May;9(3):206-12.
- Swann AC, Steinberg JL, Lijffit M, Moeller FG. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008 Mar;106(3):341-8.
- Swann AC, Lijffit M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. *J Affect Disord* 2009 Jul;116(1-2):30-6.
- Tellez-Vargas J. *Neurobiología del temperamento y la personalidad*. En: Avances. Volumen 1. Yepes LE, Téllez-Vargas J, Alarcón R (Eds). 2000. Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá.
- Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008;10:163-78.
- Vieta E. Defining the bipolar spectrum and treating bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2008 Apr;69(4):e12.

Temperamento y trastorno bipolar tipo II

*Alvaro Camacho, MD
Bernardo Ng, MD*

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el concepto original de Aristóteles, el temperamento es un espectro de características que se expresan en diferentes estados a través del ciclo vital del individuo. El temperamento según la concepción de los filósofos y médicos griegos, estaba conformado por cuatro subtipos que se referían a la combinación óptima de los atributos humanos: el depresivo o melancólico, el ansioso o ciclotímico, el irritable o colérico y el hipertímico o sanguíneo (AKISKAL 2007).

Actualmente, los rasgos del temperamento se consideran como expresiones endofenotípicas genéticamente programadas que predisponen al desarrollo de trastornos del espectro afectivo y ansioso (PERUGI *et al.*, 2010). La validación biológica de los rasgos del temperamento se acerca a las descripciones de KRAEPELIN quien los consideró como “estados fundamentales” que podrían desarrollar episodios maníacos o depresivos. KRAEPELIN observó que el individuo ciclotímico oscilaba afectivamente, durante el

transcurso de su vida, de un polo depresivo a otro maniaco, oscilaciones que pueden derivar en estados patológicos (depresión o manía) o permanecer como una característica de la personalidad (KRAEPELIN 1921; BENAZZI 2008). KRESTCHMER, discípulo de KRAEPELIN, amplía el concepto del temperamento e incluye los estados premórbidos del comportamiento, los cuales pueden variar desde simples fluctuaciones normales de temperamento hasta la psicosis, siendo el primero en inferir, basado en las observaciones de las diferentes expresiones afectivas del individuo, que los rasgos del temperamento podrían tener un componente genético (DI FLORIO *et al.*, 2010).

TEMPERAMENTO Y ESTADOS AFECTIVOS

AKISKAL y CLONINGER son los pioneros modernos en el estudio de los rasgos de temperamento y su relación con las manifestaciones clínicas de los trastornos afectivos, especialmente el trastorno bipolar tipo II (TB-II).

CLONINGER (1987) define el temperamento como las respuestas asociativas de tipo automático a los estímulos emocionales básicos que originan la formación de hábitos y el desarrollo de habilidades. El temperamento comprende las diferencias individuales en el aprendizaje procedimental y su sustrato biológico es el sistema límbico y el núcleo estriado.

De acuerdo con CLONINGER, el temperamento está compuesto por cuatro dimensiones: la búsqueda de lo novedoso, la evitación del daño o peligro, la dependencia de la recompensa y la perseverancia.

CLONINGER describió cuatro tipos de temperamento: evasivo, impulsivo, dependiente y persistente y su relación con los trastornos de personalidad (CLONINGER *et al.* 1993).

Años más tarde, AKISKAL *et al.* (2005) complementaron estas investigaciones al describir los temperamentos ciclotímico, irritable, depresivo e hipertímico. Recientemente, se ha logrado correlacionar la estructura dimensional de la personalidad con los

distintos tipos de temperamento, usando como instrumento la escala de Temperamento (TEMPS-A) desarrollada por AKISKAL y colaboradores (2002), escala que ha sido convalidada en España, Argentina, Japón y varios países europeos.

El temperamento ciclotímico y las conductas impulsivas con frecuencia coexisten en un mismo individuo y ocasionan comportamientos inadecuados, conflictos frecuentes con la ley y dificultad para mantener las relaciones interpersonales. El comportamiento hipertímico al asociarse con rasgos impulsivos ocasiona inestabilidad afectiva, comportamientos agresivos e incremento de la conducta suicida, síntomas que se han descrito clásicamente, en los trastornos bipolares, tanto del tipo I como del tipo II.

El temperamento ciclotímico se observa con frecuencia en pacientes con trastorno bipolar tipo II. Sin embargo, un buen número de clínicos no indagan por su presencia en los pacientes bipolares, lo que ocasiona una demora en el diagnóstico de la bipolaridad y en la prescripción de los estabilizadores del ánimo en estos pacientes.

La coexistencia de los diferentes tipos de temperamento con la bipolaridad es responsable de la presentación de los diversos cuadros clínicos que conforman el espectro bipolar, entre los cuales sobresalen el TB-II y la ciclotimia.

Como lo reseñan varios autores, la mayor parte de las características clínicas, no corresponden a los criterios clínicos del DSM-IV (APA, 1994) y, por lo tanto, son clasificados en forma errónea como trastornos depresivos unipolares o, en el mejor de los casos, como un trastorno bipolar no especificado.

La controversia persiste pero se espera que el DSM-V incluya los criterios necesarios para diagnosticar las diferentes formas clínicas del espectro bipolar (PERUGI y AKISKAL 2002; AKISKAL y BENAZZI 2005; BENAZZI 2009; DI FLORIO *et al.* 2010).

EL TEMPERAMENTO COMO BASE DEL ESPECTRO BIPOLAR TIPO II

AKISKAL *et al.* (1977) desarrollaron uno de los primeros estudios que relacionó los rasgos del temperamento subyacente con la posibilidad de desencadenar inestabilidad emocional e incluso episodios depresivos mayores. Para ello, analizaron en un grupo de pacientes que presentaban trastornos afectivos no específicos la relación entre la aparición de los síntomas afectivos y las circunstancias de la vida diaria, tales como desilusiones amorosas, conflictos laborales o familiares. Fruto de este análisis, los autores describieron el “trastorno ciclotímico” caracterizado por la presencia de síntomas hipomaniacos o depresivos, que duran menos de una semana y no ocasionan ni la disfunción ni la incapacidad que se observa en los estados maníacos o psicóticos o en el episodio depresivo mayor (AKISKAL *et al.* 2000).

Los criterios para enfermedad bipolar tipo II están incluidos, casi todos, dentro del temperamento depresivo. Varios estudios clínicos observacionales han mostrado que los pacientes con trastorno depresivo unipolar pertenecen en un 66% a un espectro de síntomas afectivos que incluye manifestaciones del temperamento irritable, hipomanía leve mejor descrita como hipertimia y episodios de intensa ciclotimia (AKISKAL, 2007; AKISKAL *et al.* 1977).

En forma breve describiremos las características clínicas de los diferentes tipos de temperamento, que pueden asociarse con la ciclotimia, que es el rasgo fundamental y predictor del espectro bipolar tipo II (AKISKAL 2007; PERUGI *et al.* 2010).

- Depresivo-ansioso: Aferrado a la rutina, autocrítico, tímido, esquivo, no seguro de sí mismo, dependiente, sensible al sufrimiento de los otros, prefiere trabajar para otros, sensible a la crítica, pesimista, constante preocupación sobre el bienestar propio, el ambiente y la familia.

- **Hipertímico:** Contiene el mayor número de atributos positivos: agradable, locuaz, enérgico, seductor, optimista, exitoso y confidente, lleno de ideas, necesita poco sueño, emprendedor, líder incansable, amante de asumir riesgos, poca autocrítica de sus fallas.
- **Ciclotímico:** Emocionalmente lábil, cambios súbitos del afecto, inestable en su nivel de energía, baja autoimagen y dificultad en las relaciones interpersonales, romanticismo elevado, creativo, sus atributos personales lo hacen atractivo a los otros.
- **Irritable o colérico:** Tiende a ser escéptico e hipercrítico, es visto por los otros como un individuo lleno de atributos intelectuales. Es el más “oscuro” de los temperamentos: insatisfecho, celos constantes, con tendencias violentas y constantes fricciones con los demás.

ESCALA DE TEMPERAMENTO AUTOAPLICADA (TEMPS-A)

La escala de Temperamento Auto-aplicada (TEMPS-A), ha sido desarrollada por AKISKAL *et al.* (2002) basados en los criterios diagnósticos propuestos por FEIGNER para los diferentes trastornos psiquiátricos y es empleada en la medición y replicación de los criterios del espectro bipolar tipo II.

Como se sabe, son los rasgos extremos de los temperamentos los que desencadenan los trastornos psiquiátricos severos, por lo que resulta necesario evaluar la presencia e intensidad de los mismos. Los individuos con rasgos ciclotímicos refieren mayor dificultad para contener sus emociones y relacionarse con los demás, rasgos que frecuentemente se asocian con episodios de ansiedad, impulsividad, depresión, disforia e impulsividad, características clínicas que fácilmente evolucionan hacia un episodio afectivo de tipo bipolar II (AKISKAL y BENAZZI 2005; AKISKAL *et al.* 2005; BENAZZI 2009; PERUGI *et al.* 2010).

La TEMPS-A fue validada inicialmente en 398 pacientes, cuya edad promedio fue de 42 años ($SD \pm 13$) en Memphis, Pisa, Paris y San Diego. El 51% de los pacientes tenían un diagnóstico clínico perteneciente al espectro bipolar. Se realizaron pruebas a 6 y 12 meses con análisis factorial para examinar la consistencia de los resultados. Los resultados de validez “test-retest” fueron 0.58, 0.68, 0.69 y 0.70 para los rasgos irritable, ciclotímico, distímico e hipertímico, dado que la escala inicialmente no incluyó el temperamento ansioso. La mayoría de la variabilidad en la escala fue representada por el temperamento ciclotímico (14%), seguido por el temperamento irritable, hipertímico y distímico o depresivo, los cuales en conjunto, representaron un 14% adicional de la variabilidad (AKISKAL *et al.* 2005).

La validez interna mostró coeficientes cronbach alfa de 0.76 para el rasgo distímico y 0.88 para el rasgo ciclotímico. El análisis factorial demostró que el primer nivel, se inclinaba hacia el temperamento ciclotímico, irritable y disfórico, mientras que el segundo factor, lo hacía hacia el temperamento hipertímico específicamente. Esta escala se aplicó en pacientes con trastornos afectivos de moderado a severo, demostrando ser valiosa para las mediciones en la práctica clínica de la correlación de los rasgos de temperamento con trastornos afectivos, particularmente los del espectro bipolar tipo II (AKISKAL *et al.* 2005).

La versión que incluye los 5 dominios de temperamento (depresivo, ciclotímico, hipertímico, irritable y ansioso) ha sido validada por varios investigadores. El estudio original incorporó 510 participantes de los cuales 284 eran pacientes con trastornos afectivos, 131 individuos con familiares de primera línea con trastornos afectivos y 95 controles. Los participantes fueron evaluados inicialmente con la entrevista estructurada del DSM-IV y posteriormente se les aplicó los 110 ítems del TEMPS-A. Anexo 1.

La escala ha sido validada para el idioma español en España, Argentina y se adelantan estudios para su validación en Colombia.

En el TEMPS-A, los ítems 1-22 corresponden al temperamento deprimido, los ítems 23-42 al ciclotímico, los ítems 43-63 al hipertímico, los ítems 64-84 al irritable y los ítems 85-100 al temperamento ansioso.

Los coeficientes alfa de correlación interna fueron de 0.91 para el rasgo ciclotímico, 0.81 para el depresivo, 0.77 para el irritable, 0.76 para el hipertímico y 0.67 para el componente ansioso, el cual se incorporó en la nueva versión del TEMPS-A. La incorporación del rasgo ansioso se debe al incremento en las observaciones clínicas de la comorbilidad con trastornos ansiosos y la similitud con rasgos depresivos mixtos (AKISKAL *et al.* 2005; AKISKAL *et al.* 2005).

La validación de congruencia de contenido, se realizó correlacionando TEMPS-A con la escala de Temperamento y Personalidad de Cloninger (CLONINGER *et al.* 1994) la cual incluye sub-escalas de rasgos de personalidad (emprendedor, cauteloso, dependiente de gratificación, persistente, cooperador y auto-trascendencia) subescalas que correlacionaron con los rasgos TEMPS-A, a excepción del rasgo hipertímico con el cauteloso (CLONINGER 1987; MAREMMANI *et al.* 2005).

GENES Y TEMPERAMENTO

Estudios recientes han evaluado la asociación entre los rasgos de temperamento descritos por CLONINGER (emprendedor, cauteloso y dependiente de la gratificación) y algunos genotipos como el receptor de dopamina DRD3 o el gen transportador de la serotonina Ser9Gly, 5-HTTLPR. Los resultados mostraron que el rasgo cauteloso y emprendedor presenta asociación significativa ($p=0.001$) con los genotipos DRD3 y Ser9Gly (LIN *et al.* 2010).

SERRETTI *et al.* (2006) observaron que los probandos homocigotos para el alelo corto del gen promotor del transportador de la serotonina (SERTPR) está asociado con menores puntajes en la

dimensión “búsqueda de lo novedoso” ($p=0.006$), que los genotipos que contienen el alelo largo del gen DRD4 se asocian marginalmente con puntajes bajos en la dimensión de “evitación del peligro” y que los portadores del alelo largo del gen de la mono amino oxidasa A (MAO-A) tiene asociación con menores puntajes en la dimensión de “persistencia”, especialmente en mujeres.

DEMETROVICS *et al.* (2010) encontraron relación entre el polimorfismo Val(1258)Met del gen de la catecol-O-metiltransferasa, enzima vital en el proceso de inactivación de la dopamina, y el rasgo de búsqueda de lo novedoso en dependientes de la heroína, abusadores de metanfetaminas y controles sanos.

Actualmente, AKISKAL, KELSEY y otros investigadores del Centro Internacional de Trastornos Afectivos trabajan en la comprobación de la hipótesis que considera que los pacientes con hipertimia y ciclotimia tienen una expresión mayor del gen específico de la serotonina (datos no publicados).

TEMPERAMENTO Y COMORBILIDAD

BENAZZI (2006) postuló que el temperamento ciclotímico es la base del continuo entre los trastornos afectivos (especialmente bipolar tipo II y depresión), queriendo revivir con evidencia científica el concepto de KRAEPELIN quien consideró que los rasgos de temperamento inestables, como el ciclotímico, eran la base del concepto unitario de trastornos afectivos y de sus comorbilidades (trastornos de ansiedad, adicciones, trastornos metabólicos) asociados a la inestabilidad del temperamento.

Nuestro grupo ha venido desarrollando este concepto de comorbilidad asociado a los diferentes rasgos de temperamento en pacientes con trastornos afectivos y una amplia gama de afecciones psiquiátricas. Utilizando la TEMPS-A, desde el 2005 hemos insistido en la importancia de identificar los rasgos de

temperamento predominantes en diferentes trastornos, como las adicciones y la demencia y más recientemente diferencias en el acceso a la salud basado en nivel de educación (CAMACHO y AKISKAL 2005; NG *et al.* 2008; NG *et al.* 2009; MAREMMANI *et al.* 2009; CAMACHO *et al.* 2010).

Igualmente, el grupo filial del Centro Internacional de Trastornos Afectivos en Italia, ha observado asociaciones similares entre temperamento y trastornos afectivos y ansiosos, las cuales han sido descritas como componentes del temperamento ciclotímico con ataques de pánico y trastornos obsesivo-compulsivos, que conforman la comorbilidad ansiosa reactiva en el trastorno bipolar tipo II (AKISKAL *et al.* 2006; D'AMBROSIO *et al.* 2010). Tabla 1

Tabla 1.
Tipo de temperamento y comorbilidades

TRASTORNO MENTAL	TIPO DE TEMPERAMENTO
Adicción a la heroína	Ciclotímico e hipertímico
Trastornos de ansiedad	Ciclotímico e irritable
Trastorno obsesivo compulsivo	Ciclotímico
Demencia con agitación	Ciclotímico e irritable

CONCLUSIONES

En general, la mayoría de los estudios clínicos se han centrado en el temperamento ciclotímico, que ha sido descrito como un rasgo menos “permanente” de inestabilidad afectiva y conductual. Este tipo de temperamento se encuentra en la mayoría de los pacientes con trastorno Bipolar tipo II (BENZAZZI 2009) y puede llegar a ser el punto de encuentro del espectro bipolar y la depresión unipolar con las comorbilidades asociadas (BENZAZZI 2006).

Los diferentes investigadores de los trastornos afectivos resaltan la importancia de dilucidar los rasgos de temperamento predominante en cada trastorno psiquiátrico, particularmente del espectro bipolar.

Los rasgos de temperamento son, sin duda, un componente evolutivo innato de la humanidad, que caracterizan la forma como los individuos se relacionan con el medio, exhibiendo cualidades únicas como sumisión, romance, sexualidad, violencia, agresión, liderazgo y conquista (AKISKAL *et al.* 2005). Estos atributos pueden desencadenar, en un momento determinado, con la predisposición genética y el detonante ambiental indicado, los episodios afectivos que hacen parte del espectro bipolar.

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977;134(11):1227-33.
- Akiskal HS, Brieger P, Mundt C, Angst J, Marneros A. Temperament and affective disorders. The TEMPS-A Scale as a convergence of European and US-American concepts. *Nervenarzt* 2002 Mar;73(3):262-71.
- Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):3-16.
- Akiskal HS, Mendlowicz MV, Girardin JL, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short versions of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* 2005;85:45-52.
- Akiskal HS. In search of Aristotele: Temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. *J Affect Disord* 2007;100:1-6.
- Akiskal HS, Akiskal KK, Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Tusini G. Bipolar II and anxious reactive "comorbidity": toward better phenotypic characterization suitable for genotyping. *J Affect Disord* 2006;96(3): 239-47.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl 1):5-30.
- Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry* 2005;66:914-21.

- Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):45-52.
- Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):231-9.
- American Psychiatric Association. Manual para el diagnóstico y clasificación de los trastornos mentales. 1994.
- Benazzi F. Does temperamental instability support a continuity between bipolar II disorder and major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2006; 21(4):274-9.
- Benazzi F. Defining mixed depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(4):932-9.
- Benazzi F. Cyclothymic Temperament. *Psychopathology* 2009;42:165-9.
- Camacho A, Akiskal HS. Proposal for a bipolar-stimulant spectrum: temperament, diagnostic validation and therapeutic outcomes with mood stabilizers. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):217-30.
- Camacho A, Simmons AN, Ng B, Matthews SC, Akiskal HS. A factor analysis of different temperament domains in a border region in rural Southern California. *J Affect Disord* 2010 Apr 12 Epub ahead of print.
- Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(6):573-88.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality. 1994, Washington University. St. Louis, MO.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):975-90.
- D'Ambrosio V, Albert U, Bogetto F, Maina G. Obsessive-compulsive disorder and cyclothymic temperament: An exploration of clinical features. *J Affect Disord* 2010, Jun 28 Epub ahead of print.
- Di Florio A, Hamshere M, Forty L, Green EK, Grozeva D, Jones I, et al. (2010). Affective temperaments across the bipolar-unipolar spectrum: examination of the TEMPS-A in 927 patients and controls. *J Affect Disord* 2010;123(1-3):42-51.

- Demetrovics Z, Varga G, Szekely A, Vereczkei A, Csorba J, et al. Association between novelty seeking of opiate-dependent patients and the catechol-O-methyltransferase Val (158) Met polymorphism. *Compr Psychiatry* 2010 Sep;51(5):510-5.
- Kraepelin E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh, Livingstone.
- Lin CI, Lee SY, Chang YH, Wu JY, Wu YS, Wu PL, et al. Temperaments and genes in bipolar I and bipolar II disorder patients. *Psychiatry Res* 2010;177(3):364-66.
- Maremmani I, Akiskal HS, Signoretta S, Liguori A, Perugi G, Cloninger R. The relationship of Kraepelin affective temperaments (as measured by TEMPS-I) to the tridimensional personality questionnaire (TPQ). *J Affect Disord* 2005;85(1-2):17-27.
- Maremmani I, Pacini M, Popovic D, Romano A, Maremmani AG, Perugi G, et al. Affective temperaments in heroin addiction. *J Affect Disord* 2009;17(3):186-92.
- Ng B, Camacho A, Bardwell W, Sewell DD. Lamotrigine for agitation in older patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(1):207-8.
- Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord* 2008;107(1-3):307-315.
- Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin N Am* 2002;25:713-737.
- Perugi G, Toni C, Maremmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madia A, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: A study of Bipolar I Italian National Sample. *J Affect Disord* 2010;10:1016.
- Serretti A, Mandelli L, Lorenzi C, Landoni S, Calati R, Insacco C, Cloninger CR. Temperament and character in mood disorders: influence of DRD4, SERTPR, TPH and MAO-A polymorphisms. *Neuropsychobiology* 2006;53(1):9-16.

Nombre:

Sexo: M F

Fecha:

EDAD:

ESCALA DE TEMPERAMENTO AUTOAPLICADA (TEMPS-A)

Marque la V (Verdadero) en aquellas frases que sean aplicables a usted durante la mayor parte de su vida
 Marque la F (Falso) para el resto de frases que no sean aplicables a usted la mayor parte de su vida

1	Soy una persona triste, infeliz	V	F
2	La gente me dice que soy incapaz de ver el lado bueno de las cosas	V	F
3	He sufrido mucho en la vida	V	F
4	Pienso que a menudo las cosas salen mal / peor	V	F
5	Abandono fácilmente.	V	F
6	Desde siempre me he sentido un fracasado.	V	F
7	Siempre me he sentido culpable por cosas que los demás considerarían poco importantes.	V	F
8	No tengo tanta energía como otras personas.	V	F
9	Soy la clase de persona a quien no le gustan demasiado los cambios.	V	F
10	Cuando estoy en grupo prefiero escuchar a los demás.	V	F
11	A menudo cedo ante los demás.	V	F
12	Me siento muy inseguro al conocer gente nueva.	V	F
13	Me siento fácilmente herido por las críticas o el rechazo.	V	F
14	Soy el tipo de persona con la que siempre se puede contar	V	F
15	Pongo las necesidades de los demás por encima de las mías	V	F
16	Soy una persona muy trabajadora.	V	F
17	Preferiría trabajar para otra persona que ser el jefe.	V	F
18	Es natural en mí ser pulcro y organizado.	V	F
19	Soy el tipo de persona que duda de todo.	V	F
20	Mi deseo sexual ha sido siempre bajo.	V	F
21	Normalmente necesito dormir más de 9 horas.	V	F
22	A menudo me siento causado sin motivo.	V	F
23	Tengo cambios repentinos de humor y energía.	V	F
24	Mi ánimo y energía son altos o bajos, raramente normales.	V	F
25	Mi habilidad para pensar varía mucho, pasando de ser aguda a torpe sin ningún motivo aparente.	V	F
26	Puedo pasar de que alguien me guste mucho a perder totalmente el interés en esa persona.	V	F
27	A menudo exploto con la gente y luego me siento culpable.	V	F
28	A menudo empiezo cosas perdiendo el interés antes de acabarlas.	V	F
29	Mi estado de ánimo cambia a menudo sin ningún motivo.	V	F
30	Paso constantemente de ser vital a estar chafado.	V	F
31	A veces me voy a la cama triste pero me levanto por la mañana sintiéndome fantástico.	V	F
32	A veces me voy a la cama sintiéndome fenomenal y me levanto por la mañana sintiendo que no vate la pena vivir.	V	F
33	Me dicen que me a menudo me pongo pesimista y que olvido los tiempos felices del pasado.	V	F
34	Paso de tener mucha confianza en mí mismo a sentirme inseguro.	V	F
35	Paso de ser abierto a ser retraído con los demás.	V	F
36	Siento todas las emociones intensamente.	V	F
37	Mi necesidad de dormir cambia mucho, pasando de necesitar unas pocas horas de sueño a más de 9 horas.	V	F
38	La manera en que veo las cosas es a veces intensa pero otras veces apagada (anodina).	V	F
39	Soy el tipo de persona que puede estar triste y contenta a la vez.	V	F
40	Muy a menudo sueño despierto cosas que otras personas consideran imposibles de conseguir.	V	F
41	A menudo tengo un fuerte impulso por hacer cosas escandalosas.	V	F
42	Soy el tipo de persona que se enamora y desenamora fácilmente.	V	F
43	Mi estado de ánimo es generalmente optimista y alegre.	V	F
44	La vida es una fiesta que disfruto al máximo.	V	F
45	Me gusta contar chistes, la gente me dice que soy divertido.	V	F
46	Soy el tipo de persona que cree que finalmente todo saldrá bien.	V	F
47	Tengo gran confianza en mí mismo.	V	F
48	A menudo tengo ideas brillantes.	V	F
49	Estoy siempre muy activo.	V	F
50	Puedo hacer muchas cosas sin cansarme.	V	F
51	Tengo un don para el habla, convenzo e inspiro a los demás.	V	F
52	Me gusta emprender nuevos proyectos, aunque sean arriesgados.	V	F

53	Una vez decido hacer algo nada puede detenerme.	V	F
54	Me siento totalmente cómodo incluso estando con personas que apenas conozco.	V	F
55	Me encanta estar con mucha gente.	V	F
56	La gente me dice que a menudo meto la nariz en los asuntos de los demás.	V	F
57	La gente me considera una persona generosa, que gasta mucho dinero en los demás.	V	F
58	Tengo habilidades y conocimientos en muchas áreas.	V	F
59	Siento que tengo el derecho y el privilegio de hacer lo que quiera.	V	F
60	Soy el tipo de persona a quien le gusta ser el jefe.	V	F
61	Cuando no estoy de acuerdo con alguien puedo meterme en una discusión acalorada.	V	F
62	Mi deseo sexual es siempre alto.	V	F
63	Normalmente puedo pasar con menos de 6 horas de sueño.	V	F
64	Soy una persona malhumorada (irritable).	V	F
65	Soy una persona insatisfecha por naturaleza.	V	F
66	Me quejo mucho.	V	F
67	Soy muy crítico con los demás.	V	F
68	A menudo me siento inquieto.	V	F
69	A menudo me siento tenso.	V	F
70	Me siento impulsado por una inquietud desagradable que no comprendo.	V	F
71	A menudo me enfado tanto que lo destrozaría todo.	V	F
72	Cuando estoy de mal humor podría enzarzarme en una pelea.	V	F
73	La gente me dice que exploto por nada.	V	F
74	Cuando me enfado respondo bruscamente.	V	F
75	Me gusta tomar el pelo a la gente, incluso a la que apenas conozco.	V	F
76	Mi humor corrosivo me ha metido en problemas.	V	F
77	Puedo ponerme tan furioso que podría herir a alguien.	V	F
78	Soy tan celoso de mi pareja que no puedo soportado.	V	F
79	La gente dice que digo muchos tacos.	V	F
80	Me han dicho que me pongo violento con solo unas copas.	V	F
81	Soy una persona muy escéptica.	V	F
81	Podría ser un revolucionario.	V	F
83	Mi deseo sexual es a menudo tan intenso que llega a ser realmente desagradable.	V	F
84	(Mujeres solo): Tengo ataques incontrolables de ira antes de la menstruación.	V	F
85	Que yo recuerde siempre he sido una persona aprensiva.	V	F
86	Me preocupo siempre por una cosa u otra.	V	F
87	Me siguen preocupando cosas cotidianas que los demás consideran poco importantes.	V	F
88	No puedo hacer nada para dejar de preocuparme.	V	F
89	Mucha gente me ha dicho que no me preocupe tanto.	V	F
90	Cuando estoy estresado, a menudo mi mente se queda en blanco.	V	F
91	Soy incapaz de relajarme.	V	F
92	A menudo me siento muy inquieto por dentro.	V	F
93	Cuando estoy estresado, a menudo me tiemblan las manos.	V	F
94	A menudo tengo molestias en el estomago.	V	F
95	Cuando estoy nervioso, puedo tener diarrea.	V	F
96	Cuando estoy nervioso a menudo tengo náuseas.	V	F
97	Cuando estoy nervioso, tengo que ir con frecuencia al baño.	V	F
98	Cuando alguien tarda en volver a casa temo que haya tenido un accidente.	V	F
99	A menudo temo que alguien de mi familia contraiga una enfermedad grave.	V	F
100	Siempre estoy pensando que alguien pueda darme malas noticias sobre un miembro de mi familia.	V	F
101	Mi sueño no es descansado.	V	F
102	Frecuentemente tengo dificultad para dormirme.	V	F
103	Soy, por naturaleza, una persona muy cautelosa.	V	F
104	A menudo me despierto por la noche asustado pensando si hay ladrones en casa.	V	F
105	Cuando estoy estresado, fácilmente sufro dolores de cabeza.	V	F
106	Cuando estoy estresado siento una sensación desagradable en el pecho.	V	F
107	Soy una persona insegura.	V	F
108	Incluso pequeños cambios en la rutina me estresan mucho.	V	F
109	Cuando conduzco, incluso aunque no he hecho nada incorrecto, tengo miedo de que la policía pueda pararme.	V	F
110	Los ruidos inesperados me sobresaltan fácilmente.	V	F

Psicopatología de la hipomanía

Fabiola Navarro Marún, MD
Jorge Téllez-Vargas, MD

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La historia del concepto de hipomanía es larga y está entremezclada con la evolución de los conceptos de manía, ciclotimia, trastorno bipolar y elevación del humor en general.

El humor elevado es una condición mental identificada por HIPÓCRATES, en el siglo 5 a.C (“hypomaenomenoi” “hypomanics”).

ERICH MENDEL en 1881 describió el concepto de hipomanía en su libro *Die Manie* para caracterizar un tipo de personalidad hipertímica: “recomiendo llamar hipomanía a los tipos de manía que tengan una intensidad menor a nivel fenomenológico” (DORAN 2008).

JULES FALRET (1851) y EWALD HECKER (1898), consideraron que el humor elevado es el rasgo central de la hipomanía y no le dieron importancia a otros núcleos sintomáticos, como las alteraciones del pensamiento y de la actividad. Años más tarde, KRAEPELIN (1891) puso énfasis en las manifestaciones conductuales que se suman al

humor elevado y consideró que la hiperactividad es la manifestación fundamental de la hipomanía (BENZAZZI y AKISKAL 2009).

KRAEPELIN (1891) describió la hipomanía como una manifestación de la enfermedad diferente de la manía aguda y la depresión:

“Designamos con el nombre de hipomanía, a las formas más leves de la excitación maniaca. La flexibilidad mental, la aptitud para dirigir la atención, se hallan a veces aumentadas; los enfermos pueden parecer más despiertos, más penetrantes, más activos que antes”

“Vemos sobre todo que tienen una habilidad para percibir parecidos lejanos que sorprende a veces al interlocutor, porque hace que el enfermo sea capaz de encontrar expresiones agradables, salidas, juegos de palabras, comparaciones e invenciones asombrosamente ingeniosas”

“ Sin embargo notamos también, incluso en los grados más leves, falta de unidad interior en el curso de las representaciones, incapacidad para seguir una determinada dirección del pensamiento, para elaborar y ordenar lógicamente con calma, ideas dadas, inestabilidad del interés, saltos bruscos e involuntarios de una idea a otra. “

“El humor del enfermo es alegre, sereno, influido por el sentimiento que tiene sobre el aumento de su poder. Tiene un impulso que nada detiene, está seguro de vencer, lleno de valor, se siente contento y feliz”

“El más sorprendente de todos los síntomas es el aumento de la actividad del enfermo: siente la necesidad de salir de su casa, de establecer estrechas relaciones con todos los que lo rodean, de tener un rol. Esta actividad infatigable dura día y noche: el trabajo parece fácil, las ideas fluyen a su mente”.

La primera definición operacional de la hipomanía fue realizada por FEIGHNER *et al.* (1972). En 1975, FIEVE y DUNNER desarrollaron el concepto de trastorno bipolar II en pacientes hospitalizados que tenían historia de hipomanía.

Las definiciones modernas de manía e hipomanía derivan de los estudios de CLAYTON, PITTS, y WINOKUR quienes concibieron los criterios que años más tarde fueron incorporados en la tercera edición del Manual de Diagnóstico y Clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 1987), criterios que fueron refinados por DUNNER *et al.* (1970) al diferenciar los tipos I y II del trastorno bipolar (MARNEROS y ANGST 2000).

Actualmente, el concepto de hipomanía posee importantes implicaciones clínicas y terapéuticas que necesitan ser tenidas en cuenta, por ejemplo:

- En el trastorno bipolar tipo II, la hipomanía es el rasgo central del trastorno pero su principal manifestación clínica son las depresiones sindromáticas y subumbrales, dado que la hipomanía (con duración de días a semanas) ocupa una menor proporción de los períodos sintomáticos, como se comentó anteriormente (BENZAZZI 2009).
- En el trastorno bipolar subsindromático, descrito por LEWINSOHN en 1995, la hipomanía tiene considerable validez y una prevalencia del 5% en adolescentes (ANGST *et al.* 2003).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la hipomanía es difícil de evaluar porque el concepto de hipomanía incluye un grupo heterogéneo de síntomas y no refleja verdaderamente una población uniforme de pacientes. Además, existe sub-registro debido a que los criterios utilizados son muy rígidos y las formas leves y subsindrómicas del humor elevado no son tenidas en cuenta por los clínicos (HANTOUCHE *et al.* 2003).

En general se considera que la hipomanía es de 5 a 10 veces más frecuente que la manía.

Recientes estudios epidemiológicos muestran que las hipomanías subumbrales son más frecuentes que las hipomanías sindromáticas (BENZAZZI y AKISKAL 2009).

CRITERIOS CLÍNICOS

La hipomanía es el rasgo central del trastorno bipolar tipo II pero la duración de los episodios ocupa solamente una pequeña proporción de los periodos sintomáticos de los pacientes bipolares, un 40-50% de las semanas de seguimiento (JUDD *et al.* 2003).

El principal problema de los criterios diagnósticos de la hipomanía, es que están basados en conceptos clínicos que no han sido validados en estudios epidemiológicos, lo que permite que el diagnóstico del trastorno bipolar II y de otros síndromes bipolares subumbrales continúen siendo materia de debate. Sin embargo, es claro que la evaluación y detección de la hipomanía es decisiva para el diagnóstico del trastorno bipolar tipo II, del trastorno bipolar subsindromático, diagnóstico que generalmente se realiza 8 y 10 años después del primer episodio depresivo.

Las fallas en la detección de la hipomanía producen falsos diagnósticos de depresión unipolar, de tal manera que un 50% de los trastornos depresivos son reclasificados, años más tarde, como trastorno bipolar II cuando se indaga por la hipomanía (HANTOUCHE *et al.* 1998).

Existen formas sutiles o fugaces de hipomanía intercaladas en la evolución de los cuadros afectivos de manera que resulta difícil su detección. Para tener un claro entendimiento del fenotipo depresivo, es importante incrementar la detección de los síntomas hipomaniacos y poder distinguir acertadamente la depresión unipolar del trastorno bipolar II (ANGST y CASSANO 2005).

EL ESPECTRO BIPOLAR

El diagnóstico de hipomanía es clave para entender el concepto de espectro bipolar.

El modelo del espectro bipolar sugiere que varias presentaciones clínicas de la enfermedad bipolar, que no están incluidas en el DSM IV o la CIE-10, hacen parte de un modelo continuo del humor. Aunque la distinción entre trastorno bipolar y depresión unipolar en la práctica clínica es aparente, sus fenotipos solamente son parcialmente descritos en los sistemas de clasificación (ANGST y CASSANO 2005).

AKISKAL *et al.* (1989) revisaron el concepto de espectro bipolar, que constituye un retorno al concepto amplio de la enfermedad propuesto por Kraepelin, pero es el llamado estudio de Zúrich, un estudio de cohorte prospectivo con 591 adultos jóvenes, el que brinda un sustancial cuerpo de evidencia que apoya el concepto de espectro bipolar (ANGST y CASSANO 2005).

En 1978 fueron entrevistados 4547 sujetos del cantón de Zúrich con edades entre los 19 y 20 años, de los cuales fueron seleccionados 591 que fueron evaluados en 6 ocasiones entre 1979 y 1999 mediante una lista de control de síntomas de 90 ítems (EICH *et al.* 2003).

Los investigadores utilizaron tres clases de criterios operacionales para detectar la hipomanía:

- Los criterios del DSM IV para hipomanía
- Los criterios “estrictos” (hard) que comprendían presencia de euforia, irritabilidad o hiperactividad, presencia de al menos 3 de los 7 síntomas del DSM IV, síntomas hipomaniacos de mínimo un día de duración y las consecuencias de los síntomas.

- Los criterios “amplios” (soft) correspondían a presencia de euforia, irritabilidad o hiperactividad, presencia de 2 de los 7 síntomas del DSM IV, sin criterio de duración, sin incluir las consecuencias de los síntomas.

Los resultados del estudio se pueden resumir así:

- Los criterios del DSM IV detectaron trastornos mayores del humor pero fallaron en detectar los trastornos bipolares menores y la depresión leve.
- Los criterios “estrictos” y “amplios” fueron más sensibles para detectar síntomas hipomaniacos y casi doblaron la prevalencia de trastornos del humor dentro de la población diagnosticada usando los criterios del DSM IV (49.5% versus 25.7%)
- La alta sensibilidad de los criterios de ZÚRICH para síntomas hipomaniacos permitió un aumento en el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.
- Aplicando los criterios “amplios” de ZÚRICH se observó que más de la mitad de los pacientes diagnosticados con depresión mayor correspondían a un trastorno bipolar tipo II.

Actualmente, el concepto de espectro bipolar incluye los siguientes trastornos (AKISKAL y PINTO 1999):

- Trastorno bipolar I (MD): historia de episodios de manía y de depresión mayor
- Trastorno bipolar II (Dm): historia de episodios de depresión mayor que alternan con episodios de hipomanía o con síntomas hipomaniacos
- Trastorno bipolar menor (MinBP = md): Historia de distimia, depresión menor o depresión breve recurrente asociadas con hipomanía o con síntomas hipomaniacos
- Hipomanía pura (m): Historia de episodios de hipomanía sin depresión o presencia de síntomas hipomaniacos, únicamente.

Como resultado del estudio de ZÚRICH, ANGST *et al.* (2003) redefinieron la bipolaridad subclínica y propusieron un concepto amplio para el espectro bipolar leve, que de acuerdo con los datos epidemiológicos obtenidos en el estudio, corresponde en un 11% al espectro del trastorno bipolar y un 13% probablemente sea una expresión intermedia entre el trastorno bipolar y la normalidad. La prevalencia observada del espectro bipolar “leve” fue similar a la del espectro depresivo (23.7% vs 24.6%). Los autores concluyen que los síntomas “subumbrales” de hipomanía con depresión leve son indicadores de bipolaridad y que el diagnóstico e identificación del espectro bipolar depende de la definición de hipomanía, que se emplee en la investigación clínica.

PSICOPATOLOGÍA DE LA HIPOMANÍA

La hipomanía, de acuerdo con el DSM-IV (APA, 1994) es un síndrome conformado por afecto irritable o elevado (euforia) y al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si el afecto es irritable solamente): aumento de la autoestima o grandiosidad (no delirante), disminución de la necesidad de dormir, distractibilidad, lenguaje verborreico, fuga de ideas, hiperactividad, agitación psicomotora e involucración excesiva en actividades placenteras con alto potencial para producir consecuencias graves. Los cambios en el comportamiento no deben ser severos y no deben ocasionar alteraciones en el desempeño social o laboral o requerir hospitalización.

La hipomanía puede presentarse como un solo episodio, como un estado continuo fluctuante o hacer parte de un continuo que va de la normalidad a la manía.

No existen datos sistemáticos en la fenomenología y los aspectos psicométricos de la hipomanía, por lo cual, frecuentemente es subdiagnosticada (HANTOUCHE *et al.* 2003).

Son varias las razones por las cuales no se reconocen los síntomas hipomaniacos: su egosintonía, el no ocasionar sufrimiento al paciente ni limitar su productividad, su asociación con los ritmos circadianos o estaciones y el estereotipo de manía que posee el psiquiatra, quien solo considera como maniacos los niveles altos de agitación psicomotriz (ANGST y CASSANO 2005; GHAEMI *et al.* 2006).

La hipomanía tiene una posición central en el humor elevado y en el diagnóstico en los trastornos del humor pero no existe un solo síntoma patognomónico de hipomanía, y para hacer el diagnóstico es necesario tener en cuenta la constelación sintomática (BENAZZI 2007a).

La hipomanía suele presentarse con síntomas más sutiles que los descritos por KRAEPELIN. Se aprecia autoestima elevada y el paciente se jacta de sus logros, celebra ruidosamente sus actos, se percibe talentoso y seguro, se torna indiscreto, agresivo e hipercrítico y alberga un íntimo deseo de destacar y alcanzar notoriedad. No reconoce el carácter patológico de su comportamiento y con frecuencia, exige un trato especial.

Su humor es alegre, sereno y está influido, según la descripción de KRAEPELIN, por el sentimiento que tiene sobre el aumento de su poder. El optimismo tiñe todas sus actividades y pensamientos y pueden ser sensibles a los halagos pero intolerantes a las críticas.

Los resultados del estudio de BENAZZI (2007) iniciaron la controversia. Los síntomas más frecuentes observados en la hipomanía son: aumento de la actividad (97%), aumento de la energía (96%), aumento de ideas y de planes (91%), aumento de la confianza (86%), disminución del sueño (84%), locuacidad (72%), menor inhibición (71%) y mayor optimismo (68%). (BENAZZI 2007a).

Para BENAZZI y otros clínicos el síntoma cardinal es la hiperactividad motora y psíquica. Se muestra infatigable y su vitalidad no respeta horario y experimenta una marcada necesidad

de estar en movimiento. Su actividad tiene una finalidad definida, hecho que diferencia la hipomanía del episodio maniaco. Sin embargo, el hipomaniaco emprende solo lo placentero y dependiendo de la intensidad de la hipomanía, deja de ser perseverante, no completa lo iniciado y puede descuidar sus deberes y compromisos.

AKISKAL y BENAZZI (2005) en una revisión con 563 pacientes ambulatorios observaron que la presencia de hiperactividad, mucho más que los cambios del humor, es crucial para realizar el diagnóstico de hipomanía, observación que es compartida por varios investigadores (ANGST *et al.* 2003; HANTOUCHE *et al.* 2003, BENAZZI 2004, ANGST *et al.* 2005, BENAZZI 2007b).

La hiperactividad es el síntoma más recordado por los pacientes e informantes (BENAZZI 2003, AKISKAL 2005) y está estrechamente relacionada con validadores de bipolaridad como la historia familiar positiva para enfermedad bipolar (ANGST *et al.* 2003, BENAZZI 2005).

GOODWIN y JAMISON (2007) consideran que la hiperactividad es el signo más común de la manía y la hipomanía (90% de los casos), mientras que la euforia es menos frecuente (63% de los casos) y es un indicador clínico menos confiable que la hiperactividad. Además, la hiperactividad mejora ostensiblemente la detección de episodios previos de hipomanía (BENAZZI 2003; BENAZZI 2007b; GAMMA *et al.* 2008).

En resumen, las características objetivas indicadoras de hipomanía suelen tener mayor peso diagnóstico que las apreciaciones subjetivas sobre el estado de ánimo en la evaluación de trastorno bipolar tipo II.

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO

En el estudio de la hipomanía son objeto de controversia el núcleo psicopatológico central, la utilidad y precisión de los criterios del DSM IV, la duración de los síntomas para el diagnóstico y el perfil de los síntomas observados en el episodio hipomaniaco.

Núcleo psicopatológico central

Las clasificaciones descriptivas contemporáneas han sacrificado la profundidad de la fenomenología por la descripción esquemática de los criterios operativos.

En las clásicas descripciones de hipomanía hechas por KRAEPELIN (1913), HECKER (1898) y FALRET (1854) los síntomas se agrupan en tres dominios: la excitación del humor, del pensamiento y de la actividad, sin darle prioridad a ningún dominio sintomático. De acuerdo con KRAEPELIN, la manía y la hipomanía pueden ser diagnosticadas aún en ausencia del humor elevado, como sucede en la manía depresiva, si existen alteraciones psicopatológicas en otros dominios como el pensamiento y la conducta.

Durante varias décadas se consideró a exaltación afectiva como el síntoma cardinal de la hipomanía y la manía pero nuevas investigaciones, como lo hemos comentado, pusieron de presente que es la hiperactividad el síntoma preponderante.

ANGST propone dos tipos de criterios para la hipomanía: el primero, incluye la presencia de hiperactividad que se acompaña de 3 o más de los 7 síntomas del DSM IV, duración de un día y deterioro en el funcionamiento del paciente y, el segundo, presencia de hiperactividad acompañada de 2 o más de los 7 síntomas del DSM IV, con duración de un día, sin deterioro funcional.

En el estudio llevado a cabo por BENAZZI (2007c) con 137 pacientes ambulatorios bipolares II comparados con 76 pacientes depresivos que fueron entrevistados para indagar por síntomas y episodios hipomaniacos previos, mediante la entrevista clínica estructurada del DSM IV y los criterios diagnósticos de ANGST para hipomanía, observó que ambos criterios diagnosticaron un número similar de pacientes, que la hiperactividad fue más frecuente que la elación del afecto en los pacientes bipolares II y que si se hace énfasis en la historia de hiperactividad, mucho más que en los cambios del

humor, disminuye la frecuencia de falsos negativos en el diagnóstico del trastorno bipolar II.

En otro trabajo, BENAZZI (2007a) en un intento por validar los criterios de ANGST, encontró que estos criterios no sobre diagnosticaron la hipomanía, en una muestra de 213 pacientes bipolares II y pacientes con depresión mayor ambulatorios. En los pacientes se indagó por los síntomas más frecuentes durante los episodios de hipomanía de acuerdo con los criterios del DSM IV y durante los episodios con síntomas hipomaniacos (al menos 3 síntomas), por el número de episodios presentados, por la duración de cada episodio y por el nivel de funcionamiento durante los episodios.

Los principales resultados del estudio son:

- El trastorno bipolar tipo II estuvo presente en el 21,6% de los pacientes sin historia de hiperactividad y en el 81.0% de pacientes con historia de hiperactividad; en 25% de los pacientes sin humor elevado y en el 63.3% de los pacientes con exaltación afectiva.
- La hiperactividad como predictor del trastorno bipolar II, tuvo una sensibilidad de 90.5%, una especificidad de 61.8% y un valor predictivo positivo de 81%.
- La hiperactividad estuvo presente en el 89.5% de los pacientes con historia de 5 o menos síntomas hipomaniacos, mientras que el humor elevado estuvo presente en el 76.6%.
- Se identificaron tres factores en la hipomanía: el humor elevado, la activación mental (“racing/crowded thoughts”) y hiperactividad.
- No se observó relación entre hiperactividad y cambios en el humor.

Los criterios del DSM IV

Como se comentó anteriormente, los obstáculos en el diagnóstico de hipomanía se refieren a la prioridad de los cambios del humor sobre los otros síntomas del síndrome hipomaniaco y a la duración mínima de los síntomas.

De acuerdo con los criterios del DSM IV requiere una duración mínima de cuatro días del episodio hipomaniaco sin que se presente marcado deterioro del funcionamiento del paciente; criterio que no ha sido validado. Además, el DSM IV considera que el humor elevado es el síntoma prototipo de la hipomanía, de tal modo, que en ausencia de la euforia es imposible hacer el diagnóstico.

El DSM-IV al considerar que la agitación debe durar como mínimo cuatro días no permite incluir a los estados mixtos en el espectro de la bipolaridad, a pesar de su alta frecuencia de presentación. Para obviar esta situación, varios autores proponen un criterio menos rígido y consideran que dos días de alteración afectiva son suficientes para diagnosticar la hipomanía (ANGST y CASSANO 2005).

Las investigaciones realizadas por MAJ *et al.* (2002) y el trabajo epidemiológico en Zúrich (ANGST *et al.* 2003) demostraron que la duración promedio de la hipomanía es de 2 días en vez del umbral arbitrario de los 4 días propuesto en el DSM IV, criterio que implica un punto de corte injustificado y deja por fuera del diagnóstico de trastorno bipolar II a pacientes que presentan hipomanías más breves.

El perfil de los síntomas

De acuerdo con AKISKAL los episodios afectivos solo deben documentarse luego haber reconocido un periodo de hiperactividad en el paciente (AKISKAL *et al.* 1977), porque los cambios en el humor

podrían no tener la prioridad e incluso, como lo planteó KRAEPELIN, es posible hacer el diagnóstico de trastorno bipolar en ausencia de éstos.

BENAZZI y AKISKAL (2003) hallaron un incremento del 16% en el diagnóstico de trastorno bipolar II al tener en cuenta las manifestaciones comportamentales de la hipomanía y restarle importancia a los síntomas anímicos.

La estructura de los síntomas de la hipomanía necesita ser definida porque posiblemente no sea una forma menos severa de manía como lo sugiere el DSM IV.

Diversas líneas de evidencia, como la historia familiar, la estabilidad del diagnóstico a largo plazo y los análisis factoriales apoyan la distinción entre el trastorno bipolar I (con manía) y el trastorno bipolar tipo II (con hipomanía) y sugieren que cada uno de ellos debe ser estudiado en forma separada (CORYELL *et al.* 1995; ANGST 1998, AKISKAL *et al.* 2000, CASSANO *et al.* 1992, Benazzi 1999, McMAHON *et al.* 2001).

La manía y la hipomanía podrían no solamente ser diferentes en severidad, sino también en la estructura de los síntomas, aun cuando para el DSM IV son idénticas, con excepción de la presencia de síntomas psicóticos que pueden observarse en una crisis de manía.

SUBTIPOS Y ANÁLISIS FACTORIAL DE LOS SÍNTOMAS DE LA HIPOMANÍA

HANTOUCHE *et al.* (2003) observaron que los pacientes bipolares II con temperamento ciclotímico son la variante “oscura” del trastorno que contrasta con los pacientes que no tienen temperamento ciclotímico, que presentan la variante “soleada” o eufórica del trastorno bipolar. Tabla 1

Tabla 1
Síntomas de las variantes del trastorno bipolar II
y el temperamento ciclotímico

“LADO SOLEADO”	“LADO OSCURO”
Aumento del impulso o la energía	Aumento del consumo de café, tabaco, alcohol
Aumento de la actividad social	Más viajes, conducción imprudente
Menor timidez e inhibición	Irritabilidad, impaciencia
Más planes e ideas	Aumento del deseo sexual
Más hablador	Distraibilidad
Ríe más	Conducta laboral errática
Duerme menos	Compras y gastos excesivos
Mayor autoconfianza	
Mayor motivación laboral	
Humor feliz extremo	
Aumento de la actividad física	
Aceleración del tiempo psíquico	

Fuente: HANTOUCHE *et al.* 2003.

Hipomanía Disfórica

Se trata de un cuadro clínico conformado por cinco factores: síntomas depresivos vegetativos, humor bajo que se acompaña de agitación motora, actividades de alto riesgo, pérdida de interés y pensamiento acelerado (Racing-crowded thoughts) con ideación suicida.

BENAZZI (2008) observó que los pacientes con hipomanía disfórica presentan mayor frecuencia de episodios de depresión mayor, que se inician más temprano y presentan frecuentemente síntomas de una depresión atípica.

La hipomanía disfórica es resultado de la coexistencia de hipomanía y depresión mayor, y su severidad es mayor que la observada en la hipomanía sin disforia.

AKISKAL y las contribuciones de McELROY (2008) han propuesto lo siguientes criterios para la hipomanía disfórica:

- Dos días de hipomanía durante un episodio de depresión mayor, y ausencia de síntomas psicóticos, manía y abuso de sustancias psicoactivas.
- Depresión mayor e hipomanía coexistentes por lo menos durante una semana.

Su prevalencia es alta y es más frecuente en mujeres. AKISKAL observó una frecuencia de 14%, BENAZZI (2007) del 17% y SUPPES *et al.* (2005) del 22% en un grupo de bipolares II ambulatorios.

La funcionalidad del paciente se encuentra siempre afectada debido a la presencia de irritabilidad la cual está presente por definición y es menos común que en la hipomanía no disfórica, los altos niveles de hiperactividad mental pero sin agitación motora lo que genera menor actividad productiva y los síntomas de la depresión mayor concurrente. Los pacientes con hipomanía disfórica tienen una tasa mayor de desempleo comparados con los pacientes hipomaniacos no disfóricos.

La ideación suicida es frecuente (cerca del 50%) y está asociada con la presencia de la hiperactividad mental (Racing-crowded thoughts). La excitación mental es más frecuente y más intensa en pacientes que no exhiben agitación motora (KOUKOPOULOS *et al.* 2005).

La estructura de la hipomanía disfórica es diferente de la hipomanía no disfórica cuyos síntomas principales son el humor elevado, la irritabilidad y la hiperactividad (AGOSTI y STEWARD 2008).

Es preciso recordar que la mayoría de las hipomanías están asociadas con síntomas mixtos o disfóricos que pueden ser percibidos por el paciente como síntomas depresivos, lo que conlleva a un diagnóstico errado.

La hipomanía disfórica no es reconocida formalmente en el DSM IV.

ASPECTOS COGNOSCITIVOS DE LA HIPOMANÍA

Los cambios cognoscitivos en la hipomanía generan cambios conductuales. KRAEPELIN intentó definir el patrón cognoscitivo del trastorno bipolar mediante pruebas de asociación y aprendizaje de palabras y test de retención con ayuda del taquistoscopio.

El paciente con hipomanía hace inferencias arbitrarias en un sentido positivo y acrítico, abstrae selectivamente los pensamientos que confirman las hipótesis más favorables, exhibe una excesiva personalización o egocentrismo que puede llevarlo a la autoreferencia, presenta marcada tendencia a juzgar las cosas de forma dicotómica y a la sobre inclusión de estímulos (COLOM y VIETA 2007).

El pensamiento hipomaniaco se caracteriza por sobrevaloración del yo, lectura positiva de la realidad y optimismo exagerado e injustificado, elementos que corresponden a un pensamiento anastrofista.

El pensamiento anastrofista se caracteriza por:

- Inferencia arbitraria: se llega a conclusiones en ausencia de evidencia
- Abstracción selectiva: lectura positiva de los hechos basados en un impulso hedonista
- Personalización: tendencia a atribuirse a si mismo fenómenos externos
- Pensamiento absolutista dicotómico: selecciona las categorías del extremo positivo
- Sobreinclusión: al valorar un fenómeno cognoscitivo considera un mayor número de variables y de relaciones entre ellas.

El procesamiento de la información durante la hipomanía no tiene valor etiológico, pero juega un rol importante en la gravedad

de la sintomatología. Es importante tener en cuenta que los cambios cognoscitivos son un epifenómeno de la hipomanía, pero no constituyen un síntoma central.

ESTUDIOS CON NEUROIMAGENES

Son escasos los estudios con neuroimágenes en pacientes con hipomanía. MAHLI *et al.* (2004) en un estudio con resonancia magnética funcional con 10 pacientes mujeres con hipomanía comparadas con 10 sujetos sanos, a quienes se presentaron imágenes como estímulos para evocar cambios positivos, negativos, o neutros, observaron tanto en las pacientes con hipomanía como en el grupo control activación de la corteza prefrontal, el núcleo caudado y el tálamo, estructuras que están implicadas en la generación y modulación del afecto. Las diferencias observadas correspondieron a la respuesta a las imágenes positivas y negativas: los pacientes hipomaniacos cuando el afecto era positivo y cuando alternaba con el afecto negativo, presentaron mayor activación en la corteza frontal medial, el cíngulo anterior y el giro parahipocampal, pero cuando el afecto era negativo la mayor activación se observó en las regiones subcorticales.

HIPOMANÍA ESPONTÁNEA VERSUS FARMACOLÓGICA

AKISKAL *et al.* (2003) estudiaron las características clínicas de la hipomanía espontánea y la inducida por fármacos y observaron que los pacientes con hipomanía espontánea exhiben temperamentos de tipo hipertímico y ciclotímico, en tanto que el temperamento depresivo es más frecuente en quienes presentaron hipomanía farmacológica, sin que se alcanzara diferencia estadística y ningún temperamento fue patognomónico ni exclusivo de cada grupo. Además, los pacientes con hipomanía

farmacológica, tenían un mayor número de hospitalizaciones previas por cuadros depresivos, con un curso clínico más crónico y menor frecuencia de intervalos asintomáticos. Los pacientes de este grupo, habían recibido más frecuentemente tratamiento con estabilizadores del ánimo (litio, carbamazepina y ácido valproico) y terapia electroconvulsiva. Llama la atención que la respuesta al litio fue mejor en los pacientes que presentaron hipomanía espontánea (61.5% vs 15.8%), en tanto que la respuesta clínica a la carbamazepina y al ácido valproico fue similar en ambos grupos.

En los pacientes con viraje farmacológico se encontró mayor frecuencia de antecedentes de suicidio en familiares (13.7% versus 3.5%) y mayor riesgo de suicidio (80% vs. 42%) razón por la cual fueron hospitalizados más frecuentemente que los pacientes con hipomanía espontánea.

No se observó diferencias significativas en cuanto a historia familiar de enfermedad bipolar y sexo pero sí hubo diferencia en cuanto a la edad de inicio de los síntomas depresivos, la edad del diagnóstico y en la edad de la primera hospitalización, que fueron más tardías en el grupo de hipomanía farmacológica.

Tampoco se observó diferencia alguna en las características clínica de la hipomanía, al evaluar los diversos parámetros clínicos: disminución del sueño, aumento de la energía, aumento de la auto confianza, aumento de la capacidad de disfrutar del trabajo más de lo habitual, aumento de las actividades sociales, viajes impulsivos, conducción vehicular imprudente, gastos impulsivos de dinero, negocios riesgosos, menor inhibición conductual, verborrea, impaciencia o irritabilidad, distractibilidad, aumento del impulso sexual, euforia, risa fácil y taquipsiquia.

CONCLUSIONES

La hipomanía es el síntoma primordial en el trastorno bipolar tipo II. Infortunadamente su diagnóstico es difícil porque los criterios del DSM IV no permiten la identificación de formas menores o breves como sucede con la hipomanía subumbral que es la forma clínica más frecuente.

La hiperactividad es el fenotipo básico de la hipomanía y constituye su rasgo psicopatológico central, como se ha observado en los diferentes análisis multivariados (BENAZZI 2009).

Las investigaciones recientes han demostrado la presencia de continuidad entre los trastornos bipolares (especialmente el tipo II) y la depresión, hecho que cuestiona los criterios de los actuales sistemas de clasificación, especialmente los criterios de hipomanía del DSM IV que requieren ser revisados y modificados para poder realizar un diagnóstico adecuado de los diferentes tipos clínicos del espectro bipolar.

Sin lugar a dudas, la bipolaridad es claramente una dimensión clínica y no una categoría diagnóstica.

REFERENCIAS

- Agosti V, Stewart J. Hypomania with and without dysforia: comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample. *J Affect Disord* 2008 May;108(1-2):177-82.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000 Sep;59 Suppl 1:5-30.
- Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977 Nov;134(11):1227-33.
- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):49-57.

- Akiskal, Benazzi F. Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania-operational and conceptual dilemmas. *Bipolar Disord* 2005 Oct;7(5):456-64.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Cuarta edición. 1994. Masson, SA. Barcelona.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):143-51.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):133-46.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003 Aug;13 suppl 2: 43-50.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7Suppl4:4-12.
- Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, Ajdacic-Gross V, Eich D, Merikangas KR. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty years prospective study. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2005 Apr;14(2):68-76.
- Benazzi F. Bipolar II versus unipolar chronic depression: a 312-case study. *Compr Psychiatry* 1999 Nov;40(6):418-21.
- Benazzi F, Akiskal F. Refining the evaluation of bipolar II: beyond the strict SCID-CV guidelines for hypomania. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):33-8.
- Benazzi F. Toward better probing for hypomania of bipolar-II disorder by using Angst's checklist. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13(1):1-9.
- Benazzi F. The relationship of major depressive disorder to bipolar disorder: continuous or discontinuous? *Curr Psych Therap Rep* 2005;3:131-9.
- Benazzi F. Testing new diagnostic criteria for hypomania. *Ann Clin Psychiatry* 2007 Apr;19(2):99-104.a
- Benazzi F. Challenging DSM-IV criteria for hypomania: diagnosing based on number of no-priority symptoms. *Eur Psychiatry* 2007 Mar;22(2):99-103.b
- Benazzi F. Is overactivity the core feature of hypomania in bipolar II disorder? *Psychopathology* 2007;40(1):54-60.c

- Benazzi F. Delineation of the clinical picture of Dysphoric/Mixed Hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 May 9;31(4):944-51.d
- Benazzi F, Akiskal H. The modified SCID hypomania Module (SCID-Hba): a detailed systematic phenomenologic probing. *J Affect Disord* 2009 Oct;117(3):131-6.
- Benazzi F. What is Hypomania? Tetrachoric factor analysis and kernel estimation of DSM IV hypomanic symptoms. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(11):1514-21.
- Benazzi F. A prediction rule for diagnosing hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Mar;33(2):317-22.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992 Oct; 26(2):127-40.
- Colom F, Vieta E. Sudden Glory Revisited: Cognitive contents of hypomania. *Psychother Psychosom* 2007;76:278-88.
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995 Mar;152(3):385-90.
- Doran CM. The Hypomania Handbook. The challenge of elevated mood. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams Wilkins 2008.
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G, Muñoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972 Jan;26(1):57-63.
- Gamma A, Angst J, Ajdacic-Gross V, Rössler W. Are hypomanics the happier normals? *J Affect Disord*. 2008 Apr;111(2-3):235-43.
- Ghaemi SN, Saggese J, Goodwin FK. *Diagnosis of bipolar depression*. En: Bipolar Depression. A comprehensive guide. El-Mallakh RS, Ghaemi SN (Eds). 2006 American Psychiatric Publishing Inc. Washington.
- Goodwin J, Jamison K. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2007, Second Edition, New York, Oxford University Press
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):163-73.

- Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):39-47.
- Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, Koukopoulos AE, Girardi P. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int Rev Psychiatry* 2005 Feb;17(1):21-37.
- Kraepelin E. La locura maniaco-depresiva. 1a Edición en Castellano: Editorial Polemos, Buenos Aires 1996-página 9-46. Edición por Juan Carlos Stagnaro.
- McElroy SL. Understanding the complexity of bipolar mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2008 Feb;69(2):e06.
- McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, Badner JA, MacKinnon DF, DePaulo JR. Linkage of bipolar disorder to chromosome 18q and the validity of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Nov;58(11):1025-31.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of “switching” in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002 Oct;159(10):1711-7.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord* 2004 Aug;6(4):271-85.
- Marneros A, Angst J. Bipolar disorders: 100 years after manic depressive insanity. Kluwer Academic Publishers, 2002.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Mar;60(3):261-9.
- Lewinsohn PM, Klien DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 Apr;34(4):454-63.
- Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye Ma, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Oct;62(10):1089-96.

Depresión mixta

Augusto González Parra, MD

En el año 1861, una década después de la descripción original sobre “La Folie Circulaire” por parte de FALRET, el autor expone ante la Sociedad Médica Psicológica de Francia, una categoría especial de “Alienados”, que exhiben todos los signos externos de la manía, pero sus ideas predominantes, son de naturaleza triste (BENOIT 1976).

Otros autores también se refirieron al tema. HEINROTH describió la existencia de Melancholia Mixta Catholica Catatónica y el psiquiatra belga GUISLAN la Melacholia Maniaque. (KOUKOPOULOS y KOUKOPOULOS 1999).

Años más tarde, en 1899, KRAEPELIN, señala que “provisionalmente, podemos utilizar el principio de división más simple, los dos estados en que se compone habitualmente la enfermedad, y que por su carácter opuesto le dan su nombre. Pero observamos a veces estados en los cuales las manifestaciones maníacas y melancólicas, se asocian entre ellas, de suerte que no se puede clasificarlas, ni en una ni en otra categoría, sin violar la lógica.” (BOURGOIS 1995).

En ese mismo año aparece el libro de WILHEM WEYGANDT “Über Die Mischzutade Der Manisch-Depressive Irresens” (Sobre los estados mixtos de la locura maníaco-depresiva), en el cual describe el estupor maníaco, la manía improductiva y la depresión agitada. Esta última, aclara el autor, había sido descrita como “Melancholia Agitans”, por FRANK RICHARZ, el psiquiatra de Robert Shuman (KOUKOPOULOS *et al*, 2005).

Finalmente en 1904, KRAEPELIN completa la descripción elaborando seis posibles tipos de estados mixtos (MARNEROS y ANGST 2000), de acuerdo con los tres parámetros de conducta, ideación y afectividad; a saber:

- El estupor maníaco caracterizado por el aislamiento, la escasa producción verbal, con ausencias de respuestas pero manteniendo risas sin freno y estados súbitos de destructividad o violencia.
- La manía inhibida, caracterizada por la presencia de elementos de excitación, como el hiperverbalismo (logorrea), la asociación rápida y la elación que contrastan con un estado de reposo motor.
- La manía depresiva, cuando la fuga de ideas y actividad motora aumentada coexisten con temas de desesperanza o deseos de muerte.
- La manía llamada improductiva, aparece cuando al humor eufórico se añade un discurso lento con dificultad de comprensión y actividad motora poco aumentada.
- La depresión con fuga de ideas, ocurre cuando está presente este fenómeno en lugar del pensamiento inhibido, pero el humor depresivo y la adinamia persisten sin variación. Tabla 1

Tabla 1
Los estados mixtos descritos por Kraepelin, 1921

SUB-TIPO	HUMOR	IDEAS	ACTIVIDAD
Manía Depresiva	Disfórico	Rápido	Aumentada
Estupor maniaco	Disfórico	Lentas	Disminuida
Depresión Agitada	Triste	Presión	Aumentada
Manía Inhibida	Expansivo	Rápidas	Disminuida
Depresión con fuga de ideas	Depresivo	Rápido	Disminuida

Con el paso del tiempo fue difícil aceptar la asociación o yuxtaposición de dos estados considerados como antagónicos o excluyentes por sí mismos. Autoridades como KURT SNEIDER, negaron su existencia y los consideraron como simples transiciones entre los estados depresivos y maniacos; pero en 1928, LANGE, su sucesor en la clínica de Munich, hizo énfasis en los cuadros de melancolía agitada que se acompañan con especial ansiedad interior y rapidez del pensamiento.

En las clasificaciones actuales, (DSM IV y CIE 10) no se menciona la depresión agitada o mixta, aunque si se establecen reglas para el diagnóstico de la manía mixta pero con criterios muy estrechos.

En 1992, ATHANASIOS KOUKOPOULOS del Instituto Lucio Bini de Roma, hizo renacer el concepto al describir una serie de pacientes depresivos, cuyas características eran la vivacidad de sus gestos, la expresividad aumentada y las crisis de llanto, que hacían recordar la llamada *depresión histeroide*. Insistía el autor en que los síntomas más específicos, eran subjetivos, tales como, la agitación interna, los sentimientos de irritabilidad con períodos de agresividad verbal al mismo tiempo que sus pensamientos desfilaban rápidamente. En algunos de ellos en lugar de la pérdida de la libido, se manifestaba exaltación sexual. Tabla 2

Tabla 2
Fenómenos observados en la Depresión Mixta, según KOUKOPOULOS

Fenómenos observados:

- Humor disfórico
- Ausencia de retardo motor
- Expresividad dramática
- Crisis de llanto fácil
- Facies hipermímica
- Palabra fluida
- Agitación motora
- Labilidad emocional
- Intentos de suicidio

Síntomas Subjetivos:

- Angustia
- Tensión interna
- Irritabilidad
- Desespero
- Impulsos suicidas
- Pensamientos rápidos
- Insomnio inicial

Los familiares o el medio informan sobre:

- Quejas repetidas
- Irritabilidad
- Agresiones verbales
- Excitación sexual
- Agresiones físicas

Hacia el año 2000, FRANCO BENAZZI redefine la depresión mixta como un episodio depresivo que cursa con tres o más síntomas intra episodio de tipo maniaco/hipomaniaco, entre los cuales se incluyen: irritabilidad, labilidad emocional, taquipsiquia, tensión interna, distractibilidad, agitación psicomotora, conductas agresivas, locuacidad, aceleración verbal e incremento de la sexualidad.

El mismo autor (2002) estableció unas cifras porcentuales sobre la combinación de los síntomas hipomaniacos intra episodio en la siguiente forma:

- Irritabilidad, distractibilidad y aceleración (taquipsiquia) (31%)
- Irritabilidad, agitación psicomotora y distractibilidad (15%)
- Distractibilidad, agitación psicomotora y taquipsiquia (16%)

En forma aislada el síntoma más frecuente es la taquipsiquia o aceleración del pensamiento (72%), seguida por irritabilidad, agitación motora y, en forma rara o infrecuente, la pérdida de la necesidad de dormir (1.9%).

Los estados depresivos mixtos se observan frecuentemente en los pacientes bipolares tipo II. Aparecen en edades más tempranas y con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (BENAZZI 2002) y se ha observado mayor presencia de síntomas psicóticos, atípicos y melancólicos al igual que antecedentes de bipolaridad en los familiares (BENAZZI 2005).

Es motivo de controversia si toda depresión agitada es una depresión mixta. En un estudio llevado a cabo por MAJ *et al.* (2006) siguiendo los criterios del RDC, encontraron que solo un 2% de los pacientes tienen al menos 2 síntomas hipomaniacos y que un tercio de los pacientes, aproximadamente, no los presenta. Recordamos aquí que la agitación en la depresión no siempre tiene características globales y puede focalizarse solo en las manos y contrastar con la inhibición motora del resto del organismo (QUEMADA 2000).

De acuerdo con AKISKAL *et al.* (1998) el temperamento hipertímico o el ciclotímico predisponen a la aparición de depresión mixta porque tienen un alto grado de excitabilidad, reactividad emocional y tendencia a exhibir mayores niveles de energía. Ambos temperamentos comparten rasgos como extroversión máxima y gran actividad que son aplicados al trabajo con notable sentido de gregarismo. Además, la libido elevada los lleva a diversas relaciones sentimentales y a frecuentes problemas conyugales.

En el tratamiento de las depresiones mixtas debe evitarse la administración de antidepresivos en especial los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) porque aumentan la agitación, el insomnio, la impulsividad y la taquipsiquia. Además, pueden desencadenar comportamientos suicidas con fatales desenlaces (KOUKOPULOS *et al.* 1995).

Los estabilizadores del humor, como el litio, el ácido valproico y la carbamazepina, son los fármacos indicados. También podrían ser utilizados los antipsicóticos atípicos (KOUKOPULOS *et al.* 1995).

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, et al. Gender temperament, and clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affec Disord* 1998 Sep;50(2,3):175-86.
- Benazzi F. Depressive mixed states: unipolar and bipolar II. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(5):249-53.
- Benazzi F. Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1105-11.
- Benazzi F. Depressive mixed state frequency: Age/gender effects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Oct;56(5):537-43.
- Benazzi F. Unipolar depression with racing thoughts: A bipolar spectrum disorder? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Oct;59(5):570-5.
- Benoit G. *Origines, destin et actualité des états mixtes.* Confront psychiatriques N. 14:1976:105-29.
- Bourgeois M. *Manies dysphoriques et états mixtes.* En: Lamperiere (Ed). Les troubles bipolaires. Agantle Masson. París 1995.
- Koukopoulos A, Pani L, Serra G, Minnai G, Reginaldi D. La depresión ansiosa-excitada un síndrome afectivo mixto. *L'Encephale* 1995 Dec; Supl 6:33-36.
- Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 1999 Sep;22(3):547-64.

- Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, Koukopoulos AE, Ginardi P. Mixed depression states: nosologic and therapeutics issues. *Int Rev Psychiatry* 2005 Feb;17(1):21-37.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):712-9.
- Marneros A. *Angst. J. Bipolar disorders: 100 years after manic depressive insanity*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht. 2000.
- Quemada JJ. *Psicopatología de la motricidad*. En: Luque R, Villagran JM (Ed). *Psicopatología descriptiva* 2000. Ediciones Trota. Madrid.

Comorbilidad en el trastorno bipolar tipo II

*Jorge A. Franco López, MD
Andrés M. Rangel Martínez-Villalba, MD*

INTRODUCCIÓN

La comorbilidad es entendida como la presencia de dos o más condiciones médicas en un mismo individuo, siendo estas independientes y, por tanto, categóricamente diferentes.

De acuerdo con esta definición, un síndrome no niega la existencia de otro, aunque la presencia conjunta puede afectar la presentación, tratamiento y pronóstico de ambos trastornos. En psiquiatría la coexistencia de dos trastornos no implica necesariamente la presencia de diferentes enfermedades porque puede ser el reflejo de la baja confiabilidad y validez de algunas de las categorías diagnósticas de los actuales sistemas de clasificación actual (DSM-IV-TR y CIE 10). Por estas razones, algunos autores sugieren el empleo del término coocurrencia o diagnóstico dual para referirse a la existencia de dos condiciones médicas cuya etiología no ha sido establecida en su totalidad. Más aún, la propuesta es importante porque la influencia del

lenguaje en el pensamiento nos puede llevar a abordar de manera errónea estos fenómenos (LILIENTHAL *et al.* 1994).

Es claro, que esta aproximación epistemológica supera la intención de este capítulo, razón por la cual, utilizaremos el término comorbilidad para referirnos a la presencia de otros trastornos en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Se ha encontrado alta comorbilidad entre los trastornos del espectro bipolar, otros trastornos mentales y condiciones médicas. La prevalencia estimada del trastorno bipolar tipo II (TB-II), teniendo en cuenta los criterios diagnósticos establecidos en el DSM-IV-TR, en la población general es del 1,1%, aunque, otros autores han establecido una prevalencia mayor al utilizar criterios con mayor sensibilidad, como sucedió en el estudio de Zurich, donde se estableció una prevalencia del 5,5% (ANGST *et al.*, 1998). En la reaplicación de la encuesta nacional acerca de la comorbilidad en salud de los Estados Unidos de América, se encontró que el 95% de los pacientes que cumplían criterios para TB-II presentaban comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y el 85% presentaba por lo menos tres trastornos (MERIKANGAS *et al.* 2007), hecho que tiene importantes implicaciones, porque se ha observado que la comorbilidad se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad bipolar (BOYLAN *et al.*, 2004). De acuerdo con estos autores la comorbilidad en el TB-II está asociada con: inicio precoz de la sintomatología, curso más grave de la enfermedad, menor adherencia al tratamiento, menor respuesta al tratamiento con litio, mayor incidencia de estados mixtos y peor calidad de vida.

Por otra parte, la presencia de comorbilidad, dificulta en mayor medida la realización de un diagnóstico adecuado del trastorno bipolar e incrementa el riesgo de suicidio. BALDASSANO *et al.* (2006) encontraron que el 74% de los pacientes con TB-II y comorbilidad presentan ideación suicida, comparado con un 24% en los pacientes sin comorbilidad y que el 45 % de los pacientes bipolares II con comorbilidad habían realizado un intento de suicidio cifra que es significativamente menor que la observada en los pacientes bipolares no comórbidos (5%).

El objetivo de este capítulo es revisar los trastornos mentales y las entidades médicas que con mayor frecuencia presentan comorbilidad con el trastorno bipolar tipo II. Sin embargo, dada la escasez de investigaciones en esta área, algunos datos son extrapolados de los resultados obtenidos en estudios de pacientes con trastorno bipolar tipo I y, por obvias razones, los datos no pueden ser concluyentes por tratarse de dos condiciones categóricamente diferentes.

COMORBILIDAD EN EL EJE I

La comorbilidad en tanto el TB-I como en el TB-II es más la regla que la excepción. Numerosos estudios han demostrado la frecuente presencia de comorbilidad en el eje I, especialmente con trastornos de ansiedad, trastornos por abuso y dependencia de alcohol y sustancias, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos de la conducta alimentaria.

McELROY *et al.* (2001) estudiaron la comorbilidad en el Eje I en un grupo de 288 pacientes bipolares, encontrando una prevalencia ligeramente superior en los pacientes con TB-I en comparación con el TB-II. Figura 1

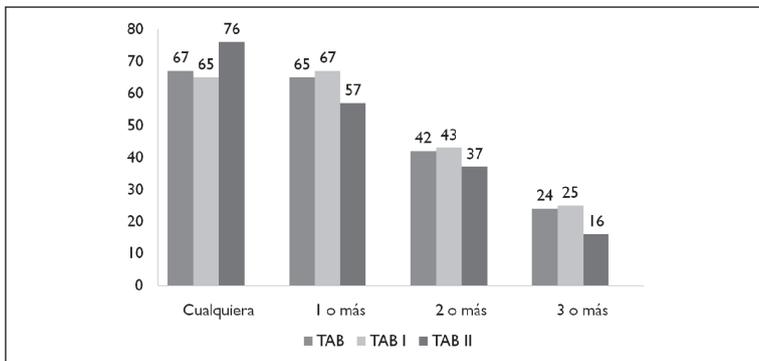


FIGURA 1.
Prevalencia (%) a lo largo de la vida de comorbilidad en el Eje I en pacientes bipolares. Modificado de McELROY *et al.* (2001)

Trastornos de ansiedad

Se trata de una comorbilidad frecuente que ya había sido observada por KRAEPELIN (1921) quien llegó a considerar la ansiedad como una característica del trastorno bipolar, especialmente en los episodios mixtos a los que denominó manía depresiva o manía ansiosa. Hoy en día, se reconoce que la comorbilidad entre los trastornos de ansiedad (TA) y el TB es la más frecuente tanto en estudios poblacionales como clínicos, no solamente como trastornos de ansiedad propiamente dichos, sino como la presencia de síntomas ansiosos, lo que plantea el reto de precisar si la ansiedad es comorbilidad o si se trata de una dimensión del trastorno bipolar como lo sugirió KRAEPELIN (YOUNG *et al.* 1993).

La presencia de síntomas ansiosos se asocia con mayor tiempo en alcanzar la remisión de síntomas tanto en manía, hipomanía o depresión. Los pacientes cuyos síntomas afectivos no remiten reportan frecuentemente historia de ataques de pánico, episodios depresivos de mayor gravedad y un mayor número de episodios afectivos y, de otro lado, la presencia de síntomas ansiosos se correlaciona con una menor respuesta al litio y a otros estabilizadores del ánimo, mayor riesgo suicida, menor capacidad de introspección y menor adherencia a los tratamientos (BOYLAN *et al.* 2004).

MERIKANGAS *et al.* (2007) al evaluar la relación entre TB-II y cualquier diagnóstico de trastorno de ansiedad, en la reaplicación de la encuesta nacional de comorbilidad de los Estados Unidos, encontraron que hasta el 89,2% cumplían los criterios para cualquier diagnóstico de ansiedad a lo largo de la vida, siendo los más frecuentes los ataques de pánico (72,9%), la fobia social (54,6%) y la fobia específica (51,1%). En el estudio *Epidemiologic Catchment Area* se encontró que algunos trastornos de ansiedad son más frecuentes en pacientes con TB-I o TB-II, que en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM); por ejemplo, la prevalencia de vida del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en pacientes con

TB fue del 21% y del 12,8% en pacientes con TDM, en tanto que la prevalencia de vida del trastorno de pánico con o sin agorafobia en pacientes bipolares fue del 20% y del 10% en pacientes con TDM (REGIER *et al.* 1990).

Si bien, estas observaciones son el resultado de estudios poblacionales, se han obtenido resultados similares al tomar en cuenta los pacientes que solicitan atención médica en los diferentes niveles de atención. En un estudio adelantado en los servicios de atención primaria en Hungría que evaluó la prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos de ansiedad en pacientes que cumplían criterios para un trastorno del ánimo (TDM, TB-I, TB-II) se observó que los pacientes con TB-II tienen mayor comorbilidad con ansiedad generalizada (20,8%), agorafobia (37,5%) y fobias específicas (16,7%); que el trastorno de pánico mostró una comorbilidad similar (12,4% y 12,5%) en los pacientes con depresión no bipolar y en el grupo de TB-II y, por último, que la mayor comorbilidad (17,6%) en el grupo de TDM correspondió a la fobia social (RIHMER *et al.* 2001). Hallazgos similares se han encontrado en poblaciones clínicas de los servicios especializados de psiquiatría (SIMON *et al.* 2004).

Los síntomas ansiosos varían de acuerdo con las diferentes fases de los trastornos afectivos. La presencia de síntomas ansiosos es mayor en los períodos subsindromáticos (80,6%) que en los períodos sindromáticos (54%) y que en las fases de eutimia o remisión (38,6%), lo que indica, que aún en los períodos de eutimia, se presenta importante disfunción cognoscitiva y laboral, que origina menor calidad de vida y menores posibilidades de encontrar empleo durante los episodios de eutimia (McINTYRE *et al.* 2006). En algunos pacientes los síntomas de ansiedad se puede dar en las excursiones del estado de ánimo mientras que en otros se manifiestan en los períodos interepisódicos.

Actualmente no disponemos de algoritmos para el tratamiento de la comorbilidad en el TB. Sin embargo, al abordar el tratamiento

de las comorbilidades es necesario tener en cuenta, que su principal objetivo es yugular los síntomas ansiosos sin desestabilizar el TB. En este sentido, aunque no existen estudios concluyentes, algunos autores sugieren no emplear antidepresivos, como fármacos de primera línea, por la posibilidad de desencadenar episodios de viraje y, por lo tanto, se deberían explorar otras alternativas terapéuticas. Sin embargo, el clínico deberá estar atento a considerar su uso en los casos de trastornos de ansiedad graves, o cuando otras medidas no han sido efectivas, manteniendo siempre la prescripción de un estabilizador del ánimo.

Los pacientes con comorbilidad ansiosa muestran pobre respuesta a los anticonvulsivantes para el control de su TB pero la respuesta al litio ha sido similar para grupos con y sin comorbilidad, por lo cual se recomienda prescribirlo como estabilizador del ánimo en estos pacientes (HENRY *et al.* 2003). La lamotrigina ha mostrado buenos resultados en pacientes con trastorno de estrés postraumático pero se requieren estudios con muestras de mayor tamaño que permitan obtener resultados más concluyentes (KECK *et al.* 2006).

Algunos autores han utilizado antipsicóticos atípicos en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo como coadyuvantes de los antidepresivos pero no se tienen resultados en monoterapia (MATSUNAGA *et al.* 2009).

En términos generales podemos concluir:

- No se dispone de suficiente evidencia, y de un adecuado número de estudios clínicos controlados con placebo que nos den respuestas claras y “guías” acerca del tratamiento de la comorbilidad de trastornos de ansiedad en los pacientes bipolares, esto mismo se aplica para otras comorbilidades.
- Se han realizado estudios con antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivantes, benzodiacepinas, y terapia cognoscitivo conductual, pero la evidencia es insuficiente.

- La tarea del médico es identificar y tratar la comorbilidad sin desestabilizar el trastorno “primario”: el trastorno bipolar (SINGH y ZARATE 2006).

Trastorno por abuso y dependencia a sustancias y alcohol

Desde las observaciones tempranas de KRAEPELIN se ha encontrado alta comorbilidad entre el trastorno bipolar y los trastornos por abuso y dependencia de alcohol y sustancias. Aún es materia de investigación si las dos enfermedades son dos entidades diferentes (comórbidas), si están genéticamente relacionadas, o si son expresiones fenotípicas diferentes del TB. Cada vez hay mayor evidencia que demuestra que la comorbilidad se asocia con un peor pronóstico, tasas mayores de episodios mixtos, manía disfórica y ciclado rápido, mayor severidad de síntomas afectivos; mayor frecuencia de agresividad, búsqueda de lo novedoso e impulsividad, incremento del comportamiento suicida, menor remisión de síntomas y menor adherencia a los tratamientos (FRYE y SALLOUM 2006).

El estudio ECA mostró una prevalencia a lo largo de vida de 60.7% para trastornos relacionados con sustancias en personas con TB-I, siendo el alcohol la sustancia más abusada. En los pacientes con TB-II se observó una prevalencia de 46,2% para el abuso de alcohol y de 39,2% para la dependencia al alcohol (REGIER *et al*, 1990). CHENGAPPA *et al*. (2000) observaron que entre los trastornos psiquiátricos del eje I, el trastorno bipolar es el que tiene una mayor comorbilidad con trastornos relacionados con el alcohol y sustancias (57.8%), seguido por la esquizofrenia (33.7%), el trastorno de angustia (28.7%), la depresión unipolar (16.5%) y quienes no padecen trastorno mental alguno (13.8%). La prevalencia de abuso de cocaína fue mayor en el TB-I (11%) que en el TB-II (5.6%) y respecto a la marihuana se observó prevalencia del 20% en TB-I y de 5.6% en pacientes bipolares tipo II. Similares resultados arrojó el estudio *National Comorbidity Survey*

Replication realizado con una muestra de 9.282 pacientes bipolares en quienes se observó una prevalencia de abuso de alcohol de 56,3% en TB-I y de 36% en TB-II y una prevalencia de dependencia al alcohol de 38% en TB-I y 19% en bipolares tipo II (MERIKANGAS *et al.* 2007).

La comorbilidad con abuso y dependencia de alcohol es mayor en pacientes bipolares hombres (49%) que en mujeres (29%) (FRYE *et al.* 2006).

Algunos estudios señalan que el curso clínico y el pronóstico del trastorno bipolar es diferente si el trastorno se inicia antes o después del abuso o dependencia de alcohol, siendo el curso más grave cuando la enfermedad bipolar aparece primero que los trastornos relacionados con el alcohol. En este grupo de pacientes se observa un inicio más temprano de la enfermedad, mayor presencia de estados mixtos y ciclado rápido, incremento de la conducta suicida y, además, los pacientes permanecen sintomáticos durante períodos más prolongados (PACCHIAROTTI *et al.* 2009).

La prevalencia del uso de la nicotina en pacientes bipolares se estima en 66%. A pesar de esta cifra tan alta, el impacto que tiene el cigarrillo en la salud mental y la carga financiera asociada no han sido adecuadamente estudiadas. Un estudio naturalístico, longitudinal, a 24 meses con 175 pacientes bipolares comparados con 64 pacientes con trastorno esquizoafectivo, de tipo bipolar, encontró que el grupo de fumadores tenían menores puntajes en la escala de impresión clínica global y estancias hospitalarias más prolongadas que el grupo de pacientes no fumadores (DODD 2010).

Desafortunadamente no contamos con guías o algoritmos de tratamiento para esta comorbilidad y son escasos los estudios doble ciego. Los resultados de investigaciones con muestras pequeñas o los reportes de caso sugieren que la carbamazepina y el divalproato son más eficaces que el litio en el manejo de la

comorbilidad del trastorno bipolar con adicción a la nicotina (SALLOUM *et al.*, 2005).

Es importante motivar a los pacientes bipolares a dejar el abuso de tabaco para mejorar no solamente su salud mental y física, sino para lograr una mejor respuesta a los estabilizadores del ánimo.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

La comorbilidad entre el TB y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) ha sido ampliamente evaluada, especialmente en niños, población en la que resulta especialmente difícil hacer el diagnóstico (BIEDERMAN *et al.* 2004). La comorbilidad parece ser una condición de doble vía en tanto que hasta el 85% de los niños y adolescentes con TB presentan TDAH y cerca del 22% de los pacientes con diagnóstico de TDAH padecen un TB, especialmente de tipo II —88% de los casos— (WOZNIAK *et al.* 1995). En adultos también se observa la comorbilidad que puede llegar a ser del 50,6% cifra que supera con creces la prevalencia del trastorno atencional (8.3%) en la población general (HALMØY A *et al.* 2010).

Varias hipótesis se plantean para explicar la alta frecuencia de comorbilidad. Algunos autores consideran que las cifras representan la incapacidad para diferenciar si los síntomas corresponden realmente al trastorno bipolar o al déficit atencional, lo que ocasiona que síntomas como inatención, aumento en la actividad motora, impulsividad y pérdida de la necesidad de dormir, se interpreten como pertenecientes a dos entidades diferentes y no se tenga en cuenta que estos síntomas pueden pertenecer a uno solo de los dos trastornos y descartar la presencia del otro. Esta hipótesis no está completamente sustentada y algunos estudios han demostrado que es posible identificar los síntomas que

pertencen al cuadro clínico de una u otra condición; por ejemplo, en los adultos la presencia de ánimo irritable, aumento en la velocidad del pensamiento y distractibilidad deben hacer pensar en TB, en tanto, que la inquietud o el responder en forma impulsiva a una pregunta, son síntomas que hacen parte del TDAH (WILENS *et al.* 2003).

Se postula también que la alta comorbilidad puede estar originada por factores relacionados con el tratamiento de uno de los dos trastornos. Por ejemplo, el uso de psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH puede desencadenar síntomas de agitación que se solaparían con los síntomas de bipolaridad. El antecedente de uso de psicoestimulantes en la infancia para el TDAH se asocia en los pacientes bipolares con un inicio más temprano de la enfermedad, mayor frecuencia de episodios, mayor severidad y duración de los síntomas e, incluso, aquellos pacientes que estuvieron expuestos a dos o más estimulantes tuvieron una edad menor de inicio comparados con quienes recibieron un solo estimulante (SOUTULLO *et al.* 2002; DeBELLO *et al.* 2001). CARLSON *et al.* (2000) al evaluar la respuesta y desenlace del uso de metilfenidato en niños y adolescentes con riesgo de TB comparados con niños con TDAH sin riesgo de bipolaridad, no encontraron diferencias significativas en cuanto a exacerbaciones del TB, aparición de cuadros de manía y efectividad terapéutica, hallazgo que no parece confirmar esta hipótesis.

Es necesario ser cautelosos al analizar esta información, porque es el resultado de estudios retrospectivos lo cual puede generar sesgos que la invaliden y ser precavidos al momento de utilizar los psicoestimulantes porque no existen datos contundentes sobre su seguridad en esta población y su uso podría ser eventualmente perjudicial.

Finalmente, como resultado de algunos estudios longitudinales e investigaciones genéticas con genes candidatos y agregación familiar, algunos autores consideran que el TDAH puede

corresponder a los pródromos de TB o a manifestaciones tempranas del mismo. Los pacientes que presentan aparición de síntomas de manía o hipomanía a más temprana edad tienen un mayor riesgo de comorbilidad con TDAH, comparados con los pacientes cuyos síntomas aparecieron más tardíamente (WOZNIAK *et al.* 1995; FARAONE *et al.* 1997; PERLIS *et al.* 2004).

Los resultados de los estudios familiares sugieren la existencia de una heredabilidad común para el TB y el TDAH. FARAONE *et al.* (1997) en un estudio realizado en 140 niños y 822 parientes observaron que los niños con diagnóstico único de TDAH tenían una mayor probabilidad de tener familiares con TDAH, en forma similar a los niños con TB cuyos familiares tenían hasta 5 veces más riesgo de tener TB, pero los familiares de los niños que presentaban comorbilidad tenían mayor riesgo de presentar episodios depresivos más severos con mayor disfunción cognoscitiva y menores puntajes en la escala de impresión clínica global.

Dadas estas consideraciones, debemos reconocer que existe un reto importante para el psiquiatra, quien debe sospechar y descartar la existencia de comorbilidad en los niños bipolares o con déficit de atención, para poder iniciar un esquema terapéutico adecuado.

En cuanto al tratamiento, se ha podido observar mejores resultados si los pacientes bipolares son tratados con estabilizadores y si se prescriben los psicoestimulantes, únicamente en caso necesario (SCHEFFER *et al.* 2005). Para una mejor información al respecto en niños y adolescentes con comorbilidad, remitimos al lector al capítulo escrito por los doctores Báez y Birmaher, autoridades en la materia.

En un estudio con una muestra epidemiológica pequeña se observó que el litio es eficaz en el tratamiento de adultos con TDAH, con resultados similares a los obtenidos con metilfenidato (DORENGO *et al.* 2002).

Trastornos de la conducta alimenticia

Su prevalencia es alta pero ha sido menos estudiada y comprendida y, con frecuencia pasa desapercibida para el clínico.

Existen varias razones por las cuales es importante examinar la comorbilidad entre los trastornos de la conducta alimenticia (TCA) y el trastorno bipolar.

La prevalencia de los TCA es mayor en los pacientes bipolares comparados con pacientes no bipolares (McELROY *et al.* 2005). Incluso cuando se tienen en cuenta cuadros clínicos que no cumplen los criterios del DSM IV para anorexia o bulimia (TCA no especificados), la prevalencia en pacientes bipolares es considerablemente mayor, por lo cual es importante evaluar y descartar la presencia de los TCA en pacientes bipolares (McELROY *et al.* 2006).

Los dos trastornos comparten características comunes como la inestabilidad emocional, la impulsividad y mayor comorbilidad con trastornos por abuso y dependencia de alcohol y sustancias, y trastornos de ansiedad (McELROY *et al.* 2005).

Algunos estudios se han enfocado en la relación entre los diferentes subtipos de TCA y el trastorno bipolar y han encontrado una fuerte asociación entre el trastorno por atracones, el TB-II, y los trastornos del espectro “blando” bipolar, como la ciclotimia (AKISKAL *et al.* 2006; McELROY *et al.* 2006).

Los TCA, en especial los no especificados y el trastorno por atracones se asocian con deterioro marcado en el funcionamiento del paciente, inicio más temprano del trastorno bipolar, tasas mayores de obesidad, frecuentes ideas de suicidio y de síntomas residuales y peor pronóstico (WILDES *et al.* 2007). Algunos autores consideran esta comorbilidad como un posible marcador de un curso de la enfermedad bipolar más severo (WILDES *et al.* 2007).

FORMANO *et al.* (2010) al evaluar la prevalencia y el impacto de los TCA en un grupo de 148 mujeres con TB I, TB II y ciclotimia de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV, encontraron que 31% de las pacientes reportaron haber presentado al menos un TCA a lo largo de su vida, que la anorexia nervosa fue el trastorno más común (15.5%), seguido por el trastorno por atracones (14.2%) y la bulimia nervosa (5.4%) y, por último, el 4.1% de las pacientes reportaron haber presentado varios TCA a lo largo de su vida. En las pacientes con trastorno por atracones se observó una mayor frecuencia de ciclado rápido y mayor comorbilidad con abuso de sustancias, en comparación con las pacientes con anorexia y bulimia.

Al momento de abordar el tratamiento farmacológico de la comorbilidad es necesario tener en cuenta el subtipo de TCA y el de trastorno bipolar. Lo ideal sería que las intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas ayudaran en el tratamiento de los dos trastornos, pero cuando esto no es posible, lo cual es frecuente, se debe buscar tratar cada uno de los trastornos sin afectar el curso y pronóstico del otro.

El escaso conocimiento actual proviene de extrapolar datos de estudios controlados con estabilizadores del ánimo en el tratamiento de los TCA, estudios de caso, y opiniones de expertos. Debido a la falta de evidencia de estudios controlados para el tratamiento de esta comorbilidad no es posible hacer recomendaciones precisas y tampoco existen guías para el tratamiento farmacológico de los TCA en pacientes bipolares.

Existen numerosos estudios clínicos que evalúan la eficacia de diferentes fármacos en el tratamiento de la bulimia, el trastorno por atracones y los trastornos bipolares tipo I y II y se posee menor evidencia para el tratamiento farmacológico de la anorexia, el TCA no especificado y las formas subumbrales del trastorno bipolar, pero la evidencia es aún menor para el tratamiento de pacientes bipolares con un TCA asociado.

Algunos antiepilépticos han sido estudiados en el tratamiento de los TCA y constituyen una opción a considerar para el tratamiento de pacientes bipolares con TCA comórbido, por su menor posibilidad de alterar el curso del trastorno bipolar en comparación con los antidepresivos. El topiramato es el fármaco que cuenta con mayor evidencia demostrada en cinco estudios controlados con placebo (dos en bulimia y tres en trastorno por atracones) pero también ha mostrado efectos benéficos en el tratamiento de los TCA relacionados con el sueño. La zonisamida también cuenta con evidencia para el tratamiento del trastorno por atracones con obesidad (McELROY *et al.* 2009).

TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

La presencia de un trastorno de personalidad en pacientes bipolares se asocia con un curso más severo de la enfermedad, menor tasa de recuperación, mayor presencia de conductas suicidas, mayor comorbilidad con otros trastornos (ansiedad, alcohol y sustancias) y menor adherencia al tratamiento. En los pacientes bipolares con un diagnóstico asociado en el Eje II se ha encontrado mayor frecuencia antecedentes de abuso y maltrato en su infancia (GARNO *et al.* 2005).

La comorbilidad en el Eje II en el TB es un fenómeno relevante, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 25-50%, habiéndose reportado tasas de hasta 89% (TURLEY *et al.* 1992). Esta diferencia depende no solamente de la metodología y los instrumentos usados en los estudios, sino también del estado clínico del paciente en el momento en que su personalidad es evaluada. Se recomienda evaluar los rasgos de personalidad en los pacientes eutímicos para disminuir el margen de error diagnóstico.

Pocos estudios han comparado la prevalencia de los trastornos de personalidad de acuerdo al subtipo de trastorno bipolar, y existen aún menos estudios en pacientes bipolares con periodos prolongados de eutimia.

Rosso *et al.* (2009) encontraron una prevalencia de trastornos de personalidad de 42.5% en un grupo de 186 pacientes bipolares eutímicos, prevalencia que fue ligeramente mayor, pero sin significancia estadística en el grupo de bipolares tipo I (43%) respecto a los bipolares tipo II (41.7%). Los autores no encontraron diferencias significativas entre los subtipos de TB y los diferentes subtipos de trastornos de personalidad. Tabla 1

Tabla 1
Comorbilidad trastornos de personalidad en pacientes bipolares (Rosso *et al.* 2009).

	OTB-I	TB-II	Ambos trastornos
	(N=71)	(N=115)	(N=186)
Cualquier Trastorno	43.7%	41.7%	42.5%
Clúster A	9.9%	5.2%	7%
Esquizoide	4.2%	1.7%	2.7%
Esquizotípico	4.2%	1.7%	2.7%
Paranoide	2.8%	2.6%	2.7%
Clúster B	15.5%	23.5%	20.4%
Histriónico	4.2%	7%	5.9%
Narcisista	5.6%	7%	6.5%
Límite	5.6%	10.4%	8.6%
Clúster C	21.1%	16.5%	18.3%
Evitativo	4.2%	3.5%	3.8%
Dependiente	5.6%	6.1%	5.9%
Obsesivo - compulsivo	14.1%	7.8%	10.2%

El diagnóstico de trastorno límite de personalidad (TLP) es tema de controversia, debido a que el término es confuso (derivado de la antigua concepción de las neurosis y las psicosis) y carente de delimitación diagnóstica.

El TLP y el trastorno bipolar presentan frecuente solapamiento de síntomas, características comunes como impulsividad, mayor reactividad, inestabilidad emocional, comportamiento suicida y altas tasas de comorbilidad con el Eje I. Teniendo en cuenta estos

hechos, algunos autores como SMITH y colaboradores. (2004) sugieren incluir el TLP dentro de los trastornos del espectro bipolar, en tanto que PARIS *et al.* (2007) consideran que el TLP es una entidad clínica diferente del TB, con quien presenta intersección de múltiples dominios.

COMORBILIDAD CON ENFERMEDADES MÉDICAS

Los pacientes con trastorno bipolar presentan mayor prevalencia de algunas enfermedades médicas en comparación con la población general, circunstancia que empeora el curso y pronóstico de la enfermedad bipolar, incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad y aumenta los costos de salud.

Varios factores contribuyen a la presentación de este fenómeno:

- Los pacientes con trastornos del estado de ánimo presentan alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y de la función tiroidea, que aumentan las concentraciones del cortisol plasmático y las interleukinas proinflamatorias, lo cual incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades, como patologías cardiovasculares o enfermedades inmunológicas.
- En general, los pacientes con trastornos mentales tienen un peor estilo de vida: mayor sedentarismo, consumo de dietas menos balanceadas e incremento en uso de alcohol, nicotina y otras sustancias psicoactivas. El trastorno bipolar no es la excepción.
- Los pacientes bipolares tienden a tener una menor adherencia a los tratamientos ya sean médicos o psiquiátricos y consultan menos que los pacientes sin enfermedad mental.
- Los fármacos utilizados en el tratamiento del TB tienen efectos colaterales que incrementan el riesgo de padecer otras enfermedades. Por ejemplo, algunos de los antipsicóticos como la olanzapina, la clozapina y la quetiapina incrementan el peso

corporal, los niveles de glicemia y de lípidos en sangre, incrementando el riesgo de padecer enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

MOREIRA *et al.* (2010) en un estudio realizado en Brasil con una muestra de 196 pacientes bipolares tipo I, encontraron que 71.9% de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad médica, siendo las más frecuentes migraña (29.6%), hipotiroidismo (21.9%), trauma cráneo encefálico (10.2%), hipertensión arterial (9.7%), epilepsia (8.2%), asma (6.6%), diabetes (4.1%), enfermedad cerebro vascular (1.5%) e hipertiroidismo (1%). Los autores observaron que la duración del trastorno bipolar se asoció de manera positiva con la presencia de comorbilidad médica.

Migraña

En general, la prevalencia de migraña en pacientes bipolares es significativamente mayor a la observada en la población general, y es mayor en pacientes bipolares tipo II (Low *et al.* 2003).

Low *et al.* (2003) en una muestra de 108 pacientes bipolares, encontraron una prevalencia de migraña de 39.8-43.8% en mujeres y de 31.4% en hombres, prevalencia que fue mayor en los pacientes con TB-II, en quienes se observó una prevalencia de 64.7-75% para mujeres y de 40% para hombres, cifras son superiores a las observadas en la población general (12-18% para mujeres y 6-8% para hombres). McINTYRE *et al.* (2006) encontraron una prevalencia menor de migraña (24.8-34.7% para mujeres y 14.9% para hombres) cifra que también supera la observada en la población general.

Los pacientes bipolares con migraña presentan un curso más severo de su enfermedad, con inicio más temprano y mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad, mayor uso de fármacos, y mayor utilización de servicios de salud.

Low *et al.* (2003) sugieren que la comorbilidad con migraña puede corresponder a un subfenotipo del trastorno bipolar.

Disfunción Tiroidea

La comorbilidad de patología tiroidea y trastorno bipolar plantea un problema médico, no solamente por las complicaciones médicas asociadas al hipo e hipertiroidismo, sino porque el estado de ánimo y su estabilidad están íntimamente relacionados con el correcto funcionamiento del eje hipotálamo- hipófisis-tiroideo.

En el análisis de los primeros 500 pacientes que participaron en el estudio STEP-BD se encontró una prevalencia de patología tiroidea en pacientes bipolares de 26.9% en mujeres y de 5-7% en hombres (BALDASSANO *et al.* 2005). CASTILLA *et al.* (2010) en un estudio realizado en varios centros de Argentina, Chile, Colombia, y México encontraron una prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con TB de 12.8%, cifra que es menor a la observada en la población general (5.8%).

La relación entre hipotiroidismo y trastorno bipolar no es solamente debida al efecto secundario de fármacos como el litio o la carbamazepina que pueden afectar la función tiroidea, porque algunos estudios han observado una prevalencia mayor de hipotiroidismo en pacientes bipolares, especialmente en el grupo de TB-II, habiendo controlado la variable de exposición a la medicación (PLACIDI *et al.* 1998).

Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico se ha definido como la presencia de tres o más de las siguientes características: obesidad abdominal (circunferencia abdominal), hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, hipertensión arterial e hiperglicemia.

La presencia del síndrome metabólico tiene graves implicaciones en el estado de salud y calidad de vida, incluyendo un riesgo mayor (tres a cinco veces en comparación con la población general) de mortalidad debida a enfermedad coronaria y un riesgo seis veces mayor de desarrollar diabetes tipo 2.

FAGIOLINI *et al.* (2005) en una muestra de 171 pacientes bipolares encontraron que el 30% cumplían criterios diagnósticos para síndrome metabólico, 49% presentaban obesidad abdominal, 41% hipertrigliceridemia, 48% hipertrigliceridemia con o sin tratamiento, 23% niveles bajos de colesterol HDL, 39% hipertensión arterial y 8% presentaban cifras de hiperglicemia o se encontraban tomando fármacos hipoglicemiantes. Además, observaron que los pacientes con síndrome metabólico tenían tasas mayores de conducta suicida.

La alta prevalencia del síndrome metabólico y la severidad de sus efectos deletéreos invitan al psiquiatra a detectar en forma temprana los síntomas que predicen el síndrome, especialmente cuando se utilizan fármacos como el litio, y algunos antipsicóticos atípicos que incrementan su posibilidad de presentación.

CONCLUSIONES

Es importante reconocer que en la práctica diaria la presencia de comorbilidad es la regla general, por lo cual el clínico debe estar atento a evaluar la presencia de otros trastornos o condiciones médicas, con la finalidad de ofrecer estrategias terapéuticas integrales que generen mayor eficiencia y menor frecuencia de efectos adversos y complicaciones.

En general, en los pacientes bipolares es importante hacer una exhaustiva evaluación teniendo en cuenta la alta comorbilidad con otros trastornos del eje I, II y III.

Al momento de abordar el tratamiento de la comorbilidad es necesario tener en cuenta los siguientes principios:

- El tratamiento ideal es aquel que puede ser útil para ambas patologías.
- Al prescribir un fármaco para el tratamiento de una de las dos patologías se debe tener en cuenta su capacidad para afectar negativamente la otra entidad, ya sea por su acción terapéutica o por sus efectos colaterales.
- Es importante tener en cuenta el subtipo clínico tanto del TCA como del trastorno bipolar en el momento de escoger el fármaco.

En nuestros países en desarrollo es frecuente que los pacientes con trastornos mentales tengan dificultades para acceder a los servicios médicos, por lo que con relativa frecuencia el psiquiatra es el primer médico que los evalúa. Este hecho refuerza el papel médico que debe cumplir el psiquiatra en atención primaria, que no debe limitar su trabajo únicamente a explorar los síntomas mentales sino, que por el contrario, debe abordar al paciente en forma integral y tener siempre en mente, la alta posibilidad de presentación de comorbilidad médica en los pacientes bipolares.

A futuro la psiquiatría tendrá la responsabilidad de generar mejores categorías diagnósticas, que puedan evitar la confusión existente acerca de si determinados trastornos son comórbidos o realmente son manifestaciones fenotípicas diferentes de la misma condición médica, y permitan desarrollar estrategias terapéuticas adecuadas a las necesidades biopsicosociales de los pacientes.

REFERENCIAS

Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the Soft Bipolar Spectrum: Treatment Implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.

Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, et al. Subsyndromal depressive symptoms are

- associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006 Oct;67(10):1551-60.
- Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Apr;28(2):171-81.
- Arvilommi P, Suominen KS, Mantere OK, et al. Adequacy of Treatment Received by Diagnosed and Undiagnosed Patients with Bipolar I and II Disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:102-10.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000 Dec;61(1-2):13-22.
- Benazzi F, Akiskal HS. Delineating Bipolar II Mixed States in the Ravenna-San Diego Collaborative Study: The Relative Prevalence and Diagnostic Significance of Hypomanic Features During Major Depressive Episodes. *J Affect Disord* 2001;67:115-22.
- Benazzi F, Akiskal HS. The Duration of Hypomania in Bipolar II Disorder in Private Practice: Methodology and Validation. *J Affect Disord* 2006; 69:189-96.a
- Benazzi F, Akiskal HS. Biphasic Course in Bipolar II Outpatients: Prevalence and Clinical Correlates of a Cyclic Pattern Described by Baillager and Falret in Hospitalized patients in 1854. *J Affect Disord* 2006;96:183-7.b
- Benazzi F. Bipolar Disorder II: Epidemiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs* 2007;21(9):727-40.
- Benazzi F. A prediction rule for diagnosing hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17;33(2):317-22.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE Jr, Cookson J, Anderson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999 Apr 15;45(8):953-8.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):392-400.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine

- combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006 Jul;67(7):1025-33.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, Tohen M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Dec;11:1-10.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, Rhodes L, Bolden-Watson C, Zhou J, Ascher JA. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1019-23.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A Double-Blind Placebo Controlled Study of Lamotrigine Monotherapy in Outpatients with Bipolar I Depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000 Nov;61(11):841-50.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, et al. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep;64(9):1013-24.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Nov;162(11):2152-61.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the Acute Treatment of Bipolar Depression: Results of Five Double-Blind, Placebo Controlled Trials. *Bipolar Disord* 2008;10:323-33.
- Cullen-Drill M, Cullen-Dolce D. Early and Accurate Diagnosis of Bipolar II Disorder Leads to Successful Outcomes. *Persp Psychiatric Care* 2008;44(2):110-9.
- Deshauer D, Fergusson D, Duffy A, Albuquerque J, Grof P. Re-evaluation of randomized control trials of lithium monotherapy: a cohort effect. *Bipolar Disord* 2005 Aug;7(4):382-7.
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable Factors in the Severity of Affective Illness. *Biol Psychiatry*. 1976;11:31-42.

- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1976 Jan;33(1):117-20.
- Fieve RR., Kumbarachi T., Dunner DL. Lithium Prophylaxis of Depression in Bipolar II, Bipolar II and Unipolar Patients. *Am J Psychiatry* 1976; 133(8):925-9.
- Fountoulakis KN., Vieta E. Treatment for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Available Data and Clinical Perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999-1029.
- Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):442-6.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A Placebo-Controlled Study of Lamotrigine and Gabapentin monotherapy in Refractory Mood Disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for Treatment of Bipolar Depression: Independent Meta-Analysis and Meta-regression of Individual Patient Data From Five Randomized Trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
- Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin Treatment of Mood Disorders: A Preliminary Study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:426-29.
- Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RR. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 Nov;118(5):347-56.
- Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. Publication Bias and the Pharmaceutical Industry: The Case of Lamotrigine in Bipolar Disorder. *Medscape J Med.* 2008;10(9):211-8.
- Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA et al. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008 Jan 1;63(1):125-30.
- Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Dec;18(6):455-60.
- Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Sep;14(5):283-5.

- Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of Bipolar II Disorder: A Critical Review of Current Evidence. *Bipolar Disord* 2004;6:14-25.
- Henry C, Vanm den Bulke D, Bellivier F, Etain B, et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3).
- Jacobsen FM. Low-Dose Valproate: A New Treatment for Cyclothymia, Mild Rapid Cycling Disorders, and Premenstrual Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993;54:229-34.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-Term Weekly Symptomatic Status of Bipolar Disorder II. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders: A Prospective, Comparative, Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-30.
- Jurueña MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb;33(1):94-9.
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982 Sep;39(9):1065-9.
- Keck PE, Strawn JR, McElroy St. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (suppl 1):8-15.
- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL, Calabrese JR. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry* 2009 Jan;70(1):113-21.
- Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC, et al. Effectiveness of Lamotrigine in Bipolar Disorder in a Clinical Setting. *J Psychiatric Res* 2009;43:13-23.
- Ketter TA., Wang PO, Nowakowska C, et al. *Treatment of Acute Mania in Bipolar Disorder*. In: Ketter TA (ed). *Advances in the Treatment of Bipolar Disorder*. Washington, DC. American Psychiatric Publishing. 2005:11-55.

- Kleindienst N, Greil W. Differential Efficacy of Lithium and Carbamazepine in the Prophylaxis of Bipolar Disorder: Results of the MAP Study. *Neuropsychobiology* 2000;42(suppl)1:2-10.
- Koukopoulos A. Ewald Hecker's Description of Cyclothymia as a Cyclical Mood Disorder: It's relevance to the Modern Concept of Bipolar II. *J Affect Disord* 2003;73:199-205.
- Koukopoulos A. *The Primacy of Mania*. In: Akiskal HS, Tohen M. Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient. 2006. John Wiley & Sons Ltd. Chapter 10 pp. 169-92.
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006 Feb;163(2): 210-6.
- Nolen W. Treatment of Bipolar Depression. Paper Presented at the 7th International Conference on Bipolar Disorders. June 7-9, 2007. Pittsburgh, Pennsylvania.
- Perugi G, Ghaemi SN, Akiskal HS. *Diagnostic and Clinical Management Approaches to Bipolar Depression, Bipolar II and Their Comorbidities*. In: Akiskal HS, Tohen M. Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient. 2006. John Wiley & Sons Ltd. Chapter 11 pp. 193-234.
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, et al. Lithium Prophylaxis of Depression in Unipolar, Bipolar II, and Cyclothymic Patients. *Am J Psychiatry* 1982;139:747-52.
- Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, Fiore E, et al. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiol* 1998;38, 222-5.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003 Jun;64(6):680-90.
- Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2004;161:222-9.
- Singh JB, Zarate CA Jr. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord*. 2006;8:696-709.

- Suppes T, Brown ES, McElroy SL, et al. Lamotrigine for the Treatment of Bipolar Disorder: A Clinical Case Series. *J Affect Disord* 1999;53:95-8.
- Suppes T, Maranguell LB, Bernstein IH, et al. A Single Blind Comparison of Lithium and Lamotrigine for the Treatment of Bipolar II Depression. *J Affect Disord* 2008;111:334-43.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, et al. Effectiveness of Restarting Lithium After its Discontinuation in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J Psychiatry* 1997;54:548-50.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998 May;155(5):638-45.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001 Jun;41:184-90.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Role of Risperidone in Bipolar Disorder II: An Open 6 Month Study. *J Affect Disord* 2001;67:213-19.
- Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Torrent C, Benabarre A, Colom F, et al. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003 Oct;4(4):172-6.
- Vieta E, Manuel Goikolea J, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006 Mar;67(3):473-7.
- Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Vallés V, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Jun;11(4):445-52.
- Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001 Dec;67(1-3):207-12.
- Young AH, Carlsson A, Olausson B, et al. A double-Blind Placebo Controlled Study with Acute and Continuation Phase of Quetiapine and Lithium in Adults with Bipolar Depression (Embolden I). *Bipolar Disord* 2008;10(suppl.1):451.

Deterioro cognoscitivo en el trastorno bipolar

Diego J. Martino, MD

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica y recurrente, con alta prevalencia (2-5%), que ha sido señalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la sexta causa de discapacidad en el mundo (MURRAY y LÓPEZ 1996).

Clásicamente, su conceptualización clínica se ha centrado en la presencia de episodios maníacos o hipomaniacos y depresivos de evolución fásica y períodos de eutimia, con restitución interepisódica *ad integrum*. En este contexto, la aparición de algunos déficits cognoscitivos, fueron relacionados con los diferentes tipos de episodios de la enfermedad. Por ejemplo, las fallas atencionales asociadas con episodios maníacos o depresivos fueron reportadas en las primeras descripciones de la enfermedad (KRAEPELIN 1903) y aún constituyen uno de los criterios diagnósticos del DSM-IV. De este modo la investigación del funcionamiento cognoscitivo de los pacientes bipolares durante los períodos de eutimia quedó absolutamente relegada.

Durante las últimas décadas, diferentes estudios han demostrado que la concepción clásica de la existencia de un curso clínico “relativamente benigno” en el TB está más cerca del mito que de la realidad, porque entre uno y dos tercios de los pacientes no logran una adecuada recuperación funcional a pesar de la remisión de los síntomas afectivos (KECK *et al.* 1998; STRAKOWSKI *et al.* 1998; TOHEN *et al.* 2003). A partir de estas observaciones se inició el estudio de los factores relacionados con el déficit cognoscitivo en el TB, estudios que han desarrollado nuevos paradigmas neuropsicológicos encaminados a comprender mejor la sintomatología del espectro bipolar y a establecer mejores estrategias terapéuticas.

DÉFICIT COGNOSCITIVO DURANTE LOS PERIODOS DE EUTIMIA

En la actualidad se acepta que los pacientes con TB durante los períodos de eutimia presentan niveles de inteligencia dentro de los rangos normales, con una ligera tendencia a presentar valores más elevados de IQ verbal que de IQ ejecutivo, hecho que tiene escasa relevancia clínica (QURAIISHI y FRANGOU 2002; SAVITZ *et al.* 2005).

Entre los dominios neurocognoscitivos tradicionales, 2 meta-análisis independientes realizados recientemente (TORRES *et al.* 2007; ROBINSON *et al.* 2006) concluyeron que los pacientes eutímicos presentan déficits en la atención selectiva y sostenida, la memoria verbal y las funciones ejecutivas. Típicamente el perfil de memoria de estos pacientes muestra déficits en el recuerdo libre pero con buenos resultados de reconocimiento, poniendo en evidencia dificultades con las estrategias de recuperación/evocación de la memoria. Estas dificultades en la planificación sugieren déficit en el funcionamiento ejecutivo.

De hecho, alteraciones en los diferentes componentes de las funciones ejecutivas, como planificación, secuenciación, inhibición de respuestas y manipulación mental, han sido consistentemente

descritas en pacientes con TB eutímicos. También se ha observado, aunque con menor consistencia, compromiso de la memoria de trabajo, la memoria visual, y la velocidad psicomotora (QURAIISHI y FRANGOU 2002; SAVITZ *et al.* 2005).

Este perfil de compromiso cognoscitivo, con pobre rendimiento en las medidas de memoria verbal, atención, y funciones ejecutivas, es similar al observado en pacientes con esquizofrenia. De hecho, varios estudios han comparado el perfil neurocognoscitivo de pacientes bipolares con pacientes con esquizofrenia observándose que las diferencias son más cuantitativas que cualitativas, dado que los bipolares presentan un rendimiento intermedio entre los enfermos esquizofrénicos y los controles sanos (SEIDMAN *et al.* 2000; DICKERSON *et al.* 2004a; DABAN *et al.* 2006; TOULOPOULOU *et al.* 2006).

Respecto a los tipos del TB, sólo 2 estudios se han diseñado específicamente para comparar el rendimiento neurocognoscitivo de los pacientes bipolares tipo I y tipo II. TORRENT *et al.* (2006) encontraron un menor rendimiento en pacientes con TB tipo I comparados con TB tipo II en todas las medidas de memoria verbal evaluadas en el estudio, en una de las 4 medidas de funciones ejecutivas, y en ninguna medida de atención; con pequeños *effect sizes* para todos los hallazgos positivos. En este estudio los pacientes con TB tipo II tuvieron un desempeño menor que los controles sanos en todas las medidas evaluadas. En otro estudio más reciente (SIMONSEN *et al.* 2008), los pacientes con TB tipo I rindieron peor que los pacientes con TB tipo II en todas las medidas de memoria verbal evaluadas y en 2 de las 8 medidas de atención/función ejecutiva. En este estudio, los pacientes con TB tipo II tuvieron un mejor desempeño que los controles sanos sólo en 3 de las 8 medidas de atención/función ejecutiva y en ninguna medida de memoria verbal.

Tomados en conjunto, los datos sugieren que los pacientes con TB tipo II podrían tener un patrón de disfunción cognoscitiva menos severo que los pacientes con TB tipo I, aunque la extensión y severidad de la misma aun no ha sido dilucidada.

QUEJAS SUBJETIVAS EN LOS TRASTORNOS COGNOSCITIVOS

Alteraciones en funciones cognoscitivas como la memoria o la atención son motivo de queja frecuente en las personas afectadas por trastornos bipolares cuando se encuentran estabilizadas. A su vez, estas quejas son uno de los efectos adversos más frecuentes del tratamiento farmacológico que impactan negativamente en la adhesión al mismo.

Dos trabajos han explorado la relación entre el auto reporte de fallas cognoscitivas y el desempeño en evaluaciones cognoscitivas estandarizadas. En uno de ellos, se encontró que mientras el 75% de los pacientes evaluados presentaban fallas cognoscitivas significativas (especialmente en memoria) la auto-evaluación de los síntomas fallaba en predecirla (BURDICK *et al.* 2005). En el segundo trabajo se encontró que las quejas sobre la función cognoscitiva eran más importantes en los pacientes más crónicos y con mayor número de episodios, pero de la misma manera que el estudio anterior, se observó que los pacientes que no presentaban quejas cognoscitivas podían presentar fallas en las funciones cognoscitivas (MARTÍNEZ-ARÁN *et al.* 2005).

Estos hallazgos sugieren la necesidad de incluir la evaluación neuropsicológica dentro del examen de rutina en el tratamiento del TB, dado que los pacientes bipolares podrían no ser conscientes de sus fallas cognoscitivas y, por lo tanto, no reportarlas a su médico tratante.

HALLAZGOS EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Dada la elevada carga genética existente en los TB, se considera que los familiares de primer grado de personas bipolares conforman una población con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Ocho de los diez estudios que investigaron el funcionamiento cognoscitivo en familiares de primer grado de personas bipolares reportaron algún grado de déficit cognoscitivo (ROBINSON y FERRIER 2006) específicamente, disminución del IQ ejecutivo y sutiles signos de déficits en las funciones ejecutivas y de memoria verbal.

Hasta la fecha sólo un estudio evaluó el desempeño cognoscitivo de gemelos monocigotos discordantes para TB (GOROUVICHT *et al.* 1999). El gemelo no afectado rindió significativamente peor que los gemelos controles en medidas de atención y memoria de trabajo. Las diferencias fueron mayores en medidas de recuerdo diferido a largo plazo (memoria verbal), en las que ambos gemelos discordantes rindieron peor que los gemelos controles, pero sin diferencias entre ellos, mientras que el recuerdo diferido a corto plazo sólo estuvo comprometido en el gemelo afectado.

Teniendo en cuenta la alta heredabilidad del TB, y que los déficits de memoria verbal y funciones ejecutivas se observan incluso durante los períodos de eutimia, así como en familiares sanos, estas manifestaciones han sido propuestas como endofenotipos que podrían contribuir a la búsqueda del sustrato genético del trastorno (GLAHN *et al.* 2004).

HALLAZGOS EN ANCIANOS CON TRASTORNO BIPOLAR

Se calcula que los ancianos con TB podrían corresponder a un tercio de la población afectada por este trastorno, lo cual representa un problema de salud pública (SAJATOVIC *et al.* 2004), y plantea la necesidad de investigar rutinariamente el funcionamiento cognoscitivo en esta población específica.

Los primeros estudios que evaluaron el rendimiento de pacientes ancianos bipolares en eutimia se realizaron utilizando pruebas de tamizaje. BROADHEAD y JACOBY (1990) estudiaron un grupo de pacientes maníacos “recuperados” de acuerdo con los criterios

clínicos pero sin evaluación sistemática del estado clínico previamente a ser dados de alta, encontrando que el 25% del grupo de pacientes ancianos puntuaron en el rango de demencia en la batería de Kendrick. En otro estudio (GILDENGENS *et al.* 2004), cerca de la mitad de los pacientes mostraron una o más desviaciones estándar respecto a los controles sanos en el Mini-Mental y en la escala de demencia de Mattis y 3 sujetos (17%) en la Entrevista Ejecutiva.

Solamente, en los últimos años se inició el estudio del perfil cognoscitivo de pacientes eutímicos con TB con la evaluación de dominios específicos. DEPP *et al.* (2007) reprodujeron el hallazgo observado en sujetos más jóvenes con TB y observaron que los bipolares presentan un desempeño intermedio entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos en las medidas de memoria verbal, atención, y función ejecutiva, pero incluyeron pacientes de entre 45 y 85 años. GILDENGENS *et al.* (2007) también observaron fallas en pacientes bipolares eutímicos en medidas de memoria visual, atención/velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en una muestra de pacientes mayores de 60 años. Finalmente, nuestro grupo (MARTINO *et al.* 2008a) reportó que pacientes bipolares eutímicos mayores de 60 años presentaron menor rendimiento comparados con los controles sanos en medidas de velocidad psicomotora, memoria verbal y funciones ejecutivas. En conjunto, estos datos podrían sugerir que el perfil cognoscitivo observado en pacientes ancianos bipolares eutímicos podría ser similar al descrito en pacientes bipolares más jóvenes.

DÉFICIT EN LA COGNICIÓN SOCIAL

A pesar de los avances en el diagnóstico y comprensión de los déficits observados en las funciones cognoscitivas tradicionales, un área que ha recibido escasa atención es la cognición social, que se refiere a las operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales, las cuales no son evaluadas por los tests neurocognoscitivos tradicionales (PINKHAM *et al.* 2003). El constructo

de cognición social se encuentra estrechamente ligado a la conducta social, e incluye procesos como la habilidad para inferir los estados mentales en otros (Teoría de la Mente, ToM) y el reconocimiento de emociones faciales.

El primer estudio específicamente diseñado para evaluar habilidades de ToM mostró que tanto los pacientes maníacos como los depresivos presentan déficit pero que los pacientes eutímicos tienen un desempeño similar al de los controles sanos (KERR *et al.* 2003) pero estudios recientes en pacientes bipolares eutímicos han encontrado déficits en tareas de ToM (INOUE *et al.* 2004; OLLEY *et al.* 2005; BORA *et al.* 2005; LAHERA *et al.* 2008).

Hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo evaluando el rendimiento de ToM en pacientes eutímicos con TB tipo II. Los resultados de investigaciones en pacientes bipolares eutímicos en quienes se han evaluado otros aspectos de la cognición social como el reconocimiento de emociones faciales no son concluyentes.

En un estudio con una muestra pequeña se observó que los pacientes con TB-II (n=8) tuvieron mejor desempeño al reconocer las caras con expresión de miedo comparados con pacientes con TB-I (LEMBKE y KETTER 2002). HARMER *et al.* (2002) observaron mayor facilitación en la discriminación de expresiones faciales de disgusto en pacientes con TB respecto de los controles sanos. Por el contrario, en el trabajo de VENN *et al.* (2004) no se encontraron diferencias en el reconocimiento de emociones faciales entre pacientes bipolares y controles sanos, aunque fue evidente una tendencia estadística a una menor tasa de reconocimiento de la expresión de miedo en los pacientes, pero la falta de significación podría ser el resultado del bajo poder estadístico de la muestra (n=17). BORA *et al.* (2005) encontraron igual desempeño en el reconocimiento de emociones faciales básicas en pacientes con TB tipo I y controles sanos, aunque los pacientes bipolares mostraron menor rendimiento al reconocer las emociones faciales complejas. BOZIKAS *et al.* (2006) observaron déficit en el

reconocimiento de las emociones faciales básicas en una pequeña muestra de pacientes con TB tipo I en eutimia.

En resultados preliminares de nuestro grupo, tanto los pacientes con TB tipo I (n=45) como con TB tipo II (n=36) presentaron fallas de ToM así como un menor desempeño en el reconocimiento de emociones faciales de miedo respecto de los controles sanos (MARTINO *et al.* 2008b).

Los resultados sugieren que los pacientes bipolares de ambos tipos clínicos presentan compromiso en la cognición social, que se suma al déficit neurocognoscitivo en los dominios tradicionales. Sin embargo, aún no es claro si las alteraciones en la cognición social son primarias o, por el contrario, son el resultado del déficit en los dominios de memoria verbal, atención y función ejecutiva, razón por la cual se requieren nuevos estudios para esclarecer este punto.

IMPACTO FUNCIONAL DEL DÉFICIT COGNOSCITIVO

Como se mencionó anteriormente, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico del TB entre un 30-60% de los pacientes no logran una recuperación funcional plena, aun cuando se observe remisión de la sintomatología afectiva (CORYELL *et al.* 1998; KECK *et al.* 1998; GOLDBERG *et al.* 2004). Los resultados de las investigaciones sugieren que los déficits cognitivos durante los períodos de eutimia cobran especial relevancia, porque se asocian con diferentes medidas de deterioro funcional.

MARTÍNEZ-ARÁN *et al.* (2004a) reportaron que las fallas en la memoria verbal se asocian con menores puntajes en las medidas de funcionamiento psicosocial. ZUBIETA *et al.* (2001) encontraron una correlación negativa entre los déficits en la memoria verbal y las funciones ejecutivas con el funcionamiento social y ocupacional. DICKERSON *et al.* (2004b) observaron que el 51% de las personas afectadas por TB que estaban en tratamiento se encontraban

desempleadas al momento de ser evaluadas y que el funcionamiento cognoscitivo, el nivel sintomático (evaluado por la BPRS), las hospitalizaciones previas y el nivel educativo de la madre son factores que predicen con mayor fuerza el estatus ocupacional. La memoria verbal inmediata resultó ser la única función cognoscitiva que explicaba por sí sola el estatus ocupacional, en tanto que los resultados en la escala de Hamilton-D, el nivel de información en el WAISS-III, la duración de la enfermedad, el número de años de educación, el sexo, la edad, la raza, el subtipo diagnóstico, la historia de síntomas psicóticos, la edad en la primera hospitalización y el tiempo transcurrido desde la última internación no mostraron asociación estadística.

Estos hallazgos de asociación entre déficit cognoscitivo y nivel de funcionamiento han sido replicados en muestras de pacientes eutímicos con TB tipo II (TORRENT *et al.* 2006) y en pacientes ancianos (DEPP *et al.* 2007; MARTINO *et al.* 2008a).

Los resultados sugieren que el déficit cognoscitivo puede predecir el funcionamiento de los pacientes bipolares en el largo plazo. JAEGER *et al.* (2007) evaluaron las funciones cognoscitivas en pacientes bipolares internados por un episodio agudo luego de la estabilización clínica y encontraron que las alteraciones en la atención y las funciones ejecutivas se asociaron con el nivel de recuperación funcional evaluado un año después. Resultados similares fueron obtenidos en un estudio reciente de nuestro grupo (MARTINO *et al.* 2009) en una muestra de bipolares con estrictos criterios de eutimia que fueron seguidos durante más de un año registrando su estado sintomático según la técnica de las cartas de vida (*Life chart*). Los déficits en atención, memoria verbal y funciones ejecutivas observados al ingreso al estudio, junto con el tiempo pasado con sintomatología depresiva subclínica durante el período de seguimiento se mostraron como predictores del nivel de funcionamiento general evaluado 12 meses después explicando entre el 30 y 40% de la varianza.

Si bien estos datos pueden contribuir a entender, al menos parcialmente, por qué un 30-60% de los pacientes no logran una recuperación funcional plena a pesar de estar eutímicos, contrastan con el hecho de que otro subgrupo de pacientes mantiene un alto nivel de funcionamiento social y ocupacional a pesar de la enfermedad (GOODWIN y JAMISON 1990). Un estudio que comparó el funcionamiento cognoscitivo entre pacientes con TB y esquizofrenia encontró un patrón bimodal de funciones ejecutivas en la cohorte bipolar, con un grupo indistinguible de los controles sanos y otro grupo que no se diferenció del grupo con esquizofrenia (ALTSCHULER *et al.* 2004), resultado que sugiere que los estudios podrían estar fallando en reconocer que es un subgrupo de pacientes bipolares quien presenta la mayoría del deterioro. Nosotros encontramos en una muestra de pacientes bipolares eutímicos que el 38% no presentaban déficits cognoscitivo clínicamente significativo, mientras que el 40% mostraban compromiso de 1 ó 2 dominios cognitivos y el 22% mostraba alteraciones en 3 a 5 dominios (MARTINO *et al.* 2008c). Aun cuando el 38% de los pacientes mostraron un rendimiento cognoscitivo dentro de los límites de la normalidad, presentaron menor rendimiento que los controles sanos en medidas de memoria verbal pero lograron un mejor funcionamiento psicosocial que los pacientes con compromiso de los dominios cognoscitivos. Figura 1

Finalmente, ALTSCHULER *et al.* (2008) encontraron déficit cognoscitivo únicamente en el grupo de pacientes bipolares con pobre nivel de funcionamiento psicosocial.

En resumen, los datos obtenidos sugieren que la extensión y severidad de las alteraciones cognoscitivas en el TB son heterogéneas, heterogeneidad que puede contribuir a comprender la variabilidad observada en el desempeño funcional de los pacientes bipolares.

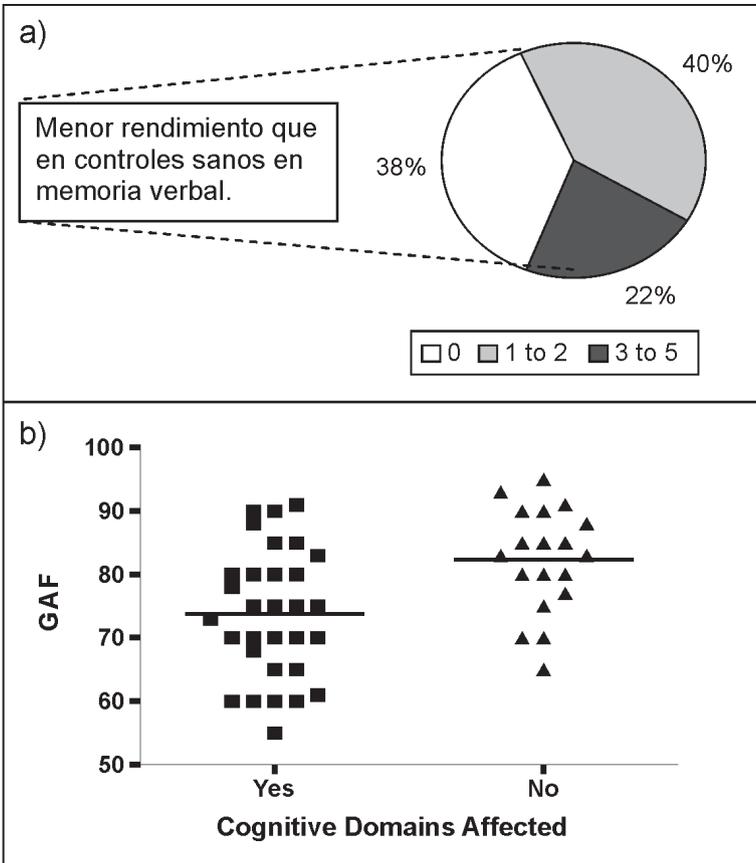


FIGURA 1

Desempeño de los pacientes bipolares en pruebas cognitivas

- Porcentaje de pacientes con TB mostrando déficits en 0, 1-2, ó 3-5 dominios cognoscitivos. Los pacientes sin dominios cognoscitivos afectados tuvieron menor rendimiento que los controles sanos en una medida de recuerdo libre diferido.
- Los pacientes sin dominios cognoscitivos comprometidos tuvieron mejor funcionamiento psicosocial que aquellos con alteraciones cognitivas.

FACTORES ETIOLÓGICOS VINCULADOS A LOS DÉFICITS COGNOSCITIVOS

Además del componente genético asociado con las alteraciones cognoscitivas en el TB, ya mencionado, otros factores podrían estar relacionados desde el punto de vista etiológico.

Curso de la enfermedad

ROBINSON y FERRIER (2006) al evaluar la relación entre el déficit cognoscitivo del TB y las variables asociadas con el curso de la enfermedad observaron que el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes se relaciona negativamente con el número de episodios afectivos y de hospitalizaciones; especialmente con el número de episodios maníacos los cuales se asocian con menor rendimiento en las medidas de memoria verbal y funciones ejecutivas, asociación que es menor con los episodios depresivos y el número de internaciones. Tabla 1

Estos datos deben interpretarse con precaución porque provienen exclusivamente de estudios transversales, y la naturaleza de esta asociación no es unívoca. Es decir, puede significar, en primer lugar, que los sucesivos episodios afectivos tienen un “costo” cognoscitivo (deterioro progresivo) o, en segundo lugar, que los pacientes bipolares con mayor déficit cognoscitivo (deterioro estático) tendrían un peor curso de su enfermedad con mayor número de episodios afectivos y de hospitalizaciones. A la fecha, se han publicado 2 trabajos longitudinales a 3 y 6 años (ENGELSMANN *et al.* 1988; BALANZÁ-MARTÍNEZ *et al.* 2005) en los que no se observó ninguna declinación en los dominios cognoscitivos estudiados durante el período de seguimiento y en otra investigación no se encontró diferencias en el funcionamiento cognoscitivo entre los pacientes con un primer episodio bipolar y aquellos con episodios afectivos múltiples (NEHRA *et al.* 2006). Para esclarecer la naturaleza estática o progresiva

del déficit cognoscitivo en los bipolares se precisa de nuevos estudios longitudinales con mayores muestras de pacientes.

Tabla 1.
Relación entre el déficit cognoscitivos y el curso clínico del trastorno bipolar

	Estudios Positivos/ Total Estudios	Dominios Comprometidos (estudios positivos/ total estudios)
Número episodios maníacos	7/10	Memoria Verbal (5/6) Funciones Ejecutivas (2/3) Atención/Memoria Visual (1/3)
Número episodios depresivos	6/10	Funciones Ejecutivas (3/4) Memoria Verbal (2/6) Memoria de Trabajo (1/1)
Número episodios totales	1/4	Funciones Ejecutivas Memoria Visual
Número de internaciones	5/6	Funciones Ejecutivas (2) Memoria Visual (2) Memoria Verbal (1)
Edad de comienzo	1/6	Funciones Ejecutivas Velocidad psicomotora
Años de evolución	5/11	Memoria Verbal (4/6) Funciones Ejecutivas (2/4) Velocidad Psicomotora (2)
Período previo de eutimia	0/4	

Actualmente se considera que la edad de comienzo en los TB puede dividirse en temprana, intermedia y tardía, y que cada uno de estos subgrupos podría tener una agregación familiar y características clínicas particulares (LEBOYER *et al.* 1998; CARLSON *et al.* 2002). Solamente el trabajo de MARTÍNEZ-ARÁN *et al.* (2004b), uno de los cuatro que estudiaron la asociación entre déficit cognoscitivo y la edad de comienzo del trastorno, reportó que los pacientes con edad de comienzo más tardía presentaron peor rendimiento en las medidas de velocidad psicomotora y funciones ejecutivas.

Prácticamente la totalidad de los trabajos sobre funcionamiento cognoscitivo utilizaron muestras mixtas de pacientes con TB de comienzo temprano e intermedio y consideraron la edad de comienzo como una variable continua, por lo cual resulta difícil extraer conclusiones definitivas, lo que hace necesario la realización de futuros trabajos que comparen entre sí los pacientes bipolares con diferentes edades de comienzo de la enfermedad.

Historia de síntomas psicóticos

La influencia de la historia de síntomas psicóticos no ha sido comprobada. Algunos estudios sugieren que el antecedente de psicosis tiene efectos deletéreos sobre el funcionamiento cognoscitivo (MARTÍNEZ-ARÁN *et al.* 2004b) pero en otras investigaciones no se encontró diferencia alguna en pacientes bipolares tipo I con y sin historia de síntomas psicóticos, aún cuando el estudio haya sido diseñado específicamente para evaluar esta variable (SELVA *et al.* 2007).

Es necesario tener en cuenta que aún cuando la presencia de síntomas psicóticos no parece modificar el curso clínico en pacientes tratados con litio (MAJ *et al.* 1998), los pacientes bipolares psicóticos están expuestos, frecuentemente a la polifarmacia, en la cual se prescriben antipsicóticos típicos o neurolépticos, que pueden incrementar el déficit cognoscitivo.

Exposición a psicofármacos

Se ha sugerido que el litio podría tener un efecto negativo sobre la memoria y la velocidad de procesamiento de la información (HONIG *et al.* 1999) en pacientes bipolares. Además, se han reportado alteraciones en la memoria verbal en una pequeña muestra de voluntarios sanos tratados con litio (STIP *et al.* 2000), pero no se encontraron diferencias en el rendimiento en pruebas de memoria verbal entre pacientes con tratamientos a corto y

largo plazo con litio (ENGELSMANN *et al.* 1988) ni asociación entre el desempeño en pruebas de memoria verbal y funciones ejecutivas con los niveles plasmáticos de litio (VAN GORP *et al.* 1998).

Tampoco se ha dilucidado el efecto de los anticonvulsivantes. Si bien, el divalproato y la carbamacepina han sido asociados con sutiles alteraciones atencionales y mnésicas, la oxcarbamacepina, la lamotrigina, y el gabapentin parecen tener un perfil cognoscitivo relativamente benigno (MACQUEEN y YOUNG 2003). Los antidepresivos, en general, no han sido relacionados con disfunción cognoscitiva (MACQUEEN y YOUNG 2003).

La mayoría de los estudios que relacionan el déficit cognoscitivo con los antipsicóticos se han realizado en pacientes con esquizofrenia por lo que se debe ser cauteloso al extrapolar los resultados a pacientes bipolares. Existe evidencia que tanto los años de exposición como la exposición actual a antipsicóticos podrían relacionarse con menor desempeño en las pruebas de funciones ejecutivas en pacientes con TB (ZUBIETA *et al.* 2001; FRANGOY *et al.* 2005), pero dado que la exposición a los fármacos no fue asignada aleatoriamente los resultados obtenidos pueden representar la asociación de la disfunción ejecutiva con la severidad de la enfermedad y/o con la menor respuesta al tratamiento.

Es necesario tener en cuenta que a la hora de valorar el impacto del tratamiento farmacológico sobre las funciones cognoscitivas la mayoría de los pacientes están medicados con una combinación de estabilizadores del ánimo, antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos y no se conocen los efectos de estas combinaciones sobre la cognición.

Resulta obvio, que se requieren nuevos trabajos diseñados específicamente para esclarecer si la exposición a antipsicóticos está relacionada con disfunción ejecutiva o cognoscitiva en pacientes bipolares.

Neurodesarrollo y complicaciones obstétricas

Algunos trabajos retrospectivos muestran que en pacientes con psicosis afectivas comparados con controles sanos se observa mayor frecuencia de retraso en el desarrollo del lenguaje, social y motor, lo que sugiere que estos déficits podrían ser el resultado de alteraciones en el neurodesarrollo (SAVITZ *et al.* 2005). En un estudio prospectivo en adolescentes, en quienes se evidenció alteraciones en el desarrollo a la edad 6 años, el 7% desarrolló un trastorno bipolar pero ninguno de los miembros del grupo control presentó trastornos afectivos (HELLGREN *et al.* 1954). Nosotros hemos observado que los antecedentes de complicaciones obstétricas son predictores independientes del número de dominios cognoscitivos afectados en pacientes bipolares (MARTINO *et al.* 2008c).

Algunos autores postulan que este tipo de factores epigenéticos tempranos podrían explicar las diferencias clínicas y evolutivas de cuadros genética y epidemiológicamente relacionados como son los trastornos bipolares y los esquizofrénicos (MURRAY *et al.* 2004).

Otros factores

La relación entre el funcionamiento cognoscitivo de los individuos con TB con los niveles de funcionamiento premórbido, la velocidad del ciclado, los trastornos comórbidos o la historia familiar de trastornos afectivos o psicóticos, no ha sido lo suficientemente estudiada (ROBINSON y FERRIER 2006).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En los últimos años se ha acumulado progresiva y consistente evidencia acerca de la presencia del déficit cognoscitivo en el trastorno bipolar. Estas alteraciones, lejos de limitarse a los

diferentes tipos de episodios de la enfermedad, se mantienen durante los períodos de eutimia y condicionan la pobre recuperación funcional que se observa en un buen porcentaje de los pacientes incluso después del control de los síntomas anímicos.

Sin embargo, múltiples preguntas quedan por responder. La mayor parte de los estudios se llevan a cabo en muestras de pacientes con TB tipo I, los cuales representan sólo una quinta parte del total de los bipolares y, por lo tanto, es necesario que los estudios futuros estén encaminados a evaluar el funcionamiento cognoscitivo de otros subtipos de la enfermedad y su eventual impacto en la evolución funcional del trastorno.

Asimismo, no sabemos, a ciencia cierta, cómo evoluciona el déficit cognoscitivo a lo largo del tiempo. A la falta de estudios longitudinales que evalúen la naturaleza estática o progresiva del compromiso cognoscitivo, se suma la alarmante escasez de datos en poblaciones de bipolares que han envejecido. Y de otra parte, los estudios en poblaciones añosas deberían discriminar entre las personas con comienzo temprano de la enfermedad que han envejecido de aquellas con comienzo tardío, porque podrían corresponder a formas clínicas fisiopatológica y evolutivamente diferentes de la enfermedad.

Los pacientes bipolares, comparados con controles sanos, suelen tener niveles similares en el funcionamiento premórbido y el coeficiente intelectual, a diferencia de lo que ocurre en otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, hecho que debe ser tenido en cuenta al diseñar estrategias de rehabilitación cognoscitiva. Sin embargo, aun cuando se han publicado estudios que evalúan la eficacia de este tipo de abordaje en la esquizofrenia, no hay actualmente publicación alguna sobre la eficacia del tratamiento farmacológico o de la rehabilitación cognoscitiva en los pacientes bipolares.

En las nuevas investigaciones sería deseable que se incluyera la evaluación cognoscitiva como una medida de evaluación con el

fin de dilucidar el efecto ya sea positivo, neutro, o negativo, de los diferentes psicofármacos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar y obtener un mayor grado de comprensión de las diferencias que se observan en la presentación clínica, la evolución, y la respuesta al tratamiento, diferencias que constituyen un verdadero desafío para el clínico al momento de abordar el tratamiento de la enfermedad bipolar.

REFERENCIAS

- Altshuler L, Ventura J, van Gorp W, Green M, Theberge D, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004;56(8):560-9.
- Altshuler L, Bearden C, Green M, van Gorp W, Mintz J. A relationship between cognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res* 2008;157(1-3):289-93.
- Balanza-Martínez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C. et al. Persistent cognitive dysfunction in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005;74:113-9.
- Bora E, Vahip S, Gonul A, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A. Evidence of theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:110-6.
- Bozikas V, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis M. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;91(1):53-6.
- Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: A first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990;5:515-22.
- Burdick K, Endick C, Goldberg J. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: Are self-reports valid? *Psychiatry Res* 2005;136:43-50.
- Carlson G, Bromet E, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz J. Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:307-09.
- Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Tabaréz-Seisdedos R, Balanza-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive

- deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychoter Psychosom* 2006;75(2):72-84.
- Depp C, Moore D, Sitzer D, Palmer B, Eyler L, Roesch S, Lebowitz B, Jeste D. Neurocognitive impairments in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101:201-09.
- Dickerson F, Boronow J, Stallings G, Origoni A, Cole S, Yolken R. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatr Res* 2044;129:45-53.a
- Dickerson F, Boronow J, Stallings G, Origoni A, Cole S, Yolken R. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55:54-58.b
- Engelsmann F, Katz J, Ghadirian A, Schachter D. 1988. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:207-11.
- Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein L. The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:859-64.
- Gildengers A, Butters M, Seligman A. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:736-38.
- Gildengers A, Butters M, Chisholm D, Rogers J, Holm M, Balla R, Seligman K, Dew M. et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:174-79.
- Glahn D, Bearden C, Niendam T, Escamilla M. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associates with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:171-82.
- Manic-depressive illness, creativity, and leadership.* En Goodwin F, Jamison K. (Ed). *Manic-depressive illness.* 1990 Oxford University Press, New York.
- Gourovitch M, Torrey E, Gold J, Randolph C, Weinberger D, Goldberg T. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:639-46.
- Harmer C, Grayson M, Goodwin G. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002;51:298-304.
- Hellgren L, Gillberg I, Bagenholm A, Gillberg C. 1994. Children with deficits in attention, motor control and perception (DAMP) almost grown up: psychiatric and personality disorders at age 16 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1255-71.

- Honig A, Arts B, Ponds R, Riedel W. Lithium induced cognitive side effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:167-71.
- Inoue Y, Tonooka W, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004;82:403-09.
- Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:93-102.
- Keck PE Jr., McElroy S, Strakowski S, West S, Sax K, Hawkins J, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):646-52.
- Kerr N, Dunbar R, Bentall R. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2003;73:253-9.
- Lahera G, Montes J, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, Sáiz-Ruiz J. Theory of mind deficits in bipolar disorder: Is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 2008;161:309-17.
- Leboyer M, Bellivier F, McKeon P, Albus M, Borrmann M, Perez-Díaz F, et al. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998;81:125-31.
- Lembke A, Ketter T. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:302-04.
- MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus in bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl2):53-61.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):30-5.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea J, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.a
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea J, Brugué E, Dabán C, Salamero M. Cognitive impairments in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6(3):224-23.b
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea J, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do Cognitive Complaints in Euthymic

- Bipolar Patients Reflect Objective Cognitive Impairment? *Psychother Psychosom* 2005;74:295-302.
- Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais E, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;105(1-3):291-95.a
- Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Ais E, Scápola M, Perinot L, Strejilevich SA. Social cognition and decision making in euthymic bipolar I and II disorder. Poster. 2008. Meeting of the International Neuropsychological Society. Buenos Aires.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;109:149-16.c
- Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais E, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorder: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009;116:37-42.
- Murray C, López A. *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1996. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Murray R, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 2004;71(2-3):405-16.
- Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan B, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episodes bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2006;93(1-3):185-92.
- Olley A, Malhi G, Bachelor J, Cahill C, Mitchell P, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 5):43-52.
- Pinkham A, Penn D, Perkins D, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:815-24.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209-26.
- Robinson L, Ferrier I. Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8:103-16.

- Robinson L, Thompson J, Gallagher P, Goswami U, Young A, Ferrier I, Moore P. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:105-15.
- Robinson L, Ferrier N. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8:103-16.
- Sajatovic M, Blow FC, Ignacio R, Kales H. Age-related modifiers of clinical presentation and health service use among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55(9):1014-21.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological function in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005;7:216-35.
- Seidman L, Kremen W, Koren D, Faraone S, Goldstein J, Tsuang M. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Res* 2000;53:31-44.
- Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Morena J, Vieta E, Tabarés-Siesdedos R. Bipolar I patients with and without history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007;41(3-4): 265-72.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes A, Engh J, Hansen G, Jónsdóttir H, Ringer P, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008;10:245-55.
- Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affective Disord* 2000;60:147-57.
- Strakowski S, Keck P Jr., McElroy S, West S, Sax K, Hawkins J, et al. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(1):49-55.
- Tohen M, Zarate CA Jr., Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Baldessarini R. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2099-107.
- Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea J, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-259.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116 (434):17-26.

- Toulopoulou T, Quraishi S, McDonald F, Murray R. The Maudsley Family Study: Premorbid and general intellectual function levels in familiar bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:243-59.
- van Gorp W, Altshuler L, Theberge D, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairments in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-6.
- Venn H, Gray J, Montagne B, Murray L, Burt M, Frigerio E, et al. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6: 286-93.
- Zubieta J, Huguelet P, O'Neil R, Giordani B. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9-20.

Impacto del retraso en el diagnóstico de los trastornos bipolares tipo II

Ana Igoa, MD,
Maria Scápola Morán, Psi
Sergio Strejilevich, MD

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los trastornos bipolares (TB) se aproxima al 4% de la población adulta (HIRSCHFELD *et al.* 2003a) pero podría alcanzar el 6,5 % de la población general si se incluyen formas menores y atípicas (ANGST 1995, AKISKAL *et al.* 2000). La prevalencia del trastorno bipolar tipo II (TB-II) es muy variable y depende de las medidas que se utilicen para el diagnóstico, así como del entrenamiento clínico del evaluador. En un principio se consideraba que el TB-II tenía una prevalencia del 0,5 %, al considerar los criterios de hipomanía del DSM IV pero en estudios recientes se observa una prevalencia más alta, alrededor del 5%, si se utilizan criterios de hipomanía menos restrictivos (JUDD *et al.* 2003, ANGST *et al.* 2003).

En la década del 90, en paralelo con la ampliación del espectro diagnóstico de los TB, se logra un mejor conocimiento sobre el verdadero impacto sanitario que la enfermedad genera.

Infortunadamente, a pesar de la alta incidencia de estos trastornos y de su impacto funcional, se considera que las fallas en el diagnóstico y en la detección del TB constituyen uno de los principales obstáculos a la hora de lograr un adecuado manejo (BHUGRA y FLICK, 2005). Se calcula que alrededor del 70% de las personas afectadas por un TB deben esperar un promedio de 8 años entre su primera consulta y el momento en el que reciben el diagnóstico y se inicia el tratamiento correcto (HIRSCHFELD *et al.* 2003, HIRSCHFELD 2003b, STREJILEVICH *et al.* 2003). La demora se asocia con un menor nivel de recuperación funcional, mayor costo de la enfermedad y un considerable aumento de la carga mórbida (días de enfermedad, intentos de suicidio, número de internaciones, etc).

Los datos obtenidos en diferentes estudios muestran que el retraso diagnóstico se presenta entre:

- El inicio de los síntomas y la búsqueda de tratamiento.
- La búsqueda de tratamiento y el correcto diagnóstico.
- El diagnóstico correcto y el inicio del tratamiento con estabilizadores del ánimo.

En un estudio realizado por BERCK *et al.* (2007) al analizar los eventos claves en la progresión de la enfermedad en 216 pacientes y su vinculación con la demora diagnóstica, observaron que el inicio de cualquier tipo de síntoma se registró alrededor de los 17 años de edad y el primer episodio completo a los 21 años, que el primer tratamiento médico se inició a los 24 y el diagnóstico correcto se hizo a los 30 años.

Los resultados sugieren que, en promedio, un paciente tarda aproximadamente 10 años en buscar tratamiento y luego deberá esperar 6 años más en recibir el diagnóstico adecuado. Entre tanto, los pacientes reciben diagnósticos y tratamientos erróneos.

RETARDO EN EL DIAGNÓSTICO EN EL TRASTORNO BIPOLAR TIPO II

Aun cuando son escasos los estudios que evalúan la demora en el diagnóstico en los pacientes con TB-II, los resultados sugieren que es mayor a la observada en el diagnóstico del trastorno bipolar tipo I (GHAEMI *et al.* 2002; BALDESSARINI *et al.* 2003; BALDESSARINI *et al.* 2007).

En un estudio de seguimiento clínico de pacientes con TB tipo I y II, antes y después de recibir el diagnóstico y el tratamiento correcto, se encontró que los pacientes con TB-II tardaron 3 años más en recibir su diagnóstico y presentaron 2.2 veces más episodios y una tasa de recurrencia más alta previa al tratamiento oportuno, comparados con los pacientes con TB-I. Por otro lado, presentaron una mejor evolución durante el seguimiento posterior al inicio del tratamiento adecuado (BALDESSARINI *et al.* 2003). Si bien en el estudio no se valoró el impacto funcional de la demora en el diagnóstico y sólo se evaluó la evolución clínica, se pudo observar que los pacientes con TB-II, a pesar de tener una carga mórbida mayor que los bipolares tipo I, se demoran más tiempo en recibir el tratamiento correcto.

GHAEMI *et al.* (2002) encontraron que los pacientes con TB-I demoraban 7 años entre su primera visita a un profesional de la salud mental y recibir el diagnóstico adecuado, periodo que es mayor en los pacientes con TB-II y NOS en quienes el retardo en el diagnóstico es de 12 años.

Se considera que los siguientes factores están relacionados con el retardo en el diagnóstico de los pacientes bipolares tipo II:

- La polaridad predominante depresiva.
- Las fallas en la detección y el autorreporte de los episodios hipomaniacos.

- La evaluación transversal de los episodios clínicos, sin tener en cuenta los aspectos evolutivos de los mismos.

Polaridad predominante depresiva

La presencia de síntomas y episodios depresivos en el TB-II son los factores de mayor peso en generar errores y demoras en el diagnóstico clínico del trastorno (BALDESSARINI *et al.* 2003; GOLDBERG y ERNST 2002; BERK *et al.* 2007; ROSA 2007).

Se calcula que un paciente con TB-I pasa 1 día en manía por cada 9 días en depresión, mientras que una persona afectada por TB-II pasa 1 día en hipomanía por cada 39 días en depresión, lo que supone que permanece deprimido alrededor del 50 % del tiempo de evolución del trastorno (JUDD *et al.* 2002; JUDD *et al.* 2003; JOFFE *et al.* 2004).

La polaridad predominante en la evolución de los TB-II suele ser depresiva, lo que significa que al menos dos tercios de los episodios son depresivos. Los pacientes con este tipo de patrón evolutivo presentan comienzo depresivo con rasgos melancólicos, mayor retardo en el diagnóstico, menor edad en el inicio de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad y mayor número de intentos de suicidio. En un estudio comparativo entre pacientes con polaridad predominante maníaca y depresiva, la única variable que demostró asociación estadística significativa con el número de años sin diagnóstico (demora diagnóstica) fue la polaridad predominantemente depresiva (ROSA 2007).

Si bien existen características que podrían orientar hacia un diagnóstico precoz del TB, el diagnóstico diferencial entre episodio depresivo unipolar e inicio depresivo del TB sigue resultando un desafío terapéutico, lo cual explica, al menos en parte, los errores diagnósticos en estos pacientes y las dificultades que tienen para acceder a un tratamiento oportuno. Se calcula que alrededor del 70% de los pacientes con TB reciben diagnósticos erróneos

(HIRSCHFELD *et al.* 2003; STREJILEVICH *et al.* 2003; SCHAFFER *et al.* 2006) y que cada paciente que recibe un diagnóstico equivocado, debe consultar al menos cuatro profesionales antes de obtener el diagnóstico correcto (HIRSCHFELD *et al.* 2003; STREJILEVICH *et al.* 2003).

En la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, el diagnóstico erróneo más frecuente es Depresión Unipolar, que implica mayor exposición al uso de antidepresivos y retraso en la prescripción de estabilizadores del ánimo y en el abordaje psicoterapéutico. Como bien se sabe, la utilización de antidepresivos en el TB tiene como consecuencia el riesgo de viraje a un episodio maníaco o mixto y a un aumento del ciclado general (MATZA *et al.* 2005).

Fallas en la detección y el autorreporte de los episodios hipomaníacos

En el estudio conducido por GHAEMI *et al.* (2001), realizado en pacientes con diagnóstico de trastornos bipolares tipo I, II y NOS, se encontró que los episodios depresivos en todos los pacientes se presentaron 5 años antes que los episodios hipomaníacos o maníacos, que los síntomas depresivos son más frecuentes y están presentes alrededor del 50% de sus vidas. El 57% de los pacientes había sido diagnosticado erróneamente como una depresión unipolar y, de ellos, el 37% conservaba ese diagnóstico a pesar de haber presentado síntomas de hipomanía. Tanto la modalidad de presentación (inicio depresivo de la enfermedad) como las fallas en la detección de los síntomas hipomaníacos, fueron factores asociados con una mayor demora en el diagnóstico (GHAEMI *et al.* 2002).

En resumen, se puede afirmar que si bien las personas afectadas por el TB-II presentan síntomas depresivos la mayor parte del tiempo, resulta paradójico que el diagnóstico se haga con base en la detección de síntomas hipomaníacos.

Evaluación transversal de los episodios clínicos

El estudio de MANTERE *et al.* (2008) evaluó las características clínicas que favorecían o no al diagnóstico oportuno del TB, e indagó por los predictores clínicos y demográficos, discriminando entre los tipos I y II.

Se evaluaron los pacientes que consultaron a un servicio de psiquiatría, a quienes se aplicó la escala Mood Disorder Questionare (MDQ), escala que se usa para el tamizaje, seguida por una evaluación clínica ciega para el diagnóstico, con lo cual se buscaba detectar a los pacientes con TB que aun no habían recibido el diagnóstico y compararlos con aquellos que ya estaban diagnosticados.

Con respecto al TB-I, los autores encontraron que el 26% no había recibido el diagnóstico correcto. Los “cuadros clásicos”, es decir manías eufóricas con síntomas psicóticos que habían requerido internación, fueron las características clínicas que más orientaron al diagnóstico. Por el contrario, las presentaciones con ciclado rápido, que no requirieron internaciones, y la ausencia de síntomas psicóticos fueron los factores clínicos que impidieron el diagnóstico de TB-I. Así mismo, los pacientes con trastorno bipolar I y mejor funcionamiento general no fueron diagnosticados correctamente.

Con respecto al TB-II, encontraron que más del 50 % de los pacientes no había sido diagnosticado, cifra que es casi el doble de la observada en los bipolares tipo I.

Además, no fue posible identificar un parámetro clínico que orientara al diagnóstico y ni la evolución ni la presentación clínica de la enfermedad ayudaron a realizar el correcto diagnóstico del TB-II, lo que permite inferir que los médicos se apoyan excesivamente en la presentación transversal de la enfermedad bipolar, al momento de diagnosticarla.

IMPACTO DEL RETARDO EN EL DIAGNÓSTICO

Los tratamientos disponibles en la actualidad han demostrado que no sólo disminuyen el nivel sintomático general de la enfermedad sino que también logran una efectiva disminución de su carga alostática. Se cuenta con evidencia de clase A que muestra que el tratamiento farmacológico con estabilizadores del ánimo permite disminuir en forma significativa el número de episodios e internaciones (BAUER *et al.* 2004). Adicionalmente los tratamientos psicoterapéuticos específicos, como los abordajes psico-educativos, han demostrado ser capaces de disminuir del número de episodios, al aumentar la adherencia y la calidad del tratamiento farmacológico (COLOM *et al.* 2003, COLOM *et al.* 2006).

En el estudio epidemiológico dirigido por HIRSCHFELD en Estados Unidos se observó que previo al comienzo del tratamiento el 80% de los pacientes bipolares presentó problemas en las relaciones interpersonales, el 73% problemas en la escuela o trabajo, el 55% dificultades financieras, el 46% problemas de salud y el 36 % abuso de alcohol y/o sustancias, problemas que disminuyeron, en la mayoría, con el tratamiento, reduciéndose en forma significativa el impacto global que genera la enfermedad bipolar (HIRSCHFELD *et al.* 2003).

Actualmente, nos encontramos frente a una situación paradójica: por un lado, se ha conseguido desarrollar tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos capaces de brindar un alivio significativo a la carga del TB, pero muchas de estas posibilidades se pierden en el laberinto de las dificultades existentes que impiden al paciente bipolar acceder a un diagnóstico correcto y oportuno.

Se han identificado las consecuencias de la demora del diagnóstico en pacientes bipolares, sin diferenciar el tipo de trastorno.

A nivel clínico, el mayor retraso en recibir el diagnóstico se asocia con mayor número de recaídas, internaciones e intentos

de suicidio (STREJILEVICH *et al.* 2003; FRANCHINI *et al.* 1999; GOLDBERG y ERNEST 2002; BALDESSARINI *et al.* 2003, BALDESSARINI *et al.* 2007).

El riesgo de suicidio es mayor en los primeros años de la enfermedad, cuando como hemos visto, un porcentaje elevado de pacientes no recibe ni el diagnóstico ni el tratamiento adecuado. En un estudio se observó que más del 70% de los pacientes reportó haber realizado su primer intento de suicidio en los ocho años previos a la prescripción del litio (BALDESSARINI *et al.* 2003).

La mayor demora en el diagnóstico se asocia con mayor tasa de comorbilidades y con abuso de alcohol y sustancias (GOLDBERG y ERNEST 2002; HIRSCHFELD *et al.* 2003; BALDESSARINI *et al.* 2007).

Por el contrario, los pacientes que presentan menor demora diagnóstica demuestran una mejor actitud hacia la enfermedad y mayor confianza en la habilidad para manejar los síntomas (HIRSCHFELD *et al.* 2003). Es decir, la demora diagnóstica no sólo impacta en la evolución clínica del TB, además estimula actitudes inapropiadas en el paciente.

Aun no se ha dilucidado si el número previo de episodios o la duración de la enfermedad antes del tratamiento tienen impacto en la respuesta farmacológica. Algunos datos sugieren que a mayor demora en iniciar tratamiento, peor es la respuesta al mismo (FRANCHINI *et al.* 1999), hipótesis es congruente con la concepción actual del TB, que es considerado como una enfermedad progresiva, con tendencia a la aceleración gradual del ciclo y con un empeoramiento clínico que lleva a la disminución de los intervalos libres de síntomas (POST 2007, BERK *et al.* 2009). Sin embargo, existen estudios que no encontraron esta asociación (BALDESSARINI *et al.* 2007).

Es bien conocido, que el mayor retardo en el tratamiento oportuno, conlleva a mayor exposición a tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos no adecuados. Estudios recientes sugieren que la exposición a fármacos distintos a los

estabilizadores del ánimo puede ser perjudicial para la evolución del trastorno bipolar (MATZA *et al.* 2005).

GOLDBERG y ERNEST (2002) en un trabajo con 56 pacientes bipolares, encontraron que la mayor demora en iniciar tratamiento con estabilizadores del ánimo se asoció con mayor tasa de intentos de suicidio, mayor número de hospitalizaciones y peor ajuste social. Este dato se mantuvo constante aún al compararlo con variables clásicamente asociadas a mala evolución, como la comorbilidad con abuso de alcohol, los síntomas psicóticos y el menor ajuste premórbido.

Podemos inferir, que no es la demora en recibir el diagnóstico la que influye en la evolución del TB, sino el retardo en iniciar el tratamiento específico, retraso que interfiere con la recuperación clínica y funcional de los pacientes bipolares.

CONCLUSIONES

La mayor carga mórbida en la evolución del TB está dada por la sintomatología depresiva, síntomas que paradójicamente generan mayor confusión a la hora de realizar el diagnóstico de estos cuadros, que son considerados erróneamente como depresión unipolar en el 70% de los casos. Los pacientes deben esperar en promedio 8 años hasta la realización del diagnóstico oportuno, demora que no sólo genera consecuencias clínicas negativas, sino que también produce un impacto en el funcionamiento de los pacientes.

A la fecha, no existen estudios que evalúen en forma independiente el impacto de la demora diagnóstica en los pacientes bipolares II, a pesar, de conformar el tipo bipolar con mayor tiempo en la demora diagnóstica y en la iniciación de los tratamientos específicos, estando expuestos en un buen porcentaje a tratamientos con antidepresivos, tratamiento que puede tener efectos deletéreos y aumentar la carga alostática.

Los resultados de los trabajos revisados podrían proveer una base racional para redireccionar la práctica clínica, así como las políticas sanitarias, haciendo hincapié en la necesidad de disminuir el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad bipolar y el diagnóstico y tratamiento adecuados.

REFERENCIAS

- Akiskal H, Bourgeois M, Angst J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(suppl 1):5-30.
- Angst J. The epidemiology of depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5 suppl:95-8.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and propose criteria for bipolar II, Minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-46.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:169-79.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge CJ, Lepri B, Bratti IM. Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic depressive disorders. *Bipolar Disord* 2007;9(4):386-93.
- Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161:3-18.
- Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, Filia S, Filia K, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2007;103:181-6.
- Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, Frey BN, Kapczinski F. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord* 2009;114(1-3):1-13.
- Bhugra D, Flick GR. Pathways to care for patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:236-45.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(4):402-19.

- Colom F, Streljevič S, Vieta E: Psicoeducación, un tratamiento consolidado y eficaz. En: Trastornos Bipolares conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos. Akiskal y otros (Editores). Panamericana, Buenos Aires, 2006,55-68.
- Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:227-3.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804-8.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. Cades disease and beyond. Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-34.
- Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):985-91.
- Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-9.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornick LA. Perception and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the national depressive and manic depressive association 2000 survey of individual with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 161-74.
- Joffe RT, Mac Queen GM, Marriott M, Young LT. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:62-6.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. The long term weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 530-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:261-9.
- Judd LL, Akiskal HS. The Prevalence and Disability of Bipolar Spectrum Disorder in the US Population: re-analysis of the ECA Database Taking into Account Subthreshold Cases. *J Affect Disord* 2003;73:123-31.
- Mantere O, Kirsi S, Arvilommi P, Valtonen H, Leppamaki S, Isometsa E. Clinical predictors of unrecognized bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:238-44

- Matzda LS, Rajagopalan KS, Thompson CL, Lissovoy G. Misdiagnosed patients with Bipolar Disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1432-40.
- Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatry Res* 2007;41:979-90.
- Schaffer A, Cairney J, Cheung AH, Veldhuizen S, Levitt AJ. Use of treatment services and pharmacotherapy for bipolar disorder in a general population-based mental health survey. *J Clin Psychiatry* 2006 Mar;67(3):386-93.
- Strejilevich S, Retamal Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile. *Vertex* 2003;14(54):245-52.

Trastorno afectivo bipolar II en niños y adolescentes: epidemiología, fenomenología, curso clínico y tratamiento

*María Andrea Baez, MD
Boris Birmaher, MD*

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) en niños y adolescentes es un tema que ha despertado un creciente interés académico y clínico en las últimas dos décadas. Sin embargo, la mayor parte de la información existente se limita a estudios que incluyen pacientes con trastorno bipolar tipo 1 (TB-I), o aquellos en los cuales no se han diferenciado los diferentes tipos del trastorno: TB-I, TB-II y TB no-especificado (TB-NOS).

En primer lugar, debemos aclarar que el diagnóstico del TB en niños y adolescentes ha generado gran controversia y debate por las diferencias existentes a nivel fenomenológico con respecto al

trastorno en la población adulta. Algunos clínicos no creen en la existencia del TB en niños y adolescentes y mucho menos del trastorno bipolar tipo II (TB-II), lo cual ha restringido en gran medida la descripción específica de este subtipo de trastorno afectivo en la población infantil y ensombrecido el panorama clínico y terapéutico para esta población especial.

Así mismo, la inmadurez emocional y cognoscitiva de los niños, la dificultad para verbalizar sus ideas y emociones, la presencia de múltiples comorbilidades y diagnósticos diferenciales, convierten en un gran reto clínico la realización del diagnóstico en forma precoz y acertada, especialmente en niños menores de 12 años. Debido a estas dificultades, es frecuente la realización de diagnósticos tardíos, así como la instauración de tratamientos innecesarios y equívocos, dando lugar a consecuencias devastadoras, que pueden perturbar el desarrollo y funcionamiento psicosocial normal dentro de lo esperado para su entorno. Este hecho, inevitablemente, incrementa el riesgo de suicidio, psicosis, problemas legales, y abuso de sustancias psicoactivas (ASP), afectando el desempeño académico, la interacción social y la vida familiar del paciente.

El presente capítulo intenta abordar esta patología en forma comparativa a partir del marco teórico del TB en esta población, haciendo énfasis en la escasa información publicada acerca del TB-II.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos en Estados Unidos y Europa muestran que hasta un 60% de los adultos con TB presentan los primeros síntomas y fenómenos clínicos antes de los 20 años de edad, lo que sugiere que el TB en niños y adolescentes debería ser diagnosticado con más frecuencia (LISH *et al.* 1994; CHENGAPPA *et al.* 2003; MORSELLI y RODNEY 2003).

Existen pocos estudios sobre la prevalencia del TB en esta población y debido a las controversias ya comentadas, no se conoce con certeza la prevalencia del trastorno durante la niñez. En un estudio, realizado en el Instituto de Investigación de Oregon (LEWINSOHN *et al.* 1995) se observó una prevalencia de vida cercana al 1% para los pacientes que codificaban nosológicamente para TB (la mayoría para TB-II y/o ciclotimia). Estudios europeos en adultos estiman prevalencias para el TB-II de un 3-6% a partir de modificaciones en los criterios diagnósticos del DSM-IV, lo cual ha ampliado la posibilidad de realizar el diagnóstico de TB-II, al reducir los 4 días requeridos de hipomanía (VIETA y SUPPES 2008). Utilizando estos nuevos criterios en un estudio prospectivo a 20 años realizado en Zurich con una cohorte de adultos jóvenes con síntomas afectivos, se encontró que un 10.9% de los pacientes clasificados dentro de la categoría del espectro bipolar blando codificaron para TB-II, 9.4% para “TB menor” (distimia, depresión menor o depresión episódica recurrente mas síndrome hipomaniaco) y 3.3% para la hipomanía pura (ANGST *et al.* 2003a).

La prevalencia del TB-II tanto en adultos como en la población infantil, no es clara debido a que generalmente los síntomas son diagnosticados como reacciones de ajuste, trastornos de personalidad del grupo B y episodios depresivos mayores (EDM) (HANTOUCHE *et al.* 1998; BERK y DODD 2005), porque la evaluación clínica se focaliza en la sintomatología depresiva y poco se indaga acerca de episodios hipomaniacos previos. En la mayoría de los casos, ni el paciente ni la familia los recuerdan, porque con frecuencia son ego-sintónicos, a pesar de generar sutiles alteraciones en la funcionalidad del paciente. Además, varios clínicos y familiares consideran “normales” estos cambios conductuales en los adolescentes.

En muestras clínicas con pacientes menores de 18 años se ha reportado que la prevalencia del TB-II fue de un 20%, en individuos que inicialmente fueron diagnosticados como un trastorno depresivo mayor (TDM). En el 98% de esta muestra clínica, la hipomanía fue el primer episodio afectivo.

En otro estudio se observó que el primer episodio fue maniaco en 52% de los pacientes, mixto en un 30% y depresivo en 17%, que un 40% de estos niños fueron clasificados como TB-II y solo un 7% como pacientes ciclotímicos (FAEDDA *et al.* 2004a). En un estudio que incluyó una muestra clínica de 438 niños y adolescentes con TB, solo el 6.8% cumplió los criterios diagnósticos del DSM-IV para el TB-II (AXELSON *et al.* 2006). Esto sugiere que el diagnóstico de TB-II, por lo menos usando los criterios del DSM-IV, no es frecuente en las muestras de niños y adolescentes. Sin embargo, como se discutió anteriormente, cuando se utilizan criterios más laxos en adultos se han detectado más individuos con TB-II (ANGST *et al.* 2003; BRUGUE *et al.* 2008), pero estos nuevos criterios no se han evaluado en niños y adolescentes.

El estudio de las poblaciones con alto riesgo de desarrollar TB, ofrece grandes oportunidades para el descubrimiento de marcadores biológicos para esta enfermedad. Los niños y adolescentes con TB-II parecen tener más familiares con TB-II y trastornos unipolares al compararlos con pacientes con TB-I y no bipolares, los cuales tienen mayores probabilidades de tener familiares con TB-I (JUDD *et al.* 2003). Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros investigadores (WOZNIAK *et al.* 1995; LAPALME *et al.* 1997; TAYLOR *et al.* 2002; CHANG *et al.* 2000; PAVULURI *et al.* 2005).

FENOMENOLOGÍA

A finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX se hicieron las primeras descripciones clínicas de manía en niños (ESQUIROL 1838; FAEDDA *et al.* 1995; GLOVINSKY 2002; JUDD *et al.* 2003a).

EWALD HECKER fue pionero en describir el TB-II en 1898 como una enfermedad caracterizada por depresión y períodos ocasionales de hipomanía y, años más tarde, KRAEPELIN hizo referencia a la hipomanía en el curso de la enfermedad maniaco-depresiva. ENDICOTT y otros autores basados en las diferencias fenomenológicas, curso y pronóstico de la enfermedad postularon

que los tipos I y II del TB corresponden a diferentes entidades clínicas que pertenecen al espectro bipolar (ENDICOTT *et al.* 1985), hipótesis que ha sido corroborada por estudios más recientes (ANGST *et al.* 2003; VIETA y SUPPES 2008; VIETA 2008).

En la actualidad, clínicos e investigadores continúan discutiendo los límites del diagnóstico del TB en niños y adolescentes. Para lograr un diagnóstico adecuado y preciso, es importante evaluar al paciente de acuerdo con la etapa del desarrollo en que se encuentre y su contexto psicosocial, teniendo en cuenta los equivalentes infantiles de las manifestaciones del trastorno bipolar (CRANEY y GELLER 2003; LUBY y BELDEN 2006).

Para realizar el diagnóstico de TB en la población pediátrica se recomienda utilizar los criterios del DSM-IV e indagar por la presencia de episodios en los que se hayan presentado cambios en el estado de ánimo o aparición de síntomas pertenecientes al criterio “B” (AXELSON *et al.* 2006; AACAP 2007; DICKESTEIN *et al.* 2007; LEIBENLUFT *et al.* 2003). Hasta el momento, estos criterios se aplican para adultos y adolescentes pero existen controversias acerca de cómo aplicarlos en la infancia dado que probablemente existen diferencias entre niños y adultos en cuanto a la presentación clínica y el curso longitudinal del TB.

Aún cuando el TB-I es el tipo más estudiado en niños y adolescentes, existen pacientes que no cumplen con la totalidad de los criterios diagnósticos, pero que sufren síntomas afectivos que los comprometen severamente y cuya duración no alcanza a cumplir con los criterios diagnósticos (7 días para TB-I y 4 días para TB-II), y por lo tanto, a menudo, son diagnosticados como TB-NOS (AXELSON *et al.* 2006; NIMH 2001).

Manía

De acuerdo con el estado de desarrollo psicosocial del niño, los síntomas de la manía en niños y adolescentes pueden ser diferentes

a los observados en los adultos. Por ejemplo, no es esperable que un niño presente síntomas de hipersexualidad intensa o de grandiosidad como gastar dinero en forma irresponsable como sucede en el adulto maníaco. Tabla 1

Tabla 1
Criterios del DSM-IV para episodio maniaco

- A. Afecto anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable presente por lo menos por 1 semana (o de cualquier duración si requiere hospitalización)
- B. Durante el período de alteración del afecto, persistencia de tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el afecto es solo irritable) que han estado presentes con una severidad considerable:
 - (1) Elevación de la autoestima o grandiosidad
 - (2) Disminución de la necesidad del sueño
 - (3) Mas hablador de lo usual o necesidad de seguir hablando
 - (4) Fuga de ideas o experiencia subjetiva de aceleración en los pensamientos
 - (5) Distracción con estímulos menores o irrelevantes
 - (6) Incremento en actividades dirigidas con objetivos específicos o agitación psicomotora
 - (7) Excesivas actividades placenteras que implican alto riesgo, con consecuencias graves y dolorosas.
- C. Los síntomas no cumplen criterios para un episodio mixto
- D. La alteración del afecto es lo suficientemente severa para causar disfunción a nivel social, familiar o interpersonal; o para necesitar hospitalización para prevenir que el paciente se haga daño, le haga daño a otros, o si existen síntomas psicóticos.
- E. Los síntomas no son debidos al efecto psicológico de una sustancia (drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) o a una condición médica general.

En la población infantil resulta difícil diferenciar los eventos normales de los patológicos; especialmente, en los niños más pequeños en quienes se debe diferenciar los síntomas de grandeza de las fantasías normales. En niños y también en adolescentes, sobre todo cuando se encuentran con otros adolescentes, se tiene dificultad en diferenciar la euforia normal de la patológica observada en un episodio de manía.

Los síntomas típicos de manía no se observan frecuentemente en los niños. En los estudios realizados por investigadores competentes se ha observado síntomas como irritabilidad, grandiosidad, euforia, agitación, disminución del sueño, impulsividad, logorrea, distractibilidad y, con menor frecuencia, la hipersexualidad (CRANEY y GELLER 2003; KOWATCH *et al.* 2005). La gran variabilidad en la frecuencia de estos síntomas es debida, presumiblemente, a diferencias metodológicas y a las diversas maneras de interpretar los síntomas en los niños. Al parecer, a medida que aumenta la edad del niño, los síntomas más típicos de manía (y de la depresión mayor) son más frecuentes. Igual sucede con los síntomas psicóticos y la irritabilidad, que es un síntoma debilitante y frecuente del TB que origina marcada disfunción en el paciente (WOZNIAK *et al.* 2005; BIEDERMAN *et al.* 2005) pero que por si sola no es específica del TB porque se presenta en otros trastornos psiquiátricos (KOWATCH *et al.* 2005).

De acuerdo con los criterios del DSM-IV y el ICD-10 la manía debe ser episódica para poder diagnosticar el TB, pero algunos investigadores sugieren que en los niños puede ser crónica o ciclar tan rápidamente que es difícil diferenciar los períodos discretos de manía y depresión. Además, como se discute en más detalle en la sección del diagnóstico diferencial, los niños con TB frecuentemente presentan trastornos comórbidos como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y, es bien sabido, que algunos de los síntomas de estos trastornos forman parte también del cuadro clínico del TB.

Algunas veces resulta difícil delinear donde comienza y donde termina un episodio de manía, pero la mayoría de los investigadores recomiendan no confundir los cambios diarios en los síntomas maníacos o la labilidad afectiva que típicamente se observan en los pacientes con manía con cuadros de ciclado rápido.

Hipomanía

La descripción fenomenológica de la hipomanía está claramente mejor definida en adultos que en la población pediátrica. Tabla 2

Tabla 2
Criterios del DSM-IV para episodio hipomaniaco

- A. Afecto anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable presente por lo menos por 4 días, el cual es claramente diferenciable del afecto usual no depresivo.
- B. Los mismos criterios B para un episodio maniaco.
- C. El episodio está asociado con un cambio inequívoco en el funcionamiento, el cual no es característico del paciente en su estado asintomático.
- D. El cambio del afecto y funcionamiento es claramente observable por otros.
- E. El episodio no es de suficiente severidad para causar disfunción a nivel social u ocupacional, para necesitar hospitalización, y no existe sintomatología psicótica.
- F. Los síntomas no son debido al efecto psicológico de una sustancia (drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) o a una condición médica general.

Los datos obtenidos en estudios con adultos confirman la gran morbilidad depresiva y el mayor riesgo de recurrencia asociados con el diagnóstico de TB-II (AXELSON *et al.* 2006; GOLDSTEIN *et al.* 2005, RIZZO *et al.* 2007; GOLDSTEIN *et al.* 2008) que se presenta frecuentemente como episodios de depresión sub sindrómicos a lo largo de la vida, por lo cual los episodios de hipomanía pueden ser apreciados como fluctuaciones normales del afecto o como un

comportamiento errático, dando lugar a un alto índice de diagnósticos inadecuados, tales como depresión recurrente u otros trastornos no afectivos (VIETA y SUPPES 2008; VIETA 2008). Además, los episodios de hipomanía se asocian frecuentemente con un mejor funcionamiento psicosocial y académico, por lo que los pacientes tienden a rechazar el tratamiento para estos episodios y los episodios pueden pasar desapercibidos tanto para el paciente como para los familiares.

El término “bipolar blando” se refiere a un cuadro clínico menos severo de la enfermedad, pero es necesario tener en cuenta que el trastorno bipolar es una enfermedad de gran severidad, con altos índices de comorbilidad, episodios de ciclado rápido y comportamiento suicida, lo cual conlleva a una alta morbilidad y mortalidad, por lo cual debe ser diagnosticado en forma precoz y tratado adecuadamente (VIETA y SUPPES 2008).

A nivel fenomenológico, aún cuando la hipomanía se presenta con euforia, se ha observado su presencia en algunos adultos con síntomas no eufóricos como hiperactividad, agitación, afecto irritable y disfórico, o alternando o mezclada con síntomas depresivos, que son percibidos por el paciente como integrantes de su cuadro depresivo, sintomatología que puede ser diagnosticada como un episodio mixto (hipomanía mixta) (DISLAVER *et al.* 2005).

Con respecto a la hiperactividad, definida como el incremento de actividad dirigida a un objetivo específico, algunos autores la consideran como un elemento clave de la hipomanía, incluso en ausencia de un cambio evidente del estado de ánimo (ANGST *et al.*, 2003). Este grupo de investigadores observaron en un estudio prospectivo que los adultos con hiperactividad sin cambios en el estado de ánimo no difieren significativamente de aquellos con cambios en el estado de ánimo (euforia/irritabilidad). Este hecho sugiere que el comportamiento hiperactivo debería ser incluido como uno de los criterios principales en el diagnóstico de

hipomanía, aun cuando generaría serias dificultades al intentar diferenciarlo del TDAH que es frecuente en niños y adolescentes bipolares.

En los estudios longitudinales del grupo de Pittsburgh, un 20% los niños y adolescentes con TB-NOS viraron a TB-II (AXELSON *et al.* 2006). El diagnóstico de TB-NOS se hizo porque la mayoría de los pacientes no cumplían con el criterio de los 4 días para ser diagnosticados como un TAB-II, hecho que coincide con los estudios en adultos de ANGST y VIETA, quienes postulan que los episodios cortos, 1-3 días de duración, son tan importantes clínicamente como el criterio de cuatro días de duración del DSM-IV (ANGST *et al.* 2003). En adolescentes se observa que episodios cortos de hipomanía, de un día de duración, son diagnosticados como ciclado rápido y constituyen una característica típica del TB. Estos hallazgos son congruentes con las recomendaciones dadas por otros grupos de investigación y utilizadas en múltiples estudios clínicos, quienes consideran inadecuada la duración mínima de 4 días del DSM-IV para un episodio de hipomanía (CASSANO *et al.* 1992; MANNING *et al.* 1997; AKISKAL *et al.* 2000; BENAZZI 2001a).

Depresión bipolar

El TB-II en muy contadas ocasiones se manifiesta exclusivamente por periodos de hipomanía. Con frecuencia, tanto en adultos como en niños, en el TB-II se observan periodos de depresión e hipomanía (AXELSON *et al.* 2006). En esta sección discutiremos en forma detallada los síntomas de depresión bipolar y algunos de los problemas y controversias asociados con este diagnóstico.

La evidencia sugiere que el TB en niños y adolescentes debuta, en la mayoría de los casos, con un episodio depresivo y que en el TB-II predomina la presencia de síntomas depresivos en el curso de la enfermedad (JOLIN *et al.* 2005; BIRMAHER *et al.* 2006; BIRMAHER *et al.* 2010). JUDD *et al.* (2003) observaron que los pacientes adultos con TB-II presentaron síntomas depresivos durante la

mayor parte del tiempo de seguimiento, en tanto que los síntomas hipomaniacos solo fueron evidentes durante el 1% del tiempo de evaluación. El grupo de PITTSBURGH reportó que los niños y adolescentes con TB-II permanecen más tiempo en estados sindrómicos o subumbrales de depresión, comparados con los pacientes con TB-I quienes permanecieron la mayor parte del tiempo con manía y/o síntomas mixtos, como se observó también en los pacientes con TB-NOS (BIRMAHER *et al.* 2006).

A pesar de estos hechos clínicos, la depresión bipolar no ha sido estudiada ampliamente en la población infantil.

El 50-60% de adultos con TB refieren que su enfermedad se inició en la niñez o adolescencia con un cuadro depresivo (LISH *et al.* 1994; CHENGAPPA *et al.* 2003; PERUGI *et al.* 2000; JUDD *et al.* 2003b), datos que son similares a los obtenidos por MASI *et al.* (2007) en un estudio comparativo. Estos datos sugieren que en las muestras de pacientes con depresión mayor pueden estar incluidos un número considerable de pacientes con TB-II que no ha sido diagnosticado.

En adultos, la depresión bipolar incluye los cuadros de depresión mixta, depresión agitada y depresión atípica. Esta última tiene dos formas evolutivas: una de curso crónico y estable y otra, en la que los pacientes, con frecuencia, desarrollan TB (AKISKAL *et al.* 1983; DIETER y ARND 1991; BRUGUE *et al.* 2008), hecho clínico que concuerda con las observaciones de AKISKAL, quien postula que los síntomas de depresión atípica deben ser considerados como precursores del TB (AKISKAL *et al.* 1985).

Los pacientes bipolares con depresión crónica de inicio temprano al compararlos con pacientes con depresión crónica tardía, muestran mayor duración de la enfermedad, menor presencia de síntomas psicóticos durante los episodios depresivos, menor compromiso funcional y mayor frecuencia de características atípicas, diferencias que son estadísticamente significativas (BENAZZI 2001b). Además, se observó que en el grupo de inicio

temprano, los pacientes más jóvenes al aparecer la enfermedad bipolar buscaban tratamiento más tempranamente.

Los altos índices de viraje de la depresión a manía en niños pequeños (32%) y en adolescentes (20%), sugiere marcada inestabilidad del cuadro clínico (STROBER y CARLSON 1982; GELLER *et al.* 1994). En un estudio con 79 pacientes con TDM evaluados cada 4 meses por un período entre 2-5 años, se encontró que el 32% desarrollaron TB y siete años después, 72 de los 79 pacientes habían desarrollado TB-I o TB-II (GELLER *et al.* 1994). Los investigadores pudieron determinar que en los pacientes que viraron, se encontró mayor número de familiares con historia de trastornos afectivos, hecho que como se sabe, incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar el TB. Otros investigadores refieren, igualmente, que las depresiones que aparecen en edad temprana y se acompañan de psicosis o episodios de manía o hipomanía inducida por antidepresivos, e historia familiar de TB tienen un alto riesgo de desarrollar episodios bipolares (STROBER 1998; GELLER *et al.* 2000; GELLER *et al.* 2004; CARLSON *et al.* 2007). Finalmente, AKISKAL *et al.* (1985) observaron en un estudio de seguimiento durante 11 años a niños y adolescentes con TDM, que 3.9% desarrolló TB-I, 8.6% TB-II, y que la labilidad emocional es el predictor más específico del viraje de TDM a TB-II.

Episodios mixtos

Otra característica importante del TB de inicio en la infancia es la presencia de episodios mixtos en la edad adulta, lo que sugiere que el TB en niños y adolescentes es un subtipo familiar de difícil diagnóstico (FARAONE *et al.* 1997; MICK *et al.* 2003).

El diagnóstico de episodio mixto, de acuerdo con los criterios del DSM-IV (APA, 1994), se hace si se cumplen criterios para el EDM (excepto por la duración de los síntomas de dos semanas) y la presencia en forma simultánea o alternada de los criterios de

manía por lo menos durante una semana pero, lamentablemente, el DSM-IV no incluye una categoría diagnóstica para los cuadros de EDM e hipomanía, que como comentamos anteriormente, son frecuentes en niños y adolescentes con TB.

El grupo de San Diego y Pisa, resalta la importancia, por lo menos en adultos, de validar la existencia del “estadio depresivo mixto”, que permite llenar el vacío existente en cuanto a la presentación del episodio mixto (BENAZZI 2003; AKISKAL y BENAZZI 2003; BENAZZI 2004).

Estos hechos facilitan la aceptación del TB en niños y adolescentes como una enfermedad severa, no episódica, de ciclado rápido, con sintomatología mixta, características que son similares a las observadas en adultos bipolares resistentes al tratamiento (GELLER y LUBY 1997).

COMORBILIDAD

Un meta-análisis reciente reveló que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la comorbilidad en el eje I más frecuente (62%) en todas las muestras de pacientes pediátricos con TB (KOWATCH *et al.* 2005) y que el trastorno oposicionista desafiante (TOD) ocupa el segundo lugar (53%), comorbilidad que ha sido avalada por el consenso del Instituto Nacional de Higiene Mental (NIMH) del año 2000 (FRISTAD *et al.* 1992; BIEDERMAN 1995; WOZNIAK *et al.* 1995; GELLER *et al.* 1998; GELLER *et al.* 2000; NIMH 2001).

En el estudio mencionado, los trastornos de ansiedad (TDA) se observaron en un 27% de los pacientes y se calcula que un 33% de los niños y un 12% de los adolescentes con TB presentan algún síntoma de TDA. El abuso de sustancias psicoactivas (ASP) y los trastornos de la conducta mostraron escasa prevalencia, posiblemente por errores metodológicos, pero se sabe, que constituyen una comorbilidad frecuente e importante en la

adolescencia en los pacientes con TB, independientemente del subtipo clínico (MICK *et al.* 2003; JUDD *et al.* 2003). Del mismo modo, los valores estimados para la psicosis son muy heterogéneos, pero son más frecuentes en adolescentes bipolares.

Los niños y adolescentes con TB-II presentan comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Los escasos estudios en esta población muestran que son frecuentes el TDAH, el TDA, los trastornos del comportamiento y el abuso de sustancias, siendo el TDAH el más prevalente.

Algunos autores consideran que los síntomas de hiperactividad que se inician en niños preescolares pueden corresponder a una de las primeras manifestaciones edad-específicas de la bipolaridad, porque con frecuencia estos niños al llegar a la edad escolar desarrollan el cuadro completo de TB; hecho que no ha sido observado por otros investigadores (CASSANO *et al.* 1992; GELLER 1997b). Esta comorbilidad en etapas tempranas de la vida, parece estar asociada con la presencia de un subtipo de TB de índole familiar.

En el TB-I se han observado variaciones en la prevalencia de la comorbilidad del TDAH de acuerdo con la edad de inicio del trastorno afectivo, siendo mayor en niños (90%) que en adolescentes bipolares (30-50%) (GELLER *et al.* 1995; WOZNIAK *et al.* 1995; WEST *et al.* 1995). Así mismo, la comorbilidad de los trastornos de la conducta es mayor en niños (22% vs 18%) que en adolescentes bipolares (CRANEY y GELLER 2003; ANGST *et al.* 2003), pero la prevalencia en la vida es de 33% en una muestra de adolescentes con TB I, II y ciclotimia (WOSNIAK *et al.* 1995).

Los TDA son frecuentes en pacientes pediátricos y adolescentes con TB-II, en especial el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de pánico (AXELSON *et al.* 2006; MASI *et al.* 2007), datos que son similares a los observados en adultos, especialmente en los pacientes con TB-II, en quienes son más frecuentes los trastornos fóbicos (JUDD *et al.* 2003).

La frecuencia de TDA está relacionada con la aparición temprana de los episodios bipolares en niños (LEWINSOHN *et al.* 1995; MICK *et al.* 2003), observación que ha sido corroborada por los hallazgos de un análisis de 938 adultos con TB I y II, quienes refirieron un inicio muy temprano de la enfermedad (antes de los 13 años) y presencia de los TDA en el 69.2% de los casos, comorbilidad que fue mayor en los pacientes con inicio precoz (53.9% vs 38,35%) comparados con el grupo en el cual los episodios bipolares se iniciaron después de los 18 años de edad (PERLIS *et al.* 2004). En otra investigación se observó que los TDA en niños y adolescentes con TB preceden a la aparición de los síntomas afectivos, en cerca de 12.3 años; razón por lo cual, los investigadores postulan que los síntomas de ansiedad conforman la primera fase del TB que se inicia en la infancia (MASI *et al.* 2001).

BIRMAHER y colaboradores, observaron mayor prevalencia del ASP en adolescentes que en niños, prevalencia que fue mayor en el grupo, en el cual el trastorno bipolar se inició en la adolescencia (en prensa). En otro estudio prospectivo en adolescentes con trastornos afectivos, se encontró que los pacientes con TB-II, comparados con pacientes con depresión unipolar, exhibieron mayores tasas de abuso y dependencia al alcohol y a las benzodiazepinas (MERIKANGAS *et al.* 2008).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es imprescindible diferenciar el TB-II del TDM. Dada la preponderancia de los síntomas depresivos y la comorbilidad con trastornos de ansiedad, con frecuencia se prescriben antidepresivos en monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar sin el uso concomitante de estabilizadores del ánimo, lo que puede ocasionar respuestas terapéuticas negativas, empeorar los síntomas afectivos y los trastornos comportamentales, producir virajes a manía o hipomanía, exacerbar los episodios mixtos e incrementar el riesgo de suicidio (AKISKAL *et al.* 1985; FAEDDA *et al.* 1995; FAEDDA *et al.* 2004).

La irritabilidad y la disforia características de estas complicaciones, pueden confundir tanto al paciente como al clínico, quienes pueden considerar que estos síntomas hacen parte de un cuadro depresivo unipolar y a mantener el tratamiento con antidepresivos, produciéndose un círculo vicioso. Además, el aumento de energía ocasionado por los antidepresivos, incrementa en cuatro veces el riesgo de suicidio en los pacientes bipolares, comparados con pacientes con depresión unipolar (SHI *et al.* 2004).

Para el diagnóstico diferencial es preciso tener en cuenta los posibles indicadores de bipolaridad, tales como, episodios depresivos recurrentes, curso tempestuoso de la enfermedad, historia familiar de bipolaridad, menor número de intervalos asintomáticos, historia de temperamento inestable, menor edad de inicio, mayor inestabilidad interpersonal y ocupacional, depresión con síntomas psicóticos en adolescentes, especialmente cuando el estupor es el síntoma inicial (AKISKAL *et al.* 1983; BERK y DODD 2005), síntomas que al no ser tenidos en cuenta, llevan a un diagnóstico errado de depresión unipolar y a un tratamiento inadecuado con antidepresivos, con el consecuente aumento del riesgo de precipitar o empeorar el ciclado rápido en estos pacientes (WHER y GOODWIN 1979; AKISKAL *et al.* 1985; WHER *et al.* 1988; GELLER *et al.* 1993; AKISKAL *et al.* 1995).

Otros diagnósticos a tener en cuenta son el TDAH y los trastornos de la conducta, donde la irritabilidad es un síntoma tan frecuente como en el TB-II. Por tratarse de un síntoma inespecífico, es importante tener en cuenta que la irritabilidad es considerada como un equivalente de la euforia dentro de los criterios “A” del DSM-IV para el TB, siempre y cuando se presente como un cambio de ánimo diferenciable del estado de ánimo basal del paciente, y se acompañe de los síntomas “B” y ocasione disfunción en al menos dos ambientes diferentes (AACAP 2007).

En un buen número de pacientes el afecto de base se caracteriza por irritabilidad crónica, severa y disfuncional, que se acompaña frecuentemente de síntomas de TDAH. Estos pacientes presentan

el denominado Afecto Severamente Desregulado (ASD), que es resultado de una alteración no episódica de la modulación del afecto y del comportamiento. Estos pacientes claramente no pertenecen al espectro del TB sino al del TDAH o el TOD, aunque resulta difícil encuadrarlos en una categoría diagnóstica, porque tampoco pertenecen al TB-NOS, lo que conlleva importantes implicaciones nosológicas y terapéuticas (AXELSON *et al.* 2006; BIEDERMAN *et al.* 2005; BROTMAN *et al.* 2007).

Por lo expuesto anteriormente, es importante evaluar si los síntomas del TDAH son episódicos, si persisten durante los períodos de eutimia y si coinciden con los episodios de elevación del afecto, porque el no reconocimiento de un trastorno afectivo de base ocasiona consecuencias terapéuticas graves, porque al ser tratados con psicoestimulantes presentan empeoramiento del déficit de atención.

El abuso de sustancias psicoactivas debe ser tenido en cuenta como diagnóstico diferencial a pesar de su alta comorbilidad con el TB, dado que los síntomas de intoxicación o de abstinencia pueden simular un episodio maniaco o hipomaniaco, depresivo o psicótico (HOROWITZ 1975). Es necesario indagar por antecedentes de abuso sexual porque el comportamiento de los niños abusados puede ser similar a la hipersexualidad observada en los cuadros de la manía (GELLER y LUBY 1997).

En ocasiones, el abuso de sustancias se asocia con rasgos del trastorno límite de la personalidad (McCLELLAN y HAMILTON 2006), lo que disminuye la especificidad diagnóstica y genera dudas con respecto a la validez del diagnóstico de trastorno de personalidad en niños y adolescentes. El papel de los trastornos de personalidad como indicadores del curso y pronóstico de la enfermedad bipolar ha sido poco estudiado; sin embargo, JOHNSON *et al.* (1995) observaron que en adolescentes con TB predominan los rasgos de personalidad del grupo B.

La esquizofrenia de inicio temprano debe ser tenida en cuenta dada las severas distorsiones en la percepción y la alta incidencia de síntomas psicóticos que exhiben los adolescentes con TB-I (HOROWITZ 1975; CHENGAPPA *et al.* 2003; AXELSON *et al.* 2006). Tanto en pacientes pediátricos como en adultos se ha reportado una mayor tasa de episodios psicóticos en pacientes con TB-I en comparación con el TB-II (FAEDDA *et al.* 2004; JUDD *et al.* 2003a). En un estudio en adolescentes con TDM se observó que el 40.5% cumplía con los criterios para TB, de los cuales el 82% presentó episodios mixtos y un poco más de la mitad de la muestra presentó síntomas psicóticos, especialmente los pacientes masculinos (DISLAVER *et al.* 2005), resultados que, aunque preliminares, permiten suponer que los episodios mixtos en adolescentes de sexo masculino, pueden ser un factor de riesgo para la presentación de síntomas psicóticos.

Por lo tanto, frente a un paciente pediátrico con psicosis es importante elaborar una historia clínica completa para evaluar la congruencia de los síntomas psicóticos con los episodios afectivos e indagar por antecedentes familiares de bipolaridad, porque estos datos ayudan a precisar el diagnóstico clínico.

CURSO Y PRONÓSTICO

En general, al igual que sucede en los adultos, el TB en niños y adolescentes se caracteriza por frecuentes fluctuaciones en el estado de ánimo, períodos subsindromáticos de depresión, síntomas mixtos y con menos frecuencia recurrencias de tipo depresivo y mixto (GELLER *et al.* 1995; KOWATCH *et al.* 2005; WOZNIAK *et al.* 2005).

Los niños y adolescentes con TB-I y II se recuperan del episodio inicial pero tienen recurrencias más frecuentemente que quienes presentan TB-NOS (BIRMAHER *et al.* 2006). La cronicidad de la enfermedad en la población infantil, es similar a la observada en adultos con TB-II, en quienes se encuentran ciclos más cortos,

mayor número de episodios, tendencia a la cronicidad con menores índices de recuperación, y por lo tanto, tiene un peor pronóstico (KELLER *et al.* 1993; JUDD *et al.* 2003; JUDD *et al.* 2003; JUDD *et al.* 2005), comparados con la evolución clínica del TB-I (VIETA *et al.* 1999; JUDD *et al.* 2003; McQUEEN *et al.* 2005).

A pesar de estas observaciones, se requieren estudios de seguimiento de niños y adolescentes bipolares para determinar su evolución en la adultez, que permitan diseñar adecuadas intervenciones terapéuticas para aminorar el impacto negativo que produce el TB en el largo plazo.

Se ha observado viraje en niños con TB-II a TB-I, lo cual refleja la inestabilidad de este diagnóstico. El estudio comparativo de MASI *et al.* (2007) reportó que el 21% de los pacientes con TB-II y el 20% de pacientes con TB-NOS viraron a TB-I, cifras que son más altas que las observadas en adultos y que son similares a las obtenidas por BIRMAHER *et al.* (2006) en el estudio COBY, en donde el 25% de la cohorte viró a TB-I, aún cuando la tasa de viraje de TB-II a TB-I parece ser similar tanto en niños como en los adultos (GELLER *et al.* 1994; CORYELL *et al.* 1995). Algunos autores consideran que el TB-II en niños y adolescentes constituye un precursor edad-específico del TB-I (GELLER *et al.* 1994). Sin embargo, se requieren nuevos estudios longitudinales para determinar el desenlace de los niños con TB-II en la adolescencia o adultez temprana.

El riesgo de suicidio es alto en los niños y adolescentes con TB especialmente en el subtipo I, al compararlos con adolescentes que presentan otros diagnósticos clínicos (AXELSON *et al.* 2006; BRENT y colaboradores 1988; BRENT *et al.* 1993; TONDO *et al.* 2003). Adicionalmente, la historia de suicidio en familiares de primer grado es significativamente mayor que en los pacientes con depresión unipolar. AXELSON *et al.* (2006) al comparar las diferentes categorías del TB en niños y adolescentes, encontraron mayor frecuencia de historia de suicidios en familiares de primer grado en pacientes con TB-II que en otras categorías diagnósticas.

ASPECTOS TERAPEUTICOS

El tratamiento para el TB en niños y adolescentes ha sido poco estudiado y son escasos los trabajos enfocados en los diversos subtipos de bipolaridad. El tratamiento representa un gran reto para los investigadores y los clínicos que intentan definir las pautas de tratamiento que deben alejarse de la tendencia a extrapolar la evidencia clínica obtenida en la población adulta, porque no siempre estos tratamientos son eficaces ni bien tolerados en la población pediátrica.

El objetivo del tratamiento del TB es lograr la remisión de los síntomas y mejorar el compromiso funcional del paciente. El tratamiento consta de una fase de manejo agudo, seguida por una fase de continuación para asegurar la estabilidad de la respuesta clínica durante, al menos 4-6 meses y, por último, una fase de mantenimiento que está enfocada a prevenir las recurrencias (SUPESS *et al.* 2005). Es necesario resaltar que todas las fases del tratamiento farmacológico deben acompañarse de psicoterapia, apoyo y psicoeducación a nivel individual, familiar y escolar.

La elección de los medicamentos debe realizarse con base en la evidencia, la fase de la enfermedad, la presencia de factores de pueden crear confusión en el diagnóstico como la presencia de ciclado rápido y síntomas psicóticos, la eficacia y perfil de seguridad del fármaco, la historia personal de respuesta a la medicación e, incluso, las preferencias del paciente y de su familia. Es necesario recordar, que la historia de respuesta al tratamiento en los padres puede predecir la respuesta en los hijos (DUFFY *et al.* 2002).

Con respecto a la necesidad de atención intrahospitalaria y al compromiso funcional del paciente pediátrico con TAB-II, se ha observado que la mayoría de los casos son tratados en forma ambulatoria, mostrando una diferencia significativa respecto a

las otras categorías diagnósticas del trastorno bipolar (Axelson *et al.* 2006; Massi *et al.* 2007).

Dado que no existen estudios en niños y adolescentes con TAB-II, se describirá brevemente la evidencia obtenida en el manejo farmacológico de los síntomas maníacos y mixtos, teniendo en cuenta que los tratamientos para manía pueden ser útiles al tratar las crisis de hipomanía, especialmente si es frecuente y ocasiona marcada disfunción en el niño o el adolescente. Si el paciente presenta episodios cortos de hipomanía, tiene un funcionamiento adecuado, es intuitivo, creativo, rinde académicamente y no presenta mayores problemas de interacción social el tratamiento debe estar encaminado a tratar los episodios depresivos y no los síntomas hipomaniacos, suministrando las herramientas necesarias para que tanto el niño como sus padres, puedan reconocer los signos que indican un viraje hacia manía o indican alteración del funcionamiento psicosocial del niño o adolescente.

Intervenciones psicoterapéuticas

Como se comentó anteriormente, el inicio del TB durante la niñez o adolescencia, afecta en gran medida el desarrollo y funcionamiento del enfermo a nivel familiar, social y académico, razón por la cual, su tratamiento requiere un manejo multidisciplinario que incluya estrategias de farmacoterapia y terapias psicosociales.

Sin duda alguna, los fármacos resultan indispensables en el manejo de los síntomas principales de la enfermedad pero no actúan sobre las alteraciones del desarrollo y el déficit funcional. Es preciso, entonces, escuchar activamente al paciente, restaurar la esperanza, disminuir los sentimientos de desmoralización en el paciente y en sus padres y apoyar las negociaciones del paciente con su entorno - colegio, padres, parientes- (Fristad *et al.* 2003; Colom y Vieta 2004).

Las intervenciones psicoterapéuticas resultan de vital importancia en la promoción de la adherencia al tratamiento, para mejorar los síntomas afectivos, prevenir las recaídas y recurrencias y aumentar la comprensión de la enfermedad por parte del paciente y sus familiares (STROBER *et al.* 1990; FINDLING *et al.* 2003; GAO y CALABRESE 2005).

Es preciso ayudar a los padres a comprender las características clínicas y el curso del TB porque con frecuencia los síntomas son asimilados por ellos como comportamientos de oposición a sus normas y recomendaciones pero cuando los progenitores logran comprender la enfermedad bipolar, se tornan en excelentes colaboradores y apoyan al niño o al adolescente en su adhesión al tratamiento y en la modificaciones que debe realizar en su estilo de vida (horarios de comidas, higiene del sueño, fortalecimiento de los ritmos circadianos).

MIKLOWITZ (2004) ha desarrollado la llamada terapia enfocada en la familia, técnica que provee herramientas esenciales para aceptar la enfermedad, acceder al tratamiento farmacológico, manejar el estrés y las emociones dentro del núcleo familiar.

TRATAMIENTO DE EPISODIOS DE MANÍA/ HIPOMANÍA/MIXTOS

Fase aguda

La primera recomendación es utilizar monoterapia porque aumenta la adherencia y produce menos efectos colaterales.

Estudios recientes doble-ciego demostraron que el litio, el valproato y los antipsicóticos atípicos son eficaces y generalmente bien tolerados en el tratamiento agudo de la manía y los episodios mixtos en niños y adolescentes (PAPATHEODOUROU *et al.* 1995; KAFANTARIS *et al.* 2001). Los mejores resultados se han observado con los

antipsicóticos atípicos pero es necesario tener en cuenta que la olanzapina y la risperidona pueden producir aumento de peso excesivo en forma precoz.

Como sucede en el tratamiento de los adultos, con frecuencia es necesario prescribir varios fármacos. La combinación de medicamentos en niños y adolescentes está ampliamente respaldada por estudios controlados que demuestran su eficacia y rapidez en la respuesta clínica. En la práctica clínica, especialmente en pacientes severamente enfermos, se utilizan los antipsicóticos atípicos como estrategia de primera línea y, de acuerdo con la evolución del cuadro clínico, se instaura más tarde la terapia de combinación. Actualmente, no se recomienda combinar dos antipsicóticos atípicos pero si es posible prescribir dos estabilizadores del afecto asociados o no a un antipsicótico atípico.

Litio. Es el único estabilizador del ánimo aprobado por la FDA para su uso en niños mayores de 12 años. La farmacocinética del fármaco ha sido estudiada en niños, en quienes tiene una vida media más corta que en los adultos, debido al funcionamiento más eficiente del sistema renal (GELLER *et al.* 1996), por lo cual es necesario monitorear frecuentemente las concentraciones plasmáticas.

En un estudio comparativo de ocho semanas con placebo se observó que el 42% de niños y adolescentes con TB tipo 1 o con episodios mixtos respondieron al litio, el 53% al valproato y el 29% al placebo pero no encontró significancia estadística en la respuesta a los dos fármacos (AMSTERDAM *et al.* 1998).

El indagar por la respuesta clínica de los familiares en primer grado al litio podría predecir la respuesta al litio y el curso de la enfermedad en el paciente pediátrico. Un estudio prospectivo mostró que los pacientes pediátricos que tenían historia familiar de respuesta al litio tenían un mejor funcionamiento premórbido

y una presentación más clásica del curso episódico del trastorno bipolar (TAYLOR *et al.* 2002).

Antes de iniciar la terapia con litio se debe solicitar cuadro hemático completo, pruebas de función tiroidea, uroanálisis, nitrógeno ureico, transaminasas, creatinina y niveles séricos de calcio. En adolescentes es necesario descartar el embarazo.

Cuando se han alcanzado las concentraciones plasmáticas deseadas de litio se debe monitorear, cada tres o seis meses, el nivel de las litemias, las transaminasas y las pruebas renales y tiroideas.

Anticonvulsivantes. Existen pocos estudios sobre la eficacia de estos fármacos en niños y adolescentes bipolares pero los resultados sugieren que el valproato es eficaz en el tratamiento de las crisis de manía (McELROY *et al.* 1992; PAPATERONDOROU *et al.* 1995; KAFANTARIS *et al.* 2001; WAGNER *et al.* 2002; STATE *et al.* 2004). En el estudio anteriormente mencionado de AMSTERDAM *et al.* (1998) el valproato mostró mayor eficacia, pero la respuesta no fue significativamente mejor que la del litio. Un estudio controlado demuestra que la respuesta a la terapia combinada de divalproato con quetiapina fue superior a la observada con divalproato en monoterapia y con placebo (DelBELLO *et al.* 2002).

Antes de prescribir el valproato se debe solicitar cuadro hemático completo, pruebas de función hepática y descartar embarazo. Es necesario monitorear cada 3-6 meses los índices hematológicos, las pruebas hepáticas y los niveles plasmáticos del fármaco. Es necesario tener en cuenta el riesgo de desarrollo de ovario poliquístico y de problemas cognitivos observados con esta medicación.

Antipsicóticos atípicos. Estudios controlados en niños y adolescentes han demostrado que olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazol son más efectivos comparados con el placebo en el tratamiento de la manía aguda y los episodios mixtos

(LUBY y BELDEN 2006). En estudios abiertos, retrospectivos y en reportes de casos también se ha observado la efectividad de estos fármacos (FRAZIER *et al.* 1999; FRAZIER *et al.* 2001; SOUTULLO *et al.* 1999; MARCHAND *et al.* 2004; BARZMAN *et al.* 2004; BIEDERMAN *et al.* 2005). Cuando los antipsicóticos atípicos son utilizados como estabilizadores del ánimo se deben prescribir en las mismas dosis utilizadas para tratar los trastornos psicóticos y, obviamente, se presenta el mismo espectro de efectos adversos siendo el más preocupante el aumento de peso.

Es necesario tener en mente los posibles efectos adversos a nivel metabólico que da lugar a aumento de peso, hiperglicemia e hiperlipidemia, especialmente cuando son utilizados por periodos prolongados. Como medidas preventivas se debe monitorear el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, los niveles séricos en ayunas de glucosa y lípidos, antes de iniciar la farmacoterapia y cada 3 meses durante el tiempo que dure el tratamiento farmacológico.

Otros efectos colaterales observados, con menos frecuencia, son disquinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno.

Terapia de continuación y mantenimiento

Los escasos estudios de seguimiento de niños y adolescentes bipolares reportan que hasta un 80% de los que han presentado un episodio maniaco tienen un nuevo episodio maniaco en los siguientes 5 años (PAPATHEODOROU *et al.* 1995; BIEDERMAN *et al.* 2005).

El tratamiento farmacológico durante las fases de continuación y mantenimiento debe realizarse según la polaridad del episodio más reciente. Una vez controlado el episodio agudo se busca, por lo general, simplificar el régimen farmacológico mediante la transición a fármacos con buena eficacia clínica y buen perfil de seguridad y tolerabilidad que logren la remisión total de los

síntomas, dado que la presencia de síntomas subumbrales representa un alto riesgo de recaídas y recurrencias.

La terapia de mantenimiento en niños y adolescentes es recomendada por 2-3 años y en algunos casos por muchos años más, siempre y cuando se esté seguro del diagnóstico de TB o cuando el paciente ha presentado varios episodios afectivos, episodios de larga duración o difícil manejo, síntomas psicóticos y alto riesgo de suicidio.

Los pacientes con episodios poco frecuentes de manía/hipomanía leve, que no comprometen su funcionamiento psicosocial o cognoscitivo pueden ser tratados por 6-12 meses después de la estabilización clínica. En estos casos cobra especial importancia la psicoeducación de los pacientes acerca de los signos de recurrencia de los episodios afectivos y la necesidad de identificar los síntomas de recurrencia para consultar en forma rápida y oportuna cuando se presenta esta sintomatología para evitar una recaída severa.

Estudios controlados en adultos han establecido la eficacia del litio, la lamotrigina y los antipsicóticos atípicos comparados con placebo para la prevención de nuevos episodios afectivos y algunos datos respaldan el uso del valproato como terapia de mantenimiento (ROUSSEVA *et al.* 2003). Algunos estudios han demostrado que tanto el litio como la lamotrigina prolongan el tiempo de recurrencia, siendo el litio más efectivo en la prevención de nuevos episodios maníacos y la lamotrigina es superior en la prevención de síntomas depresivos (BOWDEN *et al.* 2003; GOODWIN *et al.* 2004).

Es importante tener en cuenta que la lamotrigina puede tener interacciones con otros estabilizadores del ánimo como el valproato, el cual inhibe su metabolismo, por lo que es importante recordar que al combinar los dos fármacos se pueden incrementar los niveles de lamotrigina y, por lo tanto, aumentar el riesgo de aparición de rash cutáneo o de temblor (CARANDANG *et al.* 2003; SOUTULLO *et al.* 2006).

El aripiprazol, comparado con el placebo, ha mostrado ser eficaz en la prevención de nuevos episodios de manía y, de otra parte, la carbamazepina también ha mostrado ser eficaz, cuando es utilizada en monoterapia o en combinación (KECK *et al.* 2004; DENICOFF *et al.* 1997; KETTER *et al.* 2004).

La literatura médica sobre la terapia de mantenimiento en niños y adolescentes es escasa, por lo que se requiere la realización de estudios que comprueben los efectos a largo plazo de los estabilizadores del ánimo y de los antipsicóticos atípicos. Al momento de prescribirlos, el clínico debe evaluar los posibles efectos adversos de la terapia frente al impacto deletéreo de la recurrencia de los síntomas maniácos. En un estudio naturalístico prospectivo a 18 meses con adolescentes bipolares, se encontró que 90% de los pacientes sin adherencia al tratamiento con litio presentaron una recaída, cifra que fue mayor a la observada (37,5%) en los pacientes con adherencia terapéutica (STROBER *et al.* 1990). Son interesantes los resultados obtenidos por FINDLING *et al.* (2003) con niños y adolescentes bipolares que alcanzaron estabilización con litio y valproato y presentaron recaídas clínicas al cambiarlos a monoterapia, en forma aleatoria. KAFANTARIS *et al.* (2001) encontraron menores tasas de recaídas en adolescentes con manía psicótica aguda al tratarlos con antipsicóticos atípicos en combinación con litio por lo menos durante 4 semanas.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR

Fase aguda

En el tratamiento de la depresión bipolar es preferible utilizar fármacos estabilizadores del ánimo en monoterapia o combinados con antidepressivos. Si el episodio depresivo actual sigue a un episodio de manía es necesario mantener la medicación antimaniaca que se ha estado utilizando.

En el tratamiento de la depresión bipolar en adultos el litio, el valproato, la quetiapina y la lamotrigina han demostrado ser

eficaces en monoterapia o en combinación con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o con bupropion, pero es necesario evaluar el riesgo que tienen los antidepresivos de producir viraje a manía y a episodios mixtos o desencadenar episodios de ciclado rápido, riesgo que es menor con la combinación olanzapina/fluoxetina (BENZAZZI 2001; FINDLING *et al.* 2003; GAO y CALABRESE 2005; VIETA 2008).

En adultos bipolares tratados con litio se recomienda optimizar las dosis del estabilizador antes de adicionar un antidepresivo.

Aún cuando la quetiapina y la combinación olanzapina/fluoxetina han sido aprobados para el tratamiento de la depresión bipolar en adultos, en la población pediátrica las recomendaciones actuales se basan en consensos clínicos y no en datos epidemiológicos que brinden información clara y precisa al respecto (CALABRESE *et al.* 2005).

Son varios los estudios con estabilizadores del ánimo en adultos con depresión bipolar pero escasos en la población pediátrica (CHANG 2006; KOWATCH *et al.* 2008; PATEL *et al.* 2006; CHANG *et al.* 2008). Los resultados de estudios abiertos no controlados, con grandes limitaciones metodológicas y muestras pequeñas de pacientes sugieren que la lamotrigina en combinación con otros estabilizadores del ánimo puede ser eficaz y bien tolerada en adolescentes con TAB-I, II y NOS (CARANDANG *et al.* 2003; SOUTULLO *et al.* 2006; CHANG *et al.* 2008). Sin embargo, se requieren nuevos estudios controlados y con mayor rigurosidad estadística para establecer la verdadera efectividad del fármaco en la población pediátrica con depresión bipolar.

Existen reportes de casos en niños y adolescentes que presentaron viraje a manía al ser tratados con ISRS y con antidepresivos tricíclicos (57-59,99). DISLAVER *et al.* (2005) observaron que el 75.7% de los pacientes con TB-I tratados con antidepresivos y el 24.2% de los tratados con estimulantes viraron a manía. Además, se ha reportado la aparición de crisis de

hipomanía al discontinuar los antidepresivos (CRAIG *et al.* 1983). MASI *et al.* (2007) refieren que la hipomanía farmacológica inducida por antidepresivos se observa con mayor frecuencia en niños y adolescentes con TB-I y trastornos de ansiedad comórbidos, que en quienes no presentan comorbilidad.

No todos los estudios confirman que el curso de la enfermedad bipolar está invariablemente afectado por el uso de antidepresivos (GIJSMAN *et al.* 2004; BAUER *et al.* 2005).

AMSTERDAM *et al.* (1998) observaron en un estudio a corto plazo que la fluoxetina en monoterapia mostró ser eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar II y que solo un pequeño porcentaje de los pacientes viraron a manía o hipomanía, sin que fuera necesario discontinuar el tratamiento y, por último, que el número de recaídas clínicas fue similar en los pacientes con TB-II comparados con los del grupo de depresión unipolar.

En otros estudios se encontró que el riesgo de viraje a manía con venlafaxina es superior al riesgo observado con paroxetina, sertralina o bupropion (VIETA *et al.* 2002; POST *et al.* 2004).

Es importante diferenciar si el viraje hace parte de la historia natural de la enfermedad o ha sido desencadenado por los antidepresivos (CARLSON *et al.* 2007). De acuerdo con los criterios del DSM-IV, los episodios hipomaniacos inducidos por el tratamiento con antidepresivos no son considerados como una categoría diagnóstica del TB y, por ahora, sólo pueden ser incluidos como un trastorno del ánimo inducidos por sustancias. Actualmente, muchos clínicos consideran que el viraje inducido por los antidepresivos en forma aguda o permanente, es un indicador de la vulnerabilidad biológica del paciente para desarrollar cuadros de exaltación afectiva espontáneamente, es decir, que estos pacientes son propensos a desarrollar un trastorno bipolar (VIETA y SUPPES 2008).

De otro lado, se debe ser cuidadoso al utilizar los ISRS porque se ha descrito aumento de las ideas y del comportamiento suicida en adolescentes (ANDRESEN *et al.* 2001).

La terapia psicosocial resulta especialmente necesaria y eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar. Las terapias utilizadas para la depresión unipolar como la cognoscitiva conductual, la psicoterapia interpersonal o la dialéctica comportamental han mostrado resultados satisfactorios en el abordaje de la depresión bipolar. Sin embargo, es necesario desarrollar trabajos de investigación sobre este tema en la población pediátrica (MILLER *et al.* 1997; MUFSON *et al.* 1999).

Terapia de continuación y de mantenimiento

La evidencia en la terapia de continuación y mantenimiento para la depresión bipolar en niños y adolescentes es menos clara pero se considera que el objetivo de la terapia de continuación y mantenimiento es prevenir la ocurrencia de recaídas y recurrencias.

En adultos, la lamotrigina y el litio son los medicamentos más recomendados (CALABRESE *et al.* 2003). TONDO y colaboradores (1998) observaron buenos resultados al utilizar litio en pacientes adultos con TAB-II, obteniendo reducciones significativas de episodios al año y disminución de la duración de los episodios, con reducción de la morbilidad de la depresión que fue similar tanto en pacientes con TB-I como en el grupo con TB-II. En otro estudio realizado por el mismo grupo (TONDO *et al.* 2001) se encontró que solo un 25% de los pacientes tuvieron remisión completa durante el período de mantenimiento con litio, lo que sugiere que el fármaco en monoterapia no logra una protección completa.

Estos resultados son preliminares y es necesario realizar nuevos estudios tanto en adultos como en niños y adolescentes para precisar la eficacia del litio y de otros fármacos en la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión bipolar en el largo plazo.

MANEJO DE LA COMORBILIDAD

Como se anotó anteriormente, la presencia de comorbilidad en los pacientes bipolares hace más difícil el manejo clínico, empeora el pronóstico y requiere intervenciones adicionales asociadas a la farmacoterapia.

Existe poca evidencia sobre los beneficios de adicionar nuevos fármacos para tratar la comorbilidad (PAVULURI *et al.* 2005).

En los pacientes con TDAH comórbido se ha observado que el valproato en combinación con los psicoestimulantes muestra mejores resultados que si se utiliza en monoterapia (SCHEFFER *et al.* 2005).

Es necesario tener claro que si el niño o el adolescente con un cuadro bipolar presenta una comorbilidad, se debe optimizar, en primer lugar, el tratamiento del TB, y sólo si los síntomas comórbidos no mejoran se debe iniciar el abordaje de la entidad comórbida con aquellos medicamentos e intervenciones psicosociales que posean la mayor evidencia clínica.

CONCLUSIONES

El TB es una enfermedad recurrente, con alta carga heredofamiliar, que origina alteraciones severas en el desarrollo psicosocial del niño y del adolescente, incrementa el riesgo de suicidio y desencadena problemas familiares, sociales, académicos y legales.

No existen muchos estudios en niños y adolescentes con TB-II, pero se ha observado que este subtipo clínico cursa con recurrencias frecuentes, especialmente depresiones subsindromáticas, con un alto riesgo de suicidio y pobre funcionamiento psicosocial.

Es preciso realizar un diagnóstico precoz del trastorno e iniciar un pronto y adecuado tratamiento que incluya farmacoterapia y tratamientos psicosociales, con el objeto de estabilizar la mejoría, evitar las recaídas clínicas, mejorar la calidad de vida y el funcionamiento psicosocial del paciente.

Elaborar una buena historia clínica resulta de vital importancia. El clínico debe indagar por los síntomas clásicos del TB, la sintomatología subsindromática, la presencia de episodios de hipomanía o mixtos y los antecedentes familiares de bipolaridad y de comportamiento suicida.

Es importante recordar que un buen número de pacientes consultan por episodios depresivos sin referir cuadros de hipomanía, lo que implica un manejo cauteloso en la prescripción de antidepresivos como terapia inicial.

Sin lugar a dudas, el subdiagnóstico del TB-II en la infancia y en la adolescencia es debido a las fallas en el reconocimiento y exploración de los síntomas hipomaniacos (VIETA y SUPESS 2008).

El abordaje terapéutico del TB, y específicamente del TB-II debe hacerse en el contexto de un equipo terapéutico multidisciplinario, que involucre al psiquiatra, al personal de las instituciones educativas, neuropsicólogos, terapeutas del lenguaje y ocupacionales y psicoterapeutas con entrenamiento en terapia individual y de familia.

El tratamiento está enfocado a disminuir tanto los síntomas del TB, como los originados por las entidades comórbidas, pero también debe tener en cuenta los posibles trastornos psiquiátricos de los padres y otros familiares con quien vive el niño o adolescente.

Es necesario desarrollar con carácter urgente estudios clínicos en la población pediátrica con el fin de establecer un consenso a nivel de presentación clínica, clasificación y reconocimiento del

TAB-II y de nuevas investigaciones que permitan dilucidar el papel de los antidepresivos y los estabilizadores del ánimo en el TB de niños y adolescentes y, específicamente, en cada uno de los tipos clínicos del trastorno (DIETER y ARND 1991).

De esta forma, a partir de una nueva conceptualización y abordaje del TB en niños y adolescentes, se podrá realizar diagnósticos acertados en forma oportuna que permitan instaurar tratamientos adecuados y eficientes.

REFERENCIAS

- AACAP Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(1):107-25.
- Akiskal HS, Walker R, Puzantian VR, et al. Bipolar outcome in the course of depressive illness. *J Affective Disord* 1983;5:115-28.
- Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:996-1003.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. Switching from unipolar to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möler HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J. Affect Disord* 2000;59:5-30.
- Akiskal HS, Benazzi F: Family history validation of the bipolar nature of depressed mixed states. *J Affect Disord* 2003;73:113-22.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Amsterdam JD, García-España F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating Bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6):435-40.

- Andresen UA, Andresen M, Rosholm JU, et al. Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Act Psychiatr Scand* 2001;104:458-65.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug;13(Suppl 2):43-50
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;3:133-46.
- Axelson D, Birmaher B, Strober M, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1139-48.
- Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:593-600.
- Bauer M, Rasgon N, Grof P, et al. Mood changes related to antidepressants: A longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res* 2005;133:73-80.
- Benazzi F. Early-onset versus late-onset bipolar II chronic depression. *Depress Anxiety* 2001;13:45-9.
- Benazzi F. Sensitivity and specificity of clinical markers for the diagnosis of bipolar II disorder. *Comp. Psychiatry* 2001;42:461-5.
- Benazzi F. Depressive mixed state: Dimensional versus categorical definitions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:129-34.
- Benazzi F. Intra-episode hypomanic symptoms during major depression and their correlates. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:289-94.
- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11-21.
- Bhargava Raman RP, Sheshadri SP, Janardham Reddy YC, Girimaji SC, Srinath S, et al. Is bipolar II disorder misdiagnosed as major depressive disorder in children? *J Affect Disord* 2006;98:263-6.
- Bierderman J. Developmental subtypes of juvenile bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1995;3:227-30.
- Biederman J, Faraone SV, Wozniac J, Mick E, Kwon A, et al. Clinical correlates of bipolar disorder in a large referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res*. 2005;39(6):611-22.

- Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, et al. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr* 2005;10:141-8.
- Birmaher B, Axelson D, Strober M. et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):175-83.
- Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Yang M, Goldstein B, Hunt J, Iyengar S, Goldstein T, Chiapetta L, Keller M, Leonard, H. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *In press*.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392-400.
- Brent DA, Peper JA, Goldstein CE, et al. Risk factors for adolescent suicide: a comparison of adolescent suicide victims with suicidal inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:581-8.
- Brent DA, Peper JA, Moritz G, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:521-29.
- Brotman MA, Kassem L, Reising M, Guyer AE, Dickstein DP, et al. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1238-41.
- Brugue E, Colom F, Sánchez-Moreno J, Cruz N, Vieta E. Depression subtypes in bipolar I and II disorders. *Psychopathology* 2008;41(2):111-4.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-24.
- Calabrese JR, Keck PE JR, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J, (BOLDER Study Group). 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
- Carandang CG, Maxwell DJ, Robbins DR. Lamotrigine in adolescent mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:750-8.
- Carlson G, Finch S, Fochtmann L, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet E. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:851.

- Carlson G, Finch S, Fochtmann L, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet E. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:851-9.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992;26:127-40.
- Chang K, Steiner H, Ketter T. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:453-60.
- Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:298-304.
- Chang KD. The Use of atypical antipsychotics in pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):4-8.
- Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, Stapf DA. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003;160:1636-42.
- Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 2004;6:480-6.
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:385-90.
- Craig N, Schottenfeld R, Conrad C. Hypomania after desipramine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1983;140(5):624-5.
- Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003;5:243-56.
- DelBello MP, Schwiers ML, Rosemberg HL, Strakowski SM. A double-blind randomized, placebo-controlled study of quetiapine adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1212-6.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.

- Dickestein DP, Nelson EE, McClure EB, Grimley ME, Knopf L, et al. Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(3):341-55.
- Dieter E, Arnd B. The early course of atypical depression. *Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:131-2.
- Dislaver SC, Benazzi F, Akiskal HS. Mixed states: the most common outpatient presentation of bipolar depressed adolescents? *Psychopathology* 2005; 38:268-72.
- Duffy A, Alda M, Kutcher S, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1171-8.
- Endicott, J, Nee J, Andreasen N, Clayton P, Keller M, Coryell W. Bipolar Disorder II: Combine or keep separate? *J Affect Disord* 1985;8:17-28.
- Esquirol JED. *Des Maladies Mentales*. Paris: Ballerie, 1838:30-31.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS. Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harvard Rev Psychiatry* 1995;3:171-95.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord* 2004;6:305-13.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *J Affect Disord* 2004;82:149-58.
- Faraone SV, Biederman J, Menning D, Wozniak J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1378-87.
- Findling R, Calabrese J, Youngstrom E. Divalproex sodium vs. lithium carbonate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:23-6.
- Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:960-5.
- Frazier JA, Biederman J, Tohen M, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:239-50.
- Fristad MA, Gavazzi SM, Mackinaw-Koons B. Family psychoeducation: an adjunctive intervention for children with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:1000-8.

- Fristad MA, Weller EB, Weller RA. The Mania Rating Scale: can it be used in children? A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:252-57.
- Gao K, Calabrese JR. Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005;(Suppl.5)13-23.
- Geller B, Fox LW, Fletcher M. Effect of tricyclic antidepressants on switching to mania and on the onset of bipolarity in depressed 6-to 12-year-olds. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry* 1993;32:43-50.
- Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6-to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:461-8.
- Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord* 1995;34:259-68.
- Geller B, Todd RD, Luby J, Botteron K. Treatment-resistant depression in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:253-67.
- Geller B. Controlled study of prepubertal bipolar disorders, presented at the NIMH Workshop on Prepubertal Bipolar Disorders, 1997 March 10-11, Washington, DC.
- Geller B, Luby J. Child and Adolescent Bipolar Disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1168-76.
- Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Waener KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998;51:81-91.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. Six month stability and outcome of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:165-73.
- Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:459-67.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-47.
- Glovinsky I. A brief history of childhood-onset bipolar disorder through 1980. *Child Adolescent Psychiatry Clin North Am* 2002;11:443-60.

- Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord* 2005;7(6):525-35.
- Goldstein BI, Strober MA, Birmaher B, et al. Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2008;10(4):469-78.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-months trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-41.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEM). *J Affect Disord* 1998;50:163-73.
- Horowitz HA. The use of lithium in the treatment of drug induced psychotic reaction. *Dis Nerv Syst* 1975; 36:159-63.
- Johnson BA, Brent DA, Connolly J, et al. Familial aggregation of adolescent personality disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:798-804.
- Jolin E, Weller E, Weller R, Prepubertal bipolar disorder: proper diagnosis should lead to better treatment response. *Curr Psych Reports* 2005; 7:104-11.
- Judd L, Akiskal HS, Schettler P, Coryell W, Maser J, Rice J, Solomos D, Keller M. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003;73:19-32.
- Judd L, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:261-9.
- Judd L, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-30.
- Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1448-56.
- Keck PE, Sánchez R, Marcus RN, et al. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder in a 26-week trial. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatry Association; May 1-6,2004 New York, NY.

- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:238-45.
- Ketter RA, Kalali AH, Weisler RH, for the SPD417 Study Group. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:668-73.
- Kowatch RA, Scheffer R, Findling RL. Placebo controlled trial of divalproex versus lithium for bipolar disorder, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting. Chicago, 2008.
- Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005;7:483-96.
- LaPalme M, Hodkings S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: A meta-analysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42:623-31.
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):430-7.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-63.
- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-94.
- Luby J, Belden A. Defining and validating bipolar disorder in the preschool period. *Dev Psychopathol* 2006;18:917-28.
- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS, 1997. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Comp. Psychiatry* 38:102-8.
- Marchand WR, Wirth L, Simon C. Quetiapine adjunctive and monotherapy for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:405-11.
- Masi G, Toni C, Perugi G. et al. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46:797-802.
- Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pari C. Clinical implications of DSM-IV subtyping of Bipolar Disorders in referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(10):1299-1306.

- McClellan JM, Hamilton JD. An evidence-based approach to an adolescent with emotional and behavioral dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:489-93.
- McElroy SL, Keck PE, Harrison G, et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hipomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
- McQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry* 2005;10:811-26.
- Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):47-52.
- Mick E, Biederman J, Faraone S, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age of onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(4):453-62.
- Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;82:113-28.
- Miller AL, Rathus JH., Linehan MM, et al. Dialectical behavior therapy adapted for suicidal adolescents. *J Practl Psychiatry Behav Health* 1997;3:78-86.
- Morselli PL, Rodney E. GAMIAN-Europe/BEAM survey I-global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 european advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265-78.
- Mufson L, Weissman MM, Moreau D, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:573-9.
- National Institute of Mental Health. Research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:871-8.
- Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:110-6.
- Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Alder CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:289-97.
- Pavuluri M, Birmaher B, Naylor M. Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 Years. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Sep;44(9):846-71.

- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-81.
- Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41(1):13-8.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Switch rate on venlafaxine compared with bupropion and sertraline. Presented at the 4th European Stanley Conference on Bipolar Disorders; Sep 23-25, 2004; Aarhus, Denmark.
- Rizzo CJ, Esposito-Smythers C, Swenson L, et al. Factors associated with mental health service utilization among bipolar youth. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):839-50.
- Rousseva A, Henry C, van den Bulke D, Fournier G, Lsplanche JL, Leboyer M, et al. Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *J Pharmacogenomics* 2003;3(2):101-4.
- Scheffer R, Kowatch R, Carmody T, Rush J. Randomized placebo-controlled trial of dexedrine for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:58-64.
- Shi L, Thiebaud O, McCombs JS. The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid program. *J Affect Disord* 2004; 82(3):373-83.
- Soutullo CA, Sorter MT, Foster KD, McElroy SL, Keck PE. Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *J Affect Disord* 1999;53:279-83.
- Soutullo CA, Díez A, Figueroa A. Adjunctive lamotrigine treatment for adolescents with Bipolar Disorder: Retrospective report of five cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;6(3):357-64.
- State RC, Frye MA, Altshuler LL, et al. Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1057-63
- Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:549-55.

- Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J (1990), Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990; 147:457-61.
- Strober M. Mixed mania associated with tricyclic antidepressant therapy in prepubertal delusional depression: Three cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:181-5.
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for the treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870-86.
- Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:130-3.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638-45.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178(suppl 41):184-90.
- Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicide in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17:491-511.
- Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-12.
- Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008;10:163-78.
- Vieta E. Defining the bipolar spectrum and treating bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2008 Apr;69(4):e12.
- Wagner KD, Weller EB, Carlson GA. et al. (2002), An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1224-30.
- West S, McElroy S, Strakowski S, Keck P, McConville B. Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152:271-4.
- Wher TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:555-9.

- Wher TA, Sack DA, Rosenthal NE, Crowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-89.
- Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mundy E, Mennin D. Mania-like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:867-76.
- Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, et al. How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:583-8.

Trastorno bipolar II en el adulto mayor

Sergio A. Strejilevich, MD

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

En cerca de una cuarta parte de los casos, el diagnóstico de trastorno bipolar (TB) puede realizarse más allá de los 40 años, es decir años más tarde del pico de incidencia que agrupa a más del 65% de los pacientes, que se registra alrededor de los 25 años (BELLIVIER *et al.* 2003).

En algunos casos se trata de verdaderos TB de comienzo tardío pero en otros pacientes el diagnóstico se produce a edades avanzadas debido a que los síntomas maníacos, que permiten diagnosticar TB aparecen después de varios años de una evolución limitada a síntomas y episodios depresivos (ANGST *et al.* 2005). Usando criterios diagnósticos tradicionales, la incidencia del TB en las personas mayores de 65 años fue estimada entre el 0,1 y 0,4% (VAN GERPEN *et al.* 1999), aunque estas cifras posiblemente resultarían más altas si fuesen recalculadas extendiendo el diagnóstico a las formas tipo II y no especificadas. Recientemente el “*National Comorbidity Survey Replication*”, examinó la prevalencia anual de los diagnósticos de eje I del DSM IV en una muestra representativa de la población de los Estados Unidos y

encontró un 1% para las formas I, 1,1% para las formas II y 2,4% para las formas no especificadas del TB (MERIKANGAS *et al.* 2007).

Aunque no hay datos provenientes de estudios epidemiológicos en comunidad focalizados en adultos mayores es de esperar que esta distribución epidemiológica de las diferentes formas del TB se mantenga en esta población. Actualmente la cuarta parte de las personas en tratamiento con diagnóstico de TB en la Administración de Veteranos de los Estados Unidos tiene 60 años o más, de los cuales el 82,5% corresponde a TB de comienzo temprano que han envejecido (SAJATOVIC *et al.* 2005). Resulta evidente que el grupo mayoritario de adultos mayores afectados por TB corresponde a aquel que ha envejecido portando formas de inicio temprano en las cuales debería respetarse la distribución epidemiológica señalada, siendo las formas del trastorno bipolar tipo II (TB-II) las más frecuentes.

A pesar de esto, si los datos acerca del TB durante el envejecimiento son de por sí escasos (DEEP y JESTE, 2004) para las formas TB-II los datos son aún más exigüos y casi limitados a los reportes provenientes de la casuística de Franco Benazzi. Este psiquiatra reportó datos de 525 admisiones de pacientes mayores de 50 años afectados por episodios depresivos en una clínica privada de Forlì, Italia (BENZAZZI, 2000; 2001). Para la tipificación de la muestra analizada excluyó aquellas personas que presentaban severos trastornos del eje II y trastorno por abuso de sustancias y utilizó un criterio de hipomanía extendido incluyendo episodios con menos de 4 días de duración. Este trabajo permite ver el porcentaje de depresiones bipolares II en una muestra de esas características y hacer un análisis comparativo con pacientes más jóvenes. De los 525 pacientes incluidos 4% presentó diagnóstico de TB I; 43,6% TB II y 52,3% de depresión unipolar. Entre los pacientes mayores de 50 años 32,9% presentó el diagnóstico de TB II y 67% el de depresión unipolar. En cambio entre los pacientes menores de 50 años la distribución diagnóstica encontrada fue significativamente diferente: 53,4% presentó el diagnóstico de TB II y 46,5% el de depresión unipolar (Tabla 1).

Tabla 1

Características diagnósticas y clínicas en una muestra de pacientes ambulatorios que consultan en una clínica privada

N= 525	DB II = 50 a (n= 31) (a)	DB II < 50 a (n= 110) (b)	DUP = 50 a (n= 54) (c)	DUP < 50 a (n= 74) (d)	
Incidencia (%)*	32,9	53,4	67	46,5	a vs b: <i>p</i> = 0,000 c vs d: <i>p</i> = 0,000
Más de tres episodios depresivos (%)	90.3	74.5	75.9	64.8	a vs b: <i>p</i> = 0.061
Síntomas Atípicos (%)	32.2	70.9	33.3	39.1	a vs. b: <i>p</i> = 0.000 a vs. c: n.s. b vs. d: <i>p</i> = 0.000
Síntomas Psicóticos (%)	16.1	3.6	9.2	6.7	a vs. b: <i>p</i> = 0.035
Más de tres episodios depresivos (%)	90.3	74.5	75.9	64.8	a vs b: <i>p</i> = 0.061

DB II: Depresión Bipolar tipo II / DUP: Depresión Unipolar

* Trastorno Bipolar I (4% en total de la muestra) no fue calculado

Adaptado de Benazzi 2001

BENAZZI analizó especialmente la presencia de síntomas atípicos encontrando una disminución significativa de la presencia de este cortejo sintomático entre los bipolares mayores de 50 años. La disminución de los síntomas atípicos entre los adultos mayores determinó que en este grupo etario no hubiese las diferencias significativas en la presentación de síntomas atípicos entre depresiones bipolares II y las unipolares que si se encontró en los menores de 50 años. De manera inversa, la presencia de síntomas psicóticos fue significativamente mayor entre los bipolares mayores de 50 años con respecto de los pacientes más jóvenes aunque en ambos casos es poco frecuente.

El reporte de BENAZZI sugiere la presencia de diferencias en la presentación clínica de las depresiones bipolares II en sujetos

añosos, con disminución de la frecuencia de presentación de síntomas atípicos y aumento de la sintomatología psicótica. Si bien el investigador postula que estas diferencias podrían ser consecuencia del proceso de envejecimiento cerebral, es difícil establecer hasta que punto los sesgos de la muestra analizada inciden en las diferencias halladas. Es posible suponer que una muestra que hubiese incluido pacientes hospitalarios o aquellos que hubiesen requerido hospitalización pudiese haber modificado estos hallazgos, por lo que resulta prudente esperar el análisis de muestras de mayor tamaño y reclutadas en un contexto más amplio para estimar el alcance de estos hallazgos.

Respecto a la disminución de la prevalencia del TB-II en los mayores de 50 años reportada por BENAZZI hay que ser más cautos aún. A las limitaciones señaladas hay que agregar algunos problemas ineludibles a la hora de estudiar esta población. En primer lugar, como en otras edades, solo un análisis prospectivo permite confirmar que los casos inicialmente reportados como depresiones unipolares corresponden realmente a este diagnóstico porque la aparición de los síntomas maníacos suele ser posterior al inicio de los síntomas depresivos y hasta el momento no hay datos que corroboren que el envejecimiento atenúe esta posibilidad (ANGST *et al.* 2005) En segundo lugar y a diferencia de otras edades, durante el envejecimiento es más probable ver cuadros afectivos que corresponden a períodos iniciales de cuadros neurodegenerativos o enfermedades médicas generales. De esta manera es difícil hacer una comparación “cabeza a cabeza” entre TB-II y depresiones unipolares dado que las depresiones secundarias podrían incrementar inadecuadamente el grupo de los trastornos monopulares. Finalmente, siguiendo con el argumento anterior, durante el envejecimiento confluyen dos formas de TB que podrían tener una etiopatogenia distinta. Por un lado, están los TB de comienzo temprano que acompañan a los afectados durante su envejecimiento y por el otro están el TB de comienzo tardío (TBCT), cuyos síntomas comienzan durante este período de la vida sin que medien antecedentes previos.

Mientras que en el primer grupo no se debería esperar diferencias distintas a aquellas que imprime el propio envejecimiento, una serie de reportes muestra que los TBCT presentan menor frecuencia de antecedentes heredofamiliares y mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas durante su evolución (MOORHEAD y JOUNG, 2003; SAJATOVIC y BLOW, 2007). BENAZZI reportó que el 19,3% de los pacientes con depresión bipolar II incluidos en su muestra presentaban comienzo tardío pese a lo cual el análisis no discriminó los dos tipos de TB.

ASPECTOS COGNOSCITIVOS

Si bien los datos son escasos, en los estudios que examinaron sujetos añosos afectados por TB en eutimia se encontró el mismo perfil de alteraciones ejecutivas, atencionales y mnésicas observadas frecuentemente en adultos bipolares jóvenes (YATHAM *et al.* 2009). En el trabajo realizado por nuestro grupo, se evaluó a 20 sujetos con una edad promedio de 66.6 ± 8.2 años mediante una extensa batería neurocognoscitiva a la que se le añadió un examen de habilidad motora (MARTINO *et al.* 2008). De esa muestra, el 80% de los pacientes evaluados tenían diagnóstico de TB tipo II y el 20% de TB I. Si bien el tamaño de la muestra impidió hacer comparaciones entre ambos tipos, el resultado global confirmó que los adultos bipolares añosos examinados presentan menor rendimiento en las funciones ejecutivas, la memoria verbal y la velocidad psicomotora respecto de los controles apareados por edad y nivel educativo. Además, alcanzaron mayor puntaje en la escala de síntomas extrapiramidales y tanto los déficits cognoscitivos como los síntomas motores correlacionaron negativamente con el nivel de funcionamiento. Sin embargo, estos hallazgos no difieren de los encontrados en sujetos jóvenes en quienes los síntomas cognoscitivos (MARTINO *et al.* 2009) y motores (GOSWAMI *et al.* 2006) son más frecuentes que en los probandos controles y son considerados como predictores independientes del nivel de funcionamiento.

TRASTORNO BIPOLAR IV: UNA FORMA NO MANÍACA DE TRASTORNO BIPOLAR ESPECÍFICA DEL ENVEJECIMIENTO

El prototipo de trastorno bipolar sin episodios maníacos que se desarrolla específicamente durante el envejecimiento no es el TB-II sino el denominado TB-IV propuesto por AKISKAL y PINTO (1999). Bajo esa denominación se describe un cuadro en el cual durante la juventud y la adultez se observan largas hipomanías con bajo impacto funcional o un temperamento hipertímico al que, más allá de los 50 años, se le suman crisis depresivas mayores, habitualmente severas y con síntomas melancólicos. Lamentablemente no hay información acerca de la prevalencia de esta forma clínica de TB a pesar de que se trata de un cuadro relativamente frecuente y que motiva un número no despreciable de consultas en las instituciones de salud dirigidas a los adultos mayores.

Con frecuencia, estos cuadros son erróneamente diagnosticados como episodios depresivos mayores unipolares al no tenerse en cuenta los rasgos del temperamento y el curso evolutivo. En otras ocasiones se advierte el contexto temperamental pero se lo adjudica a un trastorno de la personalidad y no se lo tiene en cuenta a la hora de tomar las decisiones terapéuticas.

Los episodios depresivos que se presentan en el contexto de un TB tipo IV suelen ser muy complejos de tratar y no en pocas ocasiones requieren de terapia electroconvulsiva. En algunas ocasiones las depresiones adquieren características melancólicas y es frecuente la aparición de delirios racionales de ruina sobre los que hay que estar muy atento porque pueden producir errores en el diagnóstico, si no se tiene en cuenta la información de los allegados del paciente. En otras ocasiones los episodios depresivos presentan características de verdaderos episodios mixtos. En ambos casos el riesgo de suicidio es muy alto.

TRATAMIENTO

Más allá de breves menciones en guías de tratamiento como la CANMAT (YATHAM *et al* 2009), en nuestro conocimiento no hay guías específicas para el tratamiento de los TB en adultos mayores y menos alguna que esté enfocada al tratamiento del trastorno bipolar tipo II.

Como concepto general se acepta que el marco general de tratamiento no debe ser diferente al empleado en adultos jóvenes bipolares, aunque es necesario ajustar las dosis e indicaciones a los cambios farmacocinéticos y la realidad clínica general (por ejemplo más comorbilidad médica) del proceso normal de envejecimiento.

El tratamiento de un adulto mayor afectado por TB II debe estar orientado, como sucede en un enfermo bipolar joven, a una estrategia a largo plazo en donde la estabilidad en un contexto de pleno control sintomático sea el principal objetivo terapéutico (VÁZQUEZ *et al.* 2005). El tratamiento de los episodios agudos no debe alejarse de esta estrategia, por lo cual se debe preferir la prescripción de los fármacos que posean evidencia positiva para el tratamiento de mantenimiento, es decir los denominados estabilizadores del ánimo.

Para monitorear el resultado del tratamiento es imprescindible seguir los casos con un gráfico de carta vital (“mood chart”), que sin importar la edad del paciente, nos brinda datos fidedignos sobre la evolución de los síntomas afectivos.

Hay que tener en cuenta que los síntomas extrapiramidales pueden ser más frecuentes en ancianos que en la población general independientemente del tratamiento farmacológico (MARTINO *et al.* 2008). Por lo tanto, es conveniente ejercer un cuidadoso monitoreo de los efectos adversos motores y cognoscitivos que dependan de una disminución de la biodisponibilidad de la dopamina en los circuitos cortico-subcorticales.

Es frecuente que en el tratamiento se implique la polifarmacia por lo que se debe tener especial cuidado en simplificar al máximo la administración de los fármacos, porque los esquemas complejos, con muchas tomas diarias, han demostrado predecir negativamente el nivel de cumplimiento (DEEP *et al.* 2008).

El tratamiento debe ser multidisciplinario y requiere de una comunicación frecuente con el médico general o el internista encargado de mantener la salud del paciente. Datos recientes muestran que los médicos clínicos presentan un nivel de desconocimiento mayor sobre el trastorno bipolar que sobre otras patologías como la depresión mayor o el trastorno de ansiedad generalizada (STREJILEVICH, en revisión). Finalmente hay que tener presente que actualmente se considera que el tratamiento psicoeducativo representa el primer nivel de recomendación para el tratamiento de mantenimiento del TB.

A continuación repasaremos someramente los datos disponibles respecto del uso de los principales estabilizadores del ánimo en adultos mayores.

Carbonato de Litio

Solo tres estudios han reportado eficacia en pacientes añosos internados por crisis maníacas, con una efectividad global del 72%, comparable a la encontrada en adultos jóvenes (DOLDER *et al.* 2007) aunque estos datos no pueden ser extrapolados al TB-II.

Los niveles plasmáticos de litio a alcanzar en personas añosas no han sido precisados, aunque se recomienda obtener concentraciones plasmáticas bajas en el inicio del tratamiento, del mismo modo como se hace con otros fármacos. Una reciente revisión encontró que el nivel mínimo plasmático de litio que provee eficacia en adultos jóvenes es 0,4 mEq/lts, razón por la cual, un vez alcanzada la efectividad clínica no habría razón para incrementarlos (SEVERUS *et al.* 2008).

Es preciso tener en cuenta la aparición de síntomas extrapiramidales secundarios al litio, los cuales no siempre se presentan con niveles plasmáticos altos o tóxicos. Si se presentara el caso, es aconsejable explorar otra alternativa farmacológica, como la carbamazepina (YATHAM *et al.* 2009).

Es importante tener presente las numerosas interacciones farmacológicas que presenta el litio, entre las cuales sobresalen las complicaciones relacionadas con los anti-hipertensivos de acción renal (especialmente los tiazídicos) y los anti-inflamatorios no esteroideos.

Lamotrigina

Debido a sus pocas interacciones farmacológicas (la más significativa está asociada al uso de valproato), al efecto neutral sobre el peso, la no producción de sintomatología extrapiramidal y su especial capacidad de prevenir episodios depresivos, la lamotrigina presenta un perfil especialmente ventajoso en el tratamiento de sujetos añosos afectados por TB tipo II (VÁZQUEZ *et al.* 2005).

La mayor parte de los datos provienen de reportes de casos (AZIZ *et al.* 2006) o su uso en epilepsia (KUTLAY *et al.* 2003) pero señalan que presenta un patrón de efectividad y seguridad en sujetos añosos similar al observado en pacientes bipolares jóvenes (SAJATOVIC *et al.* 2005).

Valproato

Aunque el uso del valproato en personas añosas no escapa a la escasez de datos, se ha popularizado su uso en esta población llegando incluso a desplazar al litio, sin que exista justificación basada en la evidencia (SHULMAN *et al.* 2003). DOLDER *et al.* (2007) encontraron 6 estudios abiertos realizados en adultos mayores con más de 6 pacientes que examinan la eficacia de esta molécula

reportando una eficacia global del 62%, es decir similar a la encontrada en adultos jóvenes. No hay recomendaciones específicas respecto de las concentraciones plasmáticas a alcanzar aunque la opinión, aceptada generalmente, es que deberían ser similares a las obtenidas en adultos jóvenes (50-100 microgramos/ml.).

El valproato presenta menos interacciones medicamentosas que el litio pero su tasa de eliminación hepática puede disminuir con la edad y, por ende, aumentar su vida media (YOUNG *et al.* 2004). Sin embargo, algunos efectos adversos deben ser tenidos en cuenta como su capacidad para producir síntomas extrapiramidales (que puede ser mayor que la del litio), de disminuir el recuento de plaquetas y aumentar los niveles de amonio que puede conllevar a un detrimento de las funciones cognitivas (FASSI *et al.* 2008).

Carbamazepina y Oxcarbacepina

Los datos sobre el uso de carbamazepina en personas añosas son escasos pero su uso se ha popularizado en esta población (SAJATOVIC *et al.* 2005).

Su capacidad de inducir varios sistemas enzimáticos la convierte en un fármaco de prescripción complicada dada la frecuente polifarmacia que se observa en los pacientes añosos. A diferencia del litio y el valproato no genera efectos extrapiramidales por lo que es una droga adecuada para usar en pacientes bipolares con sintomatología extrapiramidal asociada. Un efecto adverso específico es la posibilidad de inducir hiponatremias que pueden resultar sintomáticas y complejas de manejar si no se detectan oportunamente.

Aunque la oxcarbazepina en un principio pareció ser una mejor opción que la carbamazepina por su menor cantidad de interacciones farmacológicas, los datos muestran que su eficacia

es marginal y que la hiponatremia es más frecuente (KUTLUAY *et al.* 2003).

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(3):517-34.
- Angst J, Sellaro R, Stassen H, Gamma A. Diagnostic conversion from depression in bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84,149-57.
- Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006 Dec;4(4):347-64.
- Bellivier F, Golmard J, Rietschel M, et al. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999-1001.
- Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord* 2001;66:13-18.
- Benazzi F. Late-life atypical major depressive episode: a 358-case study in outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000 Spring;8(2):117-22.
- Deep C, Jeste D. Bipolar disorders in older adults: a critical review. *Bipolar Disord* 2004;6:343-67.
- Depp CA, Cain AE, Palmer BW, et al. Assessment of medication management ability in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:225-9.
- Dolder C, Deep D, Jeste P. *Biological treatments of Bipolar Disorder in Later Life*. In *Bipolar Disorders in Later Life*, Edit: Sajatovic M and Blown F. Johns Hopkins University Press 2007;pp71-94.
- Fassi G, Igoa A, Liste OA. Encefalopatía hiperamoniémica asociada al uso de ácido valproico. Revisión de casos en psiquiatría. *Vertex* 2008 Nov; 82(19):371-7.
- Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier N, Young A, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:366-73.
- Kutlay E, Edinger J, Wohlgemuth W, et al. Safety and tolerability of elderly people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;2:175-80.

- Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):291-5.
- Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009 Jul;116(1-2):37-42.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007 May;64(5):543-52.
- Moorhead S, Young A. Evidence for a late onset bipolar- I disorder sub-group from 50 years. *J Affect Disord* 2003; 73: 271-7.
- Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging* 2005;22(1):39-54.
- Sajatovic M, Blow F. *Epidemiology of bipolar disorders in later life*. In *Bipolar Disorders in Later Life*, Edit: Sajatovic M and Blown F. Johns Hopkins University Press 2007; pp3-17.
- Sajatovic M, Bingham C, Campbell E, et al. Bipolar disorder in the Veterans Health Administration: age-related modifiers of clinical presentations and health services use. *Psychiatry Services* 2004;55:1014-21.
- Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder-a review? *Bipolar Disord* 2008 Mar;10(2):231-7.
- Shulman K, Rochon P, Suykora. Changing prescription patterns of lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ*, 2003;326:960-1.
- Van Gerpen M, Johnson J, Winstead E. Mania in the geriatric patients population: a review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:188-202.
- Vazquez GH, Strejilevich S, Garcia Bonetto G, Cetkovich-Bakmas M, Zaratiegui R, Lagomarsino A, Goldchluk A, Kalina E, Herbst L, Gutierrez B. Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders. *Vertex* 2005;16 Supl:3-24.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH,

Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009 May;11(3):225-55.

Young A, Gyulai L, Mulsant B, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:242-357.

Trastorno bipolar II y trastornos de ansiedad

José Luis Ayuso Gutiérrez, MD

INTRODUCCIÓN

Según los datos del estudio National Comorbidity Survey Replication basado en una muestra poblacional de 9.282 sujetos adultos, la probabilidad de sufrir un trastorno de ansiedad a lo largo de la vida en los pacientes con trastorno bipolar (TB), incluyendo los casos subumbrales, es elevadísima llegando a alcanzar una tasa de 74.9% y una *odds ratio* de 6.5 (MERIKANGAS *et al.*, 2007).

Los pacientes bipolares presentan un mayor riesgo de padecer casi todos los trastornos de ansiedad, incluidos el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia simple, la fobia social, el trastorno de pánico y el trastorno por estrés postraumático. Sin embargo, las cifras de prevalencia varían sustancialmente entre los diversos estudios en función del tipo de población analizada, sea comunitaria o clínica, o si se trata de pacientes hospitalizados o ambulatorios.

En general, los estudios norteamericanos hallan cifras de comorbilidad más elevadas que las europeas, siendo posible que en Europa prevalezca una disposición diagnóstica restrictiva y

jerárquica mientras que en Estados Unidos domina el enfoque empírico-clínico (VIETA, 1999). En todo caso, su correcta identificación constituye una tarea relevante, dadas las posibles implicaciones clínicas, en el diagnóstico, tratamiento, curso y pronóstico de este grupo de pacientes comórbidos.

En comparación con la depresión bipolar pura, los estados depresivos mixtos se asocian más frecuentemente con trastornos comórbidos de ansiedad (GOLDBERG y McELROY 2007).

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas tan elevadas de prevalencia de los trastornos de ansiedad en la enfermedad bipolar no están exentas de crítica. A este respecto, se han formulado tres hipótesis para explicar los altos porcentajes que llegan a parecer desmesurados (FREEMAN *et al.*, 2002). En primer lugar, puede tratarse de dos entidades distintas que se solapan por azar dada la alta prevalencia de ambas. En otros casos, estos trastornos pueden coincidir porque aunque sean entidades diferentes, su patofisiología se solapa parcialmente. Incluso la asociación podría deberse al hecho de que ambos trastornos compartirían la misma patofisiología fundamental de disregulación afectiva aunque sean diferentes manifestaciones de la misma anomalía subyacente.

Los mecanismos psicobiológicos que podrían explicar las altas cifras de comorbilidad probablemente están relacionados con las complejas interacciones entre varios sistemas de neurotransmisión, particularmente norepinefrina, dopamina, ácido gamaaminobutírico (GABA) y serotonina.

¿Existen diferencias entre los subtipos I y II de la enfermedad bipolar? El estudio comunitario *National Comorbidity Study Replication* (MERIKANGAS *et al.*, 2007) arroja una tasa de prevalencia en la vida de trastornos de ansiedad más elevada en los pacientes con hipomanía: 86.7 % en el subtipo bipolar I, 89.2 % en el

trastorno bipolar II y 63.1% en el trastorno bipolar sub-umbral siendo la diferencia entre los tres grupos significativa ($p=0.05$). En cambio, un estudio llevado a cabo en Francia (HENRY *et al.*, 2003) con 318 pacientes bipolares hospitalizados revela una tasa considerablemente inferior: el 24% de la muestra había sufrido al menos un trastorno de ansiedad siendo más elevada también esta comorbilidad-vida en el subtipo bipolar II aunque la tendencia no logró la significación estadística ($p=0.09$). En Finlandia (MANTERE *et al.*, 2006) se ha analizado la comorbilidad de trastornos de ansiedad en 90 pacientes bipolares I y 101 bipolares II (ambulatorios y hospitalizados) encontrando tasas superiores de prevalencia puntual en el subtipo bipolar II (52.5 % versus 35.6 %, $p=0.03$). En una población clínica exclusivamente ambulatoria constituida por 288 pacientes bipolares incluidos en el protocolo de la *Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network* (McELROY *et al.*, 2001), la prevalencia vida de trastornos de ansiedad fue 33% en el subtipo bipolar I (N=239) y 43% en el subtipo II (N=49) sin llegar a la significación estadística ($p=0.25$). En otro trabajo realizado en Hungría con 119 pacientes bipolares ambulatorios (RIHMER *et al.*, 2001) se ha encontrado en los bipolares tipo II que el número medio de trastornos de ansiedad por sujeto era casi el doble que en los bipolares tipo I (1.00 vs. 0.54). En el estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (SIMON *et al.*, 2004) se encontró, en cambio, que la tasa para bipolares II (N=115) fue de 46.1% cifra inferior a la correspondiente a la muestra de bipolares I (N=360) que llegó al 52.8%, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

En síntesis, la mayoría de los datos epidemiológicos y los estudios clínicos señalan una mayor tasa de comorbilidad de trastornos de ansiedad en el subtipo bipolar II.

IMPACTO DE LA COMORBILIDAD SOBRE SINTOMATOLOGÍA, CURSO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En el estudio basado en la mayor muestra clínica de pacientes bipolares I y II reportada hasta la actualidad, se infiere que la comorbilidad-vida del trastorno de ansiedad implica un peor curso clínico y un inferior funcionamiento del paciente bipolar (SIMON *et al.*, 2004). La presencia de al menos un trastorno de ansiedad durante la evaluación índice se asocia con un acortamiento muy acusado del período de eutimia, y el porcentaje de pacientes que se habían recuperado o estaban mejorando era solo de 33.8 % frente al 59.3 % de los pacientes sin trastorno de ansiedad en la evaluación basal ($p=0.0001$). Análogamente, en un estudio de seguimiento de tres años se pudo constatar que la coexistencia de un trastorno de ansiedad se correlaciona significativamente con un peor pronóstico: mayor severidad de la enfermedad, menor proporción de episodios eutímicos y mayor duración del período total de enfermedad en un año (BOYLAN *et al.*, 2004). También, en un estudio entre pacientes bipolares resistentes al tratamiento con y sin historia de trastorno de ansiedad comórbido (LEE y DUNNER 2008) se ha comprobado que los bipolares con comorbilidad ansiosa presentan con mayor frecuencia un inicio más precoz, han reclamado asistencia psiquiátrica a una edad más temprana, presentan puntuaciones más elevadas en las escalas de Hamilton de Ansiedad y de Depresión, en la escala de Montgomery-Asberg y en el cuestionario de Depresión de Beck, y exhiben mayor deterioro en la escala de Valoración Global del Funcionamiento. Así mismo, en un estudio prospectivo de un año se ha verificado que los trastornos de ansiedad presentes durante los periodos eutímicos están implicados en mayores tasas de recaída bipolar (OTTO *et al.*, 2006).

Por el contrario, en un estudio realizado en Barcelona limitado a una muestra de pacientes bipolares tipo II se ha demostrado

que la comparación de los pacientes con y sin comorbilidad psiquiátrica mostraba escasas diferencias (VIETA *et al.*, 2000). Tan sólo la eventual presencia de ideación suicida y de intentos de suicidio distinguió unos de otros con mayores tasas en los pacientes con comorbilidad. El curso de la enfermedad, evaluado según el número de episodios hipomaniacos o depresivos y la cifra de hospitalizaciones, fue similar.

Importa reseñar a este respecto que en un estudio comparativo de ideación suicida y tentativas autolíticas entre pacientes bipolares I y II (VALKONEN *et al.*, 2005) se encontró que a lo largo de la vida el 80 % de los pacientes había manifestado conducta suicida y el 51 % había tenido tentativas, siendo la comorbilidad un factor importante de riesgo, aunque no se registraron diferencias en la conducta suicida entre ambos subtipos bipolares.

Respecto al impacto del trastorno de ansiedad comórbido sobre la calidad de vida, un estudio comparativo evaluado mediante el cuestionario SF-36 administrado en bipolares eutímicos (ALBERT *et al.*, 2008) comprobó que el efecto pernicioso de la ansiedad comórbida, manifestado por deterioro del funcionamiento físico, salud general y funcionamiento social, estaba limitado a los pacientes bipolares I, siendo indetectable en bipolares tipo II. Además, los pacientes con trastorno de ansiedad asociado pueden sufrir deterioro laboral y familiar, originando incrementos sustanciales de los costos sanitarios y de carga familiar (KELLER, 2006)

Desde la perspectiva terapéutica, se ha observado que los pacientes bipolares con ansiedad responden menos a los fármacos anticonvulsivantes que los pacientes sin ansiedad comórbida, siendo la diferencia estadísticamente significativa; en cambio, la eficacia del litio es similar en ambos grupos (HENRY *et al.*, 2003). Así mismo, se ha llamado la atención sobre el difícil desafío que significa la coexistencia de un trastorno de ansiedad en el tratamiento de la enfermedad bipolar dado que los antidepresivos, el

tratamiento farmacológico principal de la ansiedad, pueden alterar en forma negativa el curso de la enfermedad bipolar, al ocasionar virajes a manía o hipomanía.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

A pesar de la elevada comorbilidad del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en los trastornos bipolares, se ha prestado escasa atención a este tópico en la literatura psiquiátrica.

De acuerdo con el *National Comorbidity Survey Replication* (MERIKANGAS *et al.*, 2007) el TAG afecta en el transcurso de la vida al 38.7% de los bipolares I y al 37.0% de los bipolares tipo II siendo por consiguiente el trastorno de ansiedad más común en la enfermedad bipolar. El predominio del TAG entre los trastornos comórbidos se ha comprobado en otros estudios, tanto epidemiológicos (SZADOCZKY *et al.*, 1998) como en muestras clínicas (BOYLAN *et al.*, 2004; ALBERT *et al.*, 2008; YOUNG *et al.*, 1993). No obstante, se ha observado un amplio abanico de tasas de comorbilidad de TAG en poblaciones clínicas, alcanzando en el estudio STEP-BD una prevalencia vida de 18.4% (SIMON *et al.*, 2004), en contraste con solo 3% en el estudio de McELROY *et al.* (2001). En estudios comparativos con pacientes depresivos (SIMON *et al.*, 2004) las cifras de prevalencia vida son significativamente más altas en los pacientes bipolares (27.3%) que en los unipolares (9.7%). Sin embargo, no está suficientemente documentado que haya diferencias en las tasas de comorbilidad con el TAG entre los subtipos bipolares.

En un estudio de seguimiento de tres años de 138 pacientes bipolares se ha comprobado que la asociación con TAG contribuye significativamente a una peor evolución clínica y a un funcionamiento global más limitado (BOYLAN *et al.*, 2004).

TRASTORNO DE PÁNICO

Los resultados de diversos estudios sugieren que el trastorno de pánico y los ataques de pánico son frecuentes entre los pacientes con trastorno bipolar, tanto del subtipo I como del tipo II.

En una muestra reducida (N=41) de pacientes con hipomanía se identificó en el 31.7% de los casos una historia de ataques de pánico (ANGST, 1998). En el estudio comunitario National Comorbidity Study Replication (MERIKANGAS *et al.*, 2007) se encontraron tasas de prevalencia-vida de trastorno de pánico muy elevadas: 29.1% en el subtipo bipolar I, 27.2% en el trastorno bipolar II y 13.1% en el trastorno bipolar sub-umbral siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los tres grupos ($p=0.05$). En cambio, la presencia de ataques de pánico a lo largo de la vida fue más frecuente en los bipolares II (72.9%) comparado con 63.9 % en los bipolares tipo I y con 56.0% en el trastorno bipolar sub-umbral ($p=0.05$). Así mismo, en un estudio con 191 pacientes bipolares ambulatorios y hospitalizados (MANTERE *et al.*, 2006) se ha registrado una mayor tasa de prevalencia puntual de trastorno de pánico en el subtipo bipolar II (28.7%) en comparación con el subtipo I (18.9%).

Los estudios genéticos y clínicos han demostrado una estrecha relación entre el trastorno bipolar y el trastorno de pánico. En una amplia investigación (DOUGHTY *et al.*, 2004) realizada en 966 familiares de primer grado de 203 pacientes bipolares se encontró que el riesgo de trastorno de pánico en los familiares con trastorno bipolar se incrementaba significativamente si el probando tenía ataques de pánico o trastorno de pánico, indicando una etiología genética compartida para ambas entidades diagnósticas, trastorno bipolar y trastorno de pánico, en algunas familias. Esta hipótesis ha sido también verificada en otro estudio familiar (MacKINNON *et al.*, 1998) llevado a cabo en 109 probandos bipolares con sus 226 hermanos. Así mismo, en otra investigación (WOZNIAK *et al.*, 2002) realizada con los familiares de primer grado de 34

niños afectados de trastorno bipolar, con o sin ansiedad comórbida, se demostró la presencia de altas tasas de trastorno bipolar y de trastorno de ansiedad en los parientes próximos de los niños con trastorno bipolar o con trastorno de ansiedad. Esta hipótesis está apoyada por un estudio de ligamiento genético (MacKINNON *et al.*, 1998) realizado en 28 familias de probandos con trastorno bipolar (con o sin comorbilidad de trastorno de pánico o de ataques de pánico) revelando que los valores de asociación (*linkage scores*) de cinco marcadores en el brazo largo del cromosoma 18 eran más elevados en las familias de los probandos bipolares con trastorno de pánico que en las familias de los probandos sin ataques de pánico. Por otra parte, en un estudio realizado en 111 pacientes bipolares con o sin trastorno de pánico comórbido (ROTONDO *et al.*, 2002) se ha encontrado una significativa mayor frecuencia de alelos cortos del polimorfismo 5-HTTLPR y del alelo *met-met* del gen COMT en los bipolares sin trastorno de pánico pero no en los probandos con trastorno de pánico comórbido, dato que sugiere que el trastorno de pánico sería un marcador específico de un subtipo genético del trastorno bipolar.

Desde la perspectiva clínica, se han encontrado algunas diferencias entre pacientes con o sin comorbilidad trastorno de pánico-trastorno bipolar. En un estudio reciente (TONI *et al.*, 2008) se analizaron 326 pacientes con trastorno de pánico con agorafobia entre los cuales 52 sujetos (16%) presentaban comorbilidad con trastorno bipolar tipo II. El seguimiento clínico durante tres años ha permitido inferir que en relación con los pacientes sin comorbilidad bipolar, los casos con trastorno bipolar II asociado mostraron una mayor frecuencia de fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, dependencia de alcohol y ansiedad de separación durante la infancia. Sin embargo, no se constataron diferencias significativas en el curso clínico a largo plazo de los síntomas de angustia o de los síntomas agorafóbicos bajo el tratamiento farmacológico. En otra investigación, la presencia de síntomas del espectro del trastorno de pánico en pacientes bipolares estaba asociada con niveles más elevados de depresión mayor,

ideación suicida y mayor tiempo para alcanzar la remisión clínica (FRANK *et al.*, 2002).

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Hasta épocas recientes se consideraba excepcional la comorbilidad del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno bipolar. La situación cambió radicalmente con la publicación del estudio ECA en el que se estimaba la prevalencia-vida del TOC en el trastorno bipolar en 21.0% comparada con 2.5% en la población general y 12.2% en pacientes con depresión mayor (BOYD *et al.*, 1984). En otro gran estudio epidemiológico, el National Comorbidity Study Replication (MERIKANGAS *et al.*, 2007) se obtuvieron tasas también elevadas de comorbilidad de TOC a lo largo de la vida: 25.2% en bipolares I y 20.8% en bipolares tipo II. Sin embargo, en los estudios en poblaciones clínicas de pacientes bipolares, las cifras de prevalencia-vida del TOC suelen ser considerablemente menores: 2-9.9% (McELROY *et al.*, 2001; COLOM *et al.*, 2000; KRUGER *et al.*, 2000; VIETA *et al.*, 2001; HENRY *et al.*, 2003; SIMON *et al.*, 2004; BOYLAN *et al.*, 2004). Análogamente, a la inversa, en una muestra de 315 pacientes ambulatorios con TOC se ha encontrado una tasa de enfermedad bipolar considerablemente elevada, 15.7%, perteneciendo la mayoría de estos casos al subtipo bipolar II (PERUGI *et al.*, 1997). Tabla 1

Tabla 1.
Prevalencia de los distintos trastornos de ansiedad en los individuos con trastorno bipolar

Trastorno de Ansiedad	Trastorno Bipolar I	Trastorno Bipolar II
T. Ansiedad Generalizada	38.7%	37.0%
T. de pánico	29.1%	27.2%
Ataques de pánico	63.9%	72.9%
T. Obsesivo compulsivo	25.2%	20.8%
T. Fobia social	51.6%	54.6%
T. por estrés post-traumático	30.9%	34.3%

Fuente: National Comorbidity Survey Replication. (MERIKANGAS *et al.*, 2007)

No se han encontrado diferencias significativas en las tasas de comorbilidad con TOC en los escasos estudios que han comparado los subtipos bipolares I y II.

Los estudios familiares revelan una asociación entre el trastorno bipolar y el TOC, al encontrar tasas más altas del trastorno comórbido en familiares de primer grado de probandos bipolares: 2.7% y 5.3% en familiares de bipolares II y I respectivamente, frente a 0.8% entre familiares de probandos no bipolares (CORYELL *et al.*, 1985). En otro estudio se observó la misma prevalencia de manía, 2.3%, tanto en familiares de probandos con trastorno bipolar como en familiares de pacientes con TOC (CORYELL *et al.*, 1981).

El trastorno obsesivo-compulsivo puede estar presente durante la depresión bipolar y en los periodos de eutimia y sus síntomas parecen mejorar durante los episodios maniacos (VIETA *et al.*, 1992; ZUTSHI *et al.*, 2007). Algunos autores consideran que esta asociación tiene lugar principalmente en individuos bipolares durante los estados mixtos (STRAKOWSKI *et al.*, 1998; McELROY *et al.*, 2001).

En algunos ensayos con fármacos antidepresivos en pacientes con TOC se han encontrado tasas muy elevadas de viraje a manía o a hipomanía (hasta un 20%), dato que sugiere una posible relación con el trastorno bipolar (INSEL *et al.*, 1983; JEFFERSON *et al.*, 1991).

En los estudios que comparan pacientes bipolares con TOC comórbido versus bipolares sin comorbilidad se ha reportado una mayor frecuencia de ideación y tentativas suicidas en pacientes bipolares con TOC asociado (CHEN y DILSAVER 1995) y de tentativas suicidas en bipolares II con TOC comórbido (KRUGER *et al.*, 2000) Además, se ha observado en mujeres bipolares con comorbilidad de TOC un mayor número de episodios depresivos, de fases afectivas crónicas y de síntomas residuales, en comparación con las probandos bipolares sin comorbilidad (ISSLER *et al.*, 2005).

Una serie de trabajos han valorado el perfil diferencial de la sintomatología obsesivo-compulsiva en pacientes con TOC puro frente a pacientes bipolares con TOC. En una muestra de pacientes diagnosticados de TOC con trastorno bipolar asociado se encontró, en relación con los casos no comórbidos, un comienzo más temprano y un curso más episódico de la sintomatología obsesiva-compulsiva, mayor frecuencia de abuso de sustancias (alcohol, tranquilizantes y psicoestimulantes), mayor frecuencia de obsesiones sexuales y religiosas y menor frecuencia de rituales de comprobación (PERUGI *et al.*, 2002). Análogamente, la comorbilidad de TOC o de los síndromes obsesivo-compulsivos se asocia significativamente con mayor frecuencia de solicitud de tratamiento, discapacidad, distrés, conducta suicida y dependencia alcohólica en comparación con los casos puros de TOC o de síndromes obsesivo-compulsivos (ANGST *et al.*, 2005).

En el ámbito infanto-juvenil, un reciente estudio ha analizado las implicaciones de la comorbilidad del trastorno bipolar en 120 niños y adolescentes con TOC de los cuales el 36% presentaba comorbilidad bipolar (MASI *et al.*, 2007). En contraste con los individuos con TOC sin trastorno bipolar, los casos comórbidos tuvieron un inicio más temprano del trastorno obsesivo, mayor severidad y mayor deterioro funcional, más frecuentes obsesiones y compulsiones de acumulación (*hoarding*) y más pobre respuesta al tratamiento. En desacuerdo con estos datos se sitúa un estudio comparativo de 28 pacientes de TOC con trastorno bipolar comórbido frente a 78 casos de TOC sin comorbilidad, en el que se encontró que en el grupo de bipolares con TOC asociado, la sintomatología obsesivo-compulsiva era menos severa con menor número de obsesiones y compulsiones, y tenían significativamente menor frecuencia de obsesiones de contaminación, simetría y de contenido religioso, así como menor frecuencia de compulsiones de repetición, limpieza y orden (ZUTSHI *et al.*, 2007). Los autores justifican esta disparidad de hallazgos alegando que los pacientes con TOC previo al diagnóstico de trastorno bipolar serían menos severos y distintos de los individuos con un TOC asociado con un trastorno bipolar.

FOBIA SOCIAL

Según los datos del National Comorbidity Study Replication (MERIKANGAS *et al.*, 2007) las tasas de comorbilidad de fobia social a lo largo de la vida son 51.6% en bipolares I, 54.6% en bipolares II y 24.1% en bipolares subumbrales (diferencia significativa entre los 3 subgrupos, $p=0.05$).

Los datos de prevalencia-vida de trastorno bipolar en pacientes con trastorno de ansiedad social según el National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions muestran porcentajes considerablemente más reducidos y una mayor asociación con los bipolares tipo I, con una tasa de prevalencia vida de 15.8%, frente al 3.7% con los bipolares II (GRANT *et al.*, 2005).

En poblaciones clínicas bipolares, las tasas de comorbilidad de fobia social son inferiores a las registradas en estudios comunitarios. CASSANO *et al.* (1999) encontraron ansiedad social en el 8.2% en una muestra de 77 pacientes bipolares tipo I. En otra investigación con 129 pacientes ambulatorios bipolares I en remisión clínica, solamente el 1.6% tenían ansiedad social (VIETA *et al.*, 2001).

En los estudios comparativos entre ambos subtipos bipolares no se encuentra un claro predominio en un determinado subtipo. En el estudio STEP-BD, realizado en 500 pacientes con trastorno bipolar que participaron en un programa de potenciación del tratamiento (SIMON *et al.*, 2004) se encontró que entre los bipolares I el 23.2% cumplían los criterios diagnósticos de trastorno de ansiedad social (prevalencia-vida) mientras que la cifra correspondiente en bipolares II fue de 18.3% (sin significación estadística). En otro estudio con 288 pacientes ambulatorios se encontró que entre los pacientes con trastorno bipolar I la prevalencia-vida de ansiedad social fue 17% y 12 % entre los 49 bipolares tipo II, no siendo estadísticamente significativa la diferencia (McELROY *et al.*, 2001). Frente a esta tendencia no significativa a favor de una

mayor prevalencia en el subtipo bipolar I, solamente se dispone de un trabajo que refleja una mayor frecuencia de prevalencia-vida de fobia social en bipolares tipo II (12.5%) que en pacientes bipolares I (4.2%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$), pero la muestra de pacientes bipolares II es muy reducida (RIHMER *et al.*, 2001).

Se ha observado que la fobia social está asociada, en forma significativa, con un comienzo más precoz del trastorno bipolar (PERLIS *et al.*, 2004). En los probandos de inicio bipolar antes de los 13 años de edad, el 31.2% estaban asociados con la fobia social, 23.4% entre los pacientes bipolares con comienzo entre los 13 y 18 años y 13.3% entre los bipolares que comenzaron la enfermedad en edades superiores a los 18 años. Estos datos son consistentes con otras investigaciones (MICK *et al.*, 2003; LEVERICH *et al.*, 2007).

Otros datos de gran relevancia clínica son la constatación de un mayor riesgo de trastornos por uso de sustancias entre los pacientes bipolares con ansiedad social comórbida en relación a los pacientes que no presentan esta comorbilidad (PINI *et al.*, 2006) y la asociación significativa con los antecedentes de tentativas suicidas (PERROUD *et al.*, 2007), hallazgo que sugiere que la fobia social constituye un importante factor de riesgo para la conducta suicida en el trastorno bipolar.

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

De acuerdo con el National Comorbidity Survey Replication el trastorno por estrés posttraumático (TEP) afecta en el transcurso de la vida al 30.9% de los pacientes con trastorno bipolar I y al 34.3% de los bipolares II en comparación con el 7.8 % de la población general (KESSLER y MERIKANGAS 2004).

En las muestras clínicas no seleccionadas, las tasas de prevalencia-vida valoradas en una población de 288 pacientes bipolares son muy inferiores: 7% en bipolares tipo I y 4% en bipolares II

(McELROY *et al.*, 2001). En cambio, en los estudios realizados en poblaciones de veteranos de guerra obviamente las tasas de trastorno por estrés postraumático son muy elevadas llegando al 28.4% en una muestra de 328 veteranos hospitalizados bipolares (BAUER *et al.*, 1985).

El impacto de los acontecimientos traumáticos en Nueva York, el 11 de septiembre del 2001, en pacientes bipolares ha sido estudiado en una cohorte de 137 casos de los que el 20% comunicó la presencia de un TEP de nuevo inicio en respuesta a la exposición indirecta a los ataques terroristas, por ejemplo a través de los medios de comunicación. El riesgo del desarrollar un TEP fue significativamente mayor tras la exposición al acontecimiento traumático durante los episodios de manía, hipomanía o estado mixto que en los intervalos asintomáticos (POLLACK *et al.*, 2006).

Las consecuencias clínicas y asistenciales producidas por la presencia del TEP en la enfermedad bipolar han sido valoradas en un estudio retrospectivo de dos años de observación en 41 pacientes con trastorno bipolar y TEP comórbido en comparación con pacientes diagnosticados de trastorno bipolar o de TEP sin comorbilidad (THATCHER *et al.*, 2007). Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con ambas patologías tenían una mayor gravedad con puntuaciones más elevadas en la Impresión Clínica Global-Severidad, más grave curso clínico y requirieron con mayor frecuencia hospitalización psiquiátrica. Resultados similares fueron observados en otro trabajo en donde los pacientes bipolares con historia de eventos traumáticos tendieron a presentar síntomas más severos, mayor uso de sustancias psicoactivas y mayor número de hospitalizaciones (BRIERE, 1997).

Desafortunadamente, a pesar del importante impacto que implica la coexistencia de los trastornos de ansiedad en el trastorno bipolar, solamente en 3 de 119 pacientes con TEP (2%) asociado al trastorno bipolar o a la esquizofrenia figuraba el diagnóstico en la historia clínica, dato que sugiere que el TEP es un trastorno

comórbido común en la enfermedad mental severa que frecuentemente no es diagnosticado (MUESER *et al.*, 1998).

CONCLUSIONES

Respecto a la presencia de los trastornos de ansiedad en pacientes con trastorno bipolar tipo II, podemos concluir:

1. La comorbilidad de trastorno de ansiedad en la enfermedad bipolar es la norma y no la excepción.
2. La presencia de trastornos de ansiedad en los pacientes bipolares es más frecuente en los estados mixtos y en el subtipo bipolar II.
3. La comorbilidad ansiosa incrementa la severidad de los síntomas, implicando un mayor riesgo de conducta suicida.
4. Los estudios de ligamiento indican que la comorbilidad del trastorno de pánico en la enfermedad bipolar puede marcar un subtipo de trastorno bipolar genéticamente distinto.
5. El abuso de alcohol y sustancias que es común entre los pacientes bipolares es doblemente frecuente en presencia de un trastorno de ansiedad asociado.
6. La presencia de trastornos de ansiedad implica un peor resultado en el tratamiento con un período más prolongado hasta la remisión tanto en los episodios depresivos como maníacos, mayor frecuencia de efectos indeseables con la medicación y la necesidad de utilizar un mayor número de fármacos para lograr un tratamiento efectivo.
7. Los pacientes bipolares con ansiedad responden peor a las medicaciones anticonvulsivantes que los pacientes sin ansiedad comórbida.

8. Los antidepresivos, utilizados habitualmente en el tratamiento farmacológico de la ansiedad, pueden alterar negativamente el curso de la enfermedad maníaco-depresiva.

REFERENCIAS

- Albert U, Rosso G, Maina G, Bogetto F. Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Affect Disord* 2008;105(1-3):297-303.
- Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(1):65-71.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-51.
- Bauer MS. et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance abuse and combined comorbidity in a multiple-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1985;301-15.
- Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E, Holzer CE, Rae DS. et al. Exclusion criteria for DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:983-9.
- Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, McQueen GM. et al. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1106-13.
- Briere J. *Treating adults severely abused as children: The self-trauma model*. In D. Wolfe, R. McMahon, & R. Peters (Eds.), *Child Abuse: New Directions in Prevention and Treatment Across the Lifespan*. Thousand Oaks, CA, 1997.
- Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 1999;156(3):474-6.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):549-55.

- Coryell W, Endicott J, Andreasen N, Keller M. Bipolar I, bipolar II, and nonbipolar major depression among the relatives of affectively ill probands. *Am J Psychiatry* 1985;142(7):817-21.
- Coryell W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis* 1981;169(4):220-4.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):280-82.
- Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AE. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar Disord* 2004 Jun;6(3):245-52.
- Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, Cassano GB, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(10):905-11.
- Freeman FP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology and treatment issues. *J Affect Disord* 2002;68:1-23.
- Goldberg JF, McElroy SL. Bipolar mixed episodes: characteristics and comorbidity. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):25-30.
- Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and axis II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205-15.
- Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003 Mar;64(3):331-5.
- Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kilts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder; a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 605-12.
- Issler CK, Amaral JA, Tamada RS, Schwartzmam AM, Shavitt RG, et al. Clinical expression of obsessive-compulsive disorder in women with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2005 Jun;27(2):139-42.
- Jefferson JW, Greist JH, Perse TL, Rosenfeld R. Fluvoxamine-associated mania-hypomania in patients with OCD. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:391.

- Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 1:5-7.
- Kessler RC, Merikangas KR. The US National Comorbidity Survey Replication: backgrounds and aims. *Int J Method Psych Res* 2004;13: 69-92.
- Kruger S, Bräunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000 Mar;2(1):71-4.
- Lee JH, Dunner DL. The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. *Depress Anxiety* 2008;25(2):91-7.
- Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr, Altshuler LL, Frye MA. et al. The Poor Prognosis of Childhood Onset Bipolar Disorder. *J Pediatr* 2007 May; 150(5):485-90.
- MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, DePaulo JR. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998;155(6):829-31.
- Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsälä HJ, Valtonen HM, Arvilommi P. et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006 Apr;67(4):584-93.
- Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Toni C, Mucci M, Pfanner C, Akiskal HS. Bipolar co-morbidity in pediatric obsessive-compulsive disorder: clinical and treatment implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17(4):475-86.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):420-4269.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007 May;64(5):543-52.
- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Murray K, Wozniak J. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adol Psychopathol* 2003;13:453-62.
- Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, Rosenberg SD, Osher C, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:493-99.

- Otto NW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *British J Psychiatry*, 2006;189(1):20-5.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorders: data from the first 1000 participants in the STEP-BD. *Biol Psychiatry* 2004;55:875-81.
- Perroud N, Baud P, Preisig M, Etain B, Favre S, et al. Social phobia is associated with suicide attempt history in bipolar inpatients. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):713-21.
- Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Lenzi P, Cassano GB. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997 Oct;46(1):15-23.
- Perugi G, Toni C, Frare F, Travierso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2002; 63;1129-34.
- Pini S, Maser JD, Dell'Osso L, Abelli M, Muti M, Gesi C, Cassano GB. Social anxiety disorder comorbidity in patients with bipolar disorder: a clinical replication. *J Anxiety Disord* 2006;20(8):1148-57.
- Pollack MH, Simon NM, Fagiolini A, Pitman R, McNally RJ, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs GS, et al. Persistent posttraumatic stress disorder following September 11th in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(3):394-9.
- Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord* 2001;67(1-3):175-9.
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, Gonnelli C. et al. Catechol O-Methyltransferase, Serotonin Transporter, and Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphisms in Bipolar Disorder Patients With and Without Comorbid Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:23-9.
- Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004 Dec;161(12):2222-9.

- Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE Jr, Hawkins JM, West SA. Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):465-71.
- Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):153-62.
- Thatcher JW, Marchand WR, Thatcher GW, Jacobs A, Jensen C. Clinical characteristics and health service use of veterans with comorbid bipolar disorder and PTSD. *Psychiatr Serv* 2007;58:703-07.
- Toni C, Perugi G, Frare F, Tusini G, Fountoulakis KN, Akiskal KK, Akiskal HS. The clinical-familial correlates and naturalistic outcome of panic-disorder-agoraphobia with and without lifetime bipolar II comorbidity. *Ann Gen Psychiatry* 2008 Nov 13;7:23.
- Vieta E, Bernardo M. Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:1282-3.
- Vieta E. *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Barcelona, Masson, (página 23), 1999.
- Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000;41(5):339-43
- Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001;3(5):253-8.
- Valkonen H, et al. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005 Nov;66(11):1456-62.
- Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12(2):101-11.
- Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disorder* 1993;29(1):49-52.
- Zutshi A, Kamath P, Reddy YC. Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration. *Compr Psychiatry* 2007;48(3):245-51.

La dualidad depresión bipolar II y trastorno por consumo de sustancias: una convivencia conflictiva

*Juan José Vilapriño, MD
Manuel Vilapriño, MD*

INTRODUCCIÓN

Durante varios años las patologías psiquiátricas endógenas (Trastornos del ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, etc.) han sido escindidas, a la hora del diagnóstico y del abordaje, de los Trastornos de Consumo de Sustancias (TCS). Este hecho ha contribuido a postergar el reconocimiento de estos trastornos y a favorecer la aparición de consecuencias como mayor incidencia de errores en el diagnóstico, falta de adherencia al tratamiento, y frecuentes fracasos de los mismos, factores, que a su vez, contribuyen a disminuir la calidad de vida y a aumentar el sufrimiento de los pacientes. Por estas razones, es necesario integrar los aspectos clínicos y terapéuticos de los mencionados trastornos.

Además, las formas variadas de expresión del Trastorno Bipolar y particularmente del tipo II (TB-II), plantean no sólo un desafío

diagnóstico y terapéutico, sino principalmente psicopatológico, porque no pueden encuadrarse totalmente en las categorías nosológicas y nosotáxicas actuales.

Desde una perspectiva clínica, el hecho que surja la comorbilidad del TB-II con el trastorno por consumo de sustancias haría más compleja su delimitación y abordaje (MAREMMANI *et al.*, 2006). En los últimos años ha crecido el interés por determinar si la díada en cuestión encajaría dentro del concepto de comorbilidad o de coocurrencia. Si se tratara de una comorbilidad, ambos trastornos surgirían de un sustrato en común, mientras que en la coocurrencia los dos cuadros tiene su origen en procesos neurobiológicos y psicopatológicos diferentes. Si bien no existe al momento actual evidencia conclusiva en una dirección o en otra, la clínica nos muestra que los Trastornos por Uso de Sustancias (TUS) y la patología afectiva se entrelazan, planteando un panorama de “doble daño”.

Es frecuente que asistan a la consulta individuos que cuentan con numerosos, diversos y muchas veces antagónicos diagnósticos previos y, en algunos casos llegan a transcurrir hasta diez años, antes de que sean diagnosticados correctamente, hecho que compromete enormemente la calidad de vida de estos enfermos.

Este hecho es debido en parte, a que históricamente se ha considerado que las perturbaciones anímicas son subyacentes al consumo de sustancias, es decir transitorias, y son el resultado directo del efecto de la droga o son consecuencia o parte constitutiva del síndrome de abstinencia, concepción que niega la íntima relación entre la adicción y la patología afectiva (CAMACHO *et al.*, 2005). Actualmente, la adicciónología propende por una concepción integracionista del problema y por encontrar los elementos comunes que posibiliten un diagnóstico unitario y un manejo terapéutico más adecuado de estos casos.

Un área polémica es la relacionada con las variables de interacción a nivel psicopatológico. Por un lado, se observa que

los trastornos del humor “amplifican” el refuerzo conductual de las sustancias (*craving*) y al menos al comienzo de la exposición a las drogas, podrían también incrementar la sensación placentera provocada por estas, pero de otro lado, el consumo excesivo y repetido de sustancias puede instaurar una novedosa e intensa experimentación de bienestar y euforia, que complicaría el curso de la enfermedad afectiva y su evolución.

HACIA UN INTENTO DE CONCEPTUALIZACIÓN

La incidencia de trastornos afectivos que no cumplen con los criterios estrictos del DSM IV- TR pero que presentan formas de evolución cíclicas y fásicas, se ha incrementado en modo significativo en los últimos años, tanto en la población general como en aquella que presenta algún trastorno que pertenece al denominado espectro bipolar. Se trata de un grupo de cuadros recurrentes, crónicos y de variada y fluctuante intensidad que tienen en común una prolongada o intermitente inestabilidad, caracterizados por episodios de inhibición, exaltación y formas mixtas (AKISKAL y PINTO, 1999).

Esta concepción, que constituyó un hito clínico en el campo de los trastornos del ánimo, ha influido en forma significativa en el de los trastornos adictivos, porque sin lugar a dudas, la depresión bipolar es la entidad clínica que aparece más frecuentemente asociada al abuso de sustancias, lo cual hace imperioso que el psiquiatra aprenda a reconocer la presencia de dualidad diagnóstica, para disminuir la alta incidencia del error diagnóstico, que fue comentada anteriormente.

Definiremos las adicciones químicas como trastornos expresados a partir de alteraciones del comportamiento que llevan al individuo a establecer un vínculo patológico con las sustancias lícitas o ilícitas, que afecta, en grado variable, su funcionamiento afectivo, laboral, académico y social.

Los patrones de consumo desadaptativo comprenden:

1. La dependencia, que implica un consumo persistente, prolongado y creciente en intensidad y frecuencia, con aparición de tolerancia y síndrome de abstinencia.
2. El abuso, que configura un patrón de consumo anárquico, excesivo y en ráfagas con intervalos variables en duración (APA, 2000).

Si bien los dos implican un riesgo potencial, la dependencia generalmente se desarrolla a largo plazo, mientras que en el abuso el riesgo es inmediato, poniendo en juego la integridad del sujeto (accidentes, intoxicaciones graves) y la de terceros (hetero-agresividad, conducir vehículos bajo el efecto de las drogas). Este último se asocia más frecuentemente con los trastornos afectivos que la dependencia, probablemente por la propiedad de aliviar rápidamente la angustia y la tristeza que poseen algunas drogas como el alcohol, las benzodiacepinas, los opiáceos o la cocaína (MAREMMANI *et al.*, 2006).

Uno de los aspectos más complejos es la dificultad para detectar los cambios en el humor e identificar cuáles síntomas corresponden al trastorno del ánimo y cuáles derivan o son influenciados por el abuso de sustancias. Dado que el abuso de algunas sustancias estimulantes puede producir síntomas, resulta difícil diferenciarlos de los síntomas maníacos o hipomaniacos durante el tiempo que permanece el efecto farmacológico de la droga (BRADY y SONNE, 1995). Este hecho se traduce en la clínica en cuadros en donde las manifestaciones más relevantes son la labilidad emocional, la alta impulsividad, la pérdida en el tacto social y la disforia. La diferenciación solamente es posible cuando el individuo entra en abstinencia, ya que si bien muchas veces persiste la inestabilidad, esta es menos intensa, menos grave en los abusadores, en tanto que en los bipolares es más “predecible” el viraje (*switch*) y los síntomas afectivos son más típicos.

Además, el encasillamiento de que es objeto la persona que presenta un trastorno en el consumo de sustancias, que es generalmente denominado como un “adicto”, es un condicionante de peso a la hora del diagnóstico, porque frecuentemente la exploración queda sesgada, evitando que se exploren otros síntomas y signos de clara tonalidad afectiva, que subyacen “escondidos” tras los efectos de las drogas de abuso.

Aún cuando las sustancias de abuso inducen, en mayor o menor grado, un alivio inmediato de los síntomas ansiosos y afectivos, son sustancias que poseen una intensa función *timodisléptica*, es decir, poseen un efecto perturbador sobre el humor a mediano y largo plazo, que intensifican los síntomas característicos de las depresiones de los TB I y TB II, como la labilidad en el humor (ANGST, 2002; BOWDEN, 2005; SKEPPAR y ADOLFSSON, 2006), la variación sintomática durante el episodio (JUDD *et al.*, 2003; JUDD *et al.*, 2002; AKISKAL *et al.*, 2005) y los síntomas maníacos e hipomaníacos que están solapados con los síntomas depresivos conformando los llamados episodios mixtos (CASSIDY *et al.*, 2001; BENAZZI, 2003; KELLY *et al.*, 2008). Es importante aclarar que este fenómeno no ocurre en las depresiones unipolares (KELLY *et al.*, 2008).

Un último elemento psicopatológico a analizar es el papel que desempeña la avidez por el consumo (*craving*) en la comorbilidad. MAREMMANI *et al.* (2006) sugieren que la avidez por el consumo es debida a una alteración en las funciones límbicas equivalente a la exaltación de la fase maníaca, hecho que apoya la hipótesis que supone la existencia de un origen común desde lo genotípico para ambos trastornos pero diferencial desde lo fenotípico (MAREMMANI *et al.*, 2006).

EPIDEMIOLOGÍA

Si usamos la definición más amplia de esta enfermedad (espectro bipolar) se calcula que la prevalencia del TB corresponde al 2,5 y 7% de la población general (AKISKAL *et al.*, 2000).

En relación con la patología dual asociada a este trastorno, el estudio *Epidemiologic Catchment Area Survey* (ECA) encontró una prevalencia del consumo de alcohol en la población general de Estados Unidos de 13,5 % y del 6,1 % para otras sustancias y que un 60,7% de los individuos con TB-I presentaban comorbilidad con un TUS (REGIER *et al.*, 1990). Este porcentaje supera al de cualquier otro trastorno psiquiátrico, incluyendo el TB-II y los trastornos de personalidad, entidades que poseen una comorbilidad elevada.

Estas tasas de comorbilidad se incrementan notablemente si se tienen en consideración las formas “suaves” (*soft*) del TB o del trastorno ciclotímico que cursan, en muchas ocasiones, en forma subclínica o con síntomas subumbrales. Estos trastornos afectivos pueden presentarse, de forma comórbida con los TCS y suelen ser, en la práctica clínica considerados, diagnosticados y tratados exclusivamente como abuso o dependencia de sustancias, ignorando la presencia del trastorno afectivo, lo que reduce, como se mencionó previamente, las posibilidades de un buen diagnóstico y de un tratamiento adecuado (MERIKANGAS *et al.*, 2007).

Numerosos estudios muestran que la prevalencia de TCS a lo largo de la vida en pacientes con trastorno bipolar, oscila entre el 51-58 % (WINOKUR *et al.*, 1995; SUPPES *et al.*, 2000; GONZALEZ-PINTO *et al.*, 2002). ANGST encontró que entre el 36- 56% de los pacientes bipolares que participaron en el estudio Zurich cumplieron con los criterios para dependencia y/o abuso de alcohol (MERIKANGAS *et al.*, 2007; CASSIDY *et al.*, 2001; MARNEROS, 2001).

En relación con el género, si bien algunos estudios muestran que la comorbilidad abuso de sustancias y bipolaridad sería más frecuente en hombres que en mujeres (MEYER, 1986), la clínica nos muestra que el impacto del consumo (sobre todo de alcohol) es más severo y potencialmente más riesgoso en mujeres.

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS

Como se comentó anteriormente, es de crucial importancia establecer la auténtica naturaleza de la diada; es decir, si se trata de dos entidades patológicas diferentes que coexisten en el paciente (Trastorno dual) o si se trata de un síndrome psicopatológico relacionado: Espectro bipolar y sustancia estimulante (CAMACHO *et al.*, 2005). Este tópico aún es objeto de controversia, así como la forma cómo interactúan ambos trastornos, pero desde una óptica más general, pueden destacarse dos modelos de asociación, que son contradictorios hasta cierto punto pero no excluyentes.

El primer modelo está representado por la denominada hipótesis de la automedicación, descrita por primera vez por KHANTZIAN (MEYER, 1986), según la cual el consumo de un determinado tipo de sustancia de abuso tendría su punto de partida en el “autotratamiento” de un trastorno psicopatológico previo, aun cuando con frecuencia este alivio no se alcanza y, por el contrario, empeora el cuadro clínico de base.

El segundo modelo, propuesto por MILLER (1993) y otros investigadores, considera que los trastornos psiquiátricos son una consecuencia de la problemática adictiva.

MEYER (1986) propone seis formas posibles de relación psicopatológica entre la patología endógena y la adicción a sustancias, que por razones de espacio no desarrollaremos pero que pone en evidencia la falta de consenso que existe al delimitar la patología dual.

Como resumen de la controversia, ZIMBERG (1996) propone tres formas de relación etiológica:

- I: Trastorno psiquiátrico primario con trastorno por uso de sustancias secundario (Hipótesis de la Automedicación).

- II: Trastorno por uso de sustancias primario con síntomas psiquiátricos secundarios.
- III: Coexistencia del trastorno psiquiátrico y del trastorno por uso de sustancias, ambos primarios y con origen independiente (trastorno dual).

De otro lado, STRAKOWSKI y DEL BELLO (2000) postulan cuatro hipótesis para explicar el origen de esta dualidad:

- El abuso de sustancias aparece como un “síntoma” de la enfermedad bipolar.
- El abuso de sustancias surge como un intento de automedicación.
- El TCS sería la causa del Trastorno Bipolar.
- Ambos trastornos poseen un factor neurobiológico común de riesgo.

Resulta obvio señalar que ninguna de las hipótesis anteriores puede explicar por sí sola la comorbilidad pero permiten comprender, en forma parcial, las razones que origina las elevadas tasas de incidencia y prevalencia observadas.

Es evidente que las drogas son utilizadas por la mayoría de los pacientes debido a su efecto seudotimoanaléptico (BIZZARRI *et al.*, 2007), que estaría relacionado con la búsqueda de sensaciones o “efecto adrenalínico” que ha sido exhaustivamente estudiado por ZUCKERMAN y NEEB (1979), efecto que no se circunscribe exclusivamente al campo de las adicciones sino que también está relacionado con la psicopatología en general y el trastorno bipolar en particular.

En un interesante estudio llevado a cabo por BIZZARRI *et al.*, (2007), quienes evaluaron a 104 pacientes con diagnóstico de

TCS y TB en sus diferentes tipos a través de la entrevista estructurada para el espectro de sustancias de abuso (SCI-SUBS), observaron que la búsqueda de sensaciones, la sensibilidad a las drogas, el alivio de la angustia y de los síntomas depresivos y la necesidad de alcanzar y mantener una sensación interna de euforia y vitalidad a partir de la utilización de las sustancias, fue similar tanto en el grupo de TCS asociado con TB, como en el grupo de TCS sin asociación con la enfermedad bipolar. Esta observación supone que la asociación TCS con TB no implica una “amplificación” del efecto de las sustancias adictivas. En otro estudio, HENRY *et al.*, (2001) observaron que la búsqueda de sensaciones es más frecuente en los pacientes con la comorbilidad TCS y TB que en el grupo que solo presentan TCS.

Respecto a la elección de la sustancia, algunos estudios, como los realizados por ANGST *et al.*, (2003, 2007) sugieren que el abuso de alcohol es dos veces más frecuente en los pacientes con TB-II que en los pacientes con depresión unipolar y que la presencia de las depresiones breves recurrentes (DBR) en el curso del TB-II está correlacionada con mayor abuso de alcohol (56 %) al compararlos con el grupo de pacientes con TB-II sin DBR (36 %).

Un punto de creciente interés psicopatológico es la presencia de algunos tipos de temperamentos como determinantes de la comorbilidad (HENRY *et al.*, 2001; VASQUEZ *et al.*, 2008). Es profusa la bibliografía que postula que los temperamentos de tipo ciclotímico e hipertímico predisponen a la presentación de los estados mixtos (AKISKAL, 1996; SKEPPAR y ADOLFSSON, 2006; VASQUEZ *et al.*, 2008), que desde el punto de vista psicopatológico, serían el resultado de la combinación de los temperamentos mencionados con las fases maníacas o depresivas del trastorno bipolar. De otro parte, la categoría “Trastornos del humor inducidos por abuso de sustancias” excluye la posibilidad que éstos correspondan a episodios depresivos subclínicos en individuos con temperamento ciclotímico o hipertímico y subestima la importancia del temperamento como factor predisponente, no sólo de la díada TB II-Abuso de sustancias, sino del trastorno dual en general (HENRY *et al.*, 2001).

CONSECUENCIAS DE LA DUALIDAD

La asociación entre TCS y enfermedad bipolar modifica la presentación clínica de tal forma, que es necesaria una completa y adecuada evaluación diagnóstica que incluya el estudio y exclusión de otros trastornos mentales que podrían sumarse a la comorbilidad (CASAS *et al.*, 2008).

La existencia de un abuso de sustancias en el curso de la enfermedad bipolar ocasiona diversas consecuencias: (GOLDBERG *et al.*, 1999; DALTON *et al.*, 2003; SBRANA *et al.*, 2005; CASAS *et al.*, 2008)

- Mayor frecuencia de internaciones.
- Inducción de viraje (*switch*) con el uso de antidepresivos.
- Mayor riesgo de aparición de fases maníacas, aún en estado de abstinencia.
- Mayor riesgo de suicidio e intento de suicidio si se compara con el riesgo observado en los pacientes con diagnóstico de TB sin TCS (39,5% frente a 23,8 %).
- Episodios clínicos más severos.
- Síntomas refractarios y tendencia a la cronicidad en ambos trastornos.
- Alto riesgo de morbimortalidad.
- Mayores dificultades diagnósticas, con un alto índice de subdiagnóstico o de error en el diagnóstico.
- Mayor frecuencia de aparición de estados mixtos.
- Pobre adherencia al tratamiento farmacológico.
- Pobre adherencia a la psicoterapia.
- Pobre respuesta al tratamiento integral.

Los diferentes trabajos clínicos demuestran que el uso de sustancias no tiene relación íntima con las diferentes fases del TB (AKISKAL, 1996; SBRANA *et al.*, 2005; CASAS *et al.*, 2008), que el

trastorno puede persistir durante todo el curso de la enfermedad bipolar e, incluso, intensificarse en los episodios agudos.

Por otro lado, la observación clínica sugiere que la función “reguladora” sobre el ánimo de las drogas podría relacionarse con los síntomas residuales de la enfermedad bipolar y con los sub-síndromes depresivos o hipomaniacos que suelen aparecer en los cuadros que tienen un curso crónico, fluctuante y tórpido.

De cualquier manera, serían necesarias al menos dos semanas de interrupción en el consumo para poder descartar que el episodio afectivo (maníaco, hipomaniaco o depresivo) estuviese inducido o producido por sustancias y podría requerirse menos de ese tiempo en el caso que haya antecedentes de TB en familiares de primer grado (BRADY y SONNE, 1995; CASAS *et al.*, 2008)

TRATAMIENTO

Sin lugar a dudas, la abstinencia es la piedra angular del tratamiento de la comorbilidad TCS y TB. Sin embargo, si el paciente continúa consumiendo drogas el objetivo terapéutico estará encaminado a lograr que el paciente se mantenga adherido al tratamiento y a instaurar estrategias para reducir los efectos deletéreos producidos por el TCS (CASAS *et al.*, 2008).

El abordaje terapéutico debe darse en el marco de un tratamiento integral, en el cual el paciente sea tratado tanto para el TCS como para el TB-II, en un mismo lugar y por un mismo equipo interdisciplinario, evitando así mensajes contradictorios que puedan confundir al enfermo o sus familiares (FARIELLO *et al.*, 1989; DRAKE *et al.*, 1998).

El abordaje terapéutico comprenderá la evaluación de la esfera psicosocial y de los aspectos farmacológicos. A nivel psicosocial, no sólo es esencial el tratamiento individual sino también el abordaje familiar, dado que un buen número de pacientes no tiene

conciencia de enfermedad, por lo que la continuidad del tratamiento depende del grado de apoyo, contención y comprensión que le proporcione la familia (DRAKE *et al.*, 1998; BRUNETTE *et al.*, 2003).

Como se trata de un tratamiento a largo plazo debe ser flexible para evitar las altas tasas de abandono (*drop-out*).

En términos generales, el modelo terapéutico debe incluir:

- Estrategias de intervención psicosocial (individuales y grupales).
- Sesiones de psicoeducación tanto para el paciente como para la familia.
- Sesiones de orientación familiar.
- Entrenamiento del enfermo en técnicas de afrontamiento del estrés y desarrollo de nuevas habilidades sociales.
- Manejo farmacológico de cada caso en particular adaptado a la realidad del paciente (*Case Management*).

La hospitalización o internación del paciente será necesaria cuando se presenta una complicación grave (intento de suicidio, por ejemplo), cuando no se observe respuesta favorable al tratamiento ambulatorio instaurado, cuando no se tenga la posibilidad de llegar a un diagnóstico certero o cuando no se pueda lograr la abstinencia o disminución del consumo de la sustancia adictiva.

La farmacoterapia es imprescindible porque contribuye a la estabilización clínica del trastorno dual y deberá incluir los fármacos necesarios para el tratamiento del trastorno psiquiátrico, el logro de la abstinencia y la prevención de recaídas (medicación anti-craving). A este último grupo pertenecen la naltrexona, el disulfiram, el topiramato y el acamprosato, entre otros (LAWRENCE *et al.*, 2008).

En relación con el abordaje farmacológico de la patología afectiva, éste variará en función de la fase en que se encuentre la enfermedad bipolar.

Si se trata de una fase maníaca, son útiles para el manejo de los cuadros expansivos e impulsivos, que son frecuentes en la patología dual, los antipsicóticos atípicos, especialmente la olanzapina (7.5-10 mg/día) y la quetiapina XR (300-600 mg/día) y como segunda opción la risperidona, el aripiprazol y la ziprasidona y en tercera línea, la clozapina (100-400 mg/día), fármaco que ha mostrado ser eficaz en los casos refractarios al tratamiento.

Desde el inicio del tratamiento debe prescribirse un estabilizador del ánimo. Aún cuando no existe consenso, se sugiere que ante la presencia de un TCS, son fármacos de primera elección, las moléculas que poseen un efecto eutimizante y que disminuyen la impulsividad y la tendencia al consumo, como el ácido valproico, la carbamazepina o el topiramato (CASAS *et al.*, 2008). En un estudio reciente se observó que el valproato disminuye, en forma significativa, el consumo de alcohol y actúa sobre síntomas maníacos y depresivos (SALLOUM *et al.*, 2005).

Otro grupo de clínicos considera que en la patología dual deben prescribirse los estabilizadores empleados en el tratamiento del TB-II sin TCS, como las sales de litio (litemias entre 0,8-1,1 meq/l) o el ácido valproico, aún cuando las primeras no han mostrado ser eficaces en el tratamiento de las adicciones (KEMP *et al.*, 2009).

Como señalamos anteriormente, los pacientes con TUS tienen menor adherencia y toleran menos al tratamiento con litio, dada la pobre conciencia de enfermedad que poseen y la frecuente aparición de efectos colaterales (MANWANI *et al.*, 2007).

Con respecto a los episodios depresivos existe un consenso que recomienda la no utilización de antidepresivos para evitar el

viraje a manía y la instauración de episodios de ciclado rápido (KASPER *et al.*, 2008; LICHT *et al.*, 2008; YATHAM *et al.*, 2009; CETKOVICH *et al.*, 2009). En los últimos años, BERK *et al.*, (2008), han hecho énfasis en la importancia de tener en cuenta la estadificación del trastorno bipolar (*Stading model*) en el cual la presencia del ciclados rápidos incrementa el riesgo y la intensidad del deterioro cognoscitivo que se observa en la enfermedad bipolar. De acuerdo con estas observaciones, se recomienda, en la medida que la gravedad del cuadro depresivo lo permita, prescribir quetiapina o quetiapina XR en dosis mayores a los 300 mg/día, lamotrigina en dosis de 200 mg/día o más y olanzapina en dosis de 7,5 mg/día o más (KASPER *et al.*, 2008; YATHAM *et al.*, 2009; CETKOVICH *et al.*, 2009).

El uso de antidepresivos (en primera línea, los IRSS, bupropion o duloxetina, pero eventualmente cualquier antidepresivo, aún los tricíclicos) se limitará al tratamiento de los cuadros moderados y graves, cuando existe un alto riesgo de suicidio y cuando el criterio clínico así lo indica (DUNNER *et al.*, 2005). Este último punto, es a nuestro criterio crucial, porque si bien los consensos y guías son orientadores de nuestra práctica, los pacientes “reales” requieren de decisiones que si bien no encajan en la ortodoxia farmacológica, están encaminadas a preservar su vida, evitar las secuelas clínicas y mejorar la calidad de vida.

En el abordaje de los episodios mixtos, si la polaridad es predominantemente hipomaniáca, se recomienda optar por quetiapina, olanzapina u otro antipsicótico atípico o prescribir ácido valproico; pero si se observa polaridad depresiva se procederá a tratarlo como un episodio depresivo, teniendo en cuenta que en los estados mixtos está contraindicado el uso de antidepresivos (LICHT *et al.*, 2008; BERK *et al.*, 2008; CETKOVICH *et al.*, 2009).

En la terapia de mantenimiento son de primera elección el litio, la lamotrigina, el ácido valproico y antipsicóticos atípicos como olanzapina y quetiapina XR, los cuales deben ser prescritos

a dosis terapéuticas, dado que la mayoría de los fracasos terapéuticos se presenta por prescribir dosis subterapéuticas (MIKLOWITZ y JOHNSON 2006).

Las concentraciones plasmáticas de los estabilizadores del ánimo deben ser monitoreadas frecuentemente, así como las funciones hepática y renal, para mantener las concentraciones dentro de límites terapéuticos y evitar los síntomas subsindrómicos y las probables interacciones farmacológicas, especialmente con el ácido valproico (SALLOUM *et al.*, 2005; KEMP *et al.*, 2009).

REFERENCIAS

- Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J. Clin. Psychopharmacol* 1996;16(suppl 1):4-14.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22: 517-34.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders *J Affect Disord* 2000;59(Suppl. 1):5-30.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy *J Affect Disord* 2005;85:245-58.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Angst J. *A Forward Bipolar Disorder*. En: Vieta E, editor. *Bipolar disorders. Clinical and therapeutic progress*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2002;17-28.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-46.
- Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Pezawas L, Rossler W. *Recurrent brief depression as an indicator of severe mood disorders*. En: Marneros A,

- Goodwin FK, editores. *Mixed states, rapid cycling and 'atypical' bipolar disorder*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Benazzi F. Depressive mixed state: Dimensional versus categorical definitions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:129-34.
- Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, Frey BN, Kapczinski F. Early intervention in bipolar disorders: Clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord* 2008;108:850-63.
- Bizzarri JV, Sbrana A, Rucci P, Ravani L, Massei GJ, Gonnelli C, Spagnoli S, Doria MR, Raimondi F, Endicott J, Dell'Osso L, Cassano GB. The spectrum of substance abuse in bipolar disorder: reasons for use, sensation seeking and substance sensitivity. *Bipolar Disord* 2007;9:213-20.
- Bowden CL. A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005;84:117-25.
- Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl. 3):19-24.
- Brunette BF, Mueser KT. Psychosocial Interventions for long term management of severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-401.
- Camacho A, Akiskal HS. Proposal for a bipolar-stimulant spectrum: temperament, diagnostic validation and therapeutic outcomes with mood stabilizers. *J Affect Disord* 2005;85:217-30.
- Casas M, Franco MD, Goikolea JM, Jiménez-Arriero MA, Martínez-Raga J, Roncero, Szerman N. Trastorno bipolar asociado al uso de sustancias adictivas (patología dual). Revisión sistemática de la evidencia científica y consenso entre profesionales expertos. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(6):350-61.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. A prospective study of interepisode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:181-5.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:181-8.
- Cetkovich M, García Bonetto G, Herbst L, Lupo C, Silva A, Strojilovich S, Vázquez G, Vilapriño JJ, Zaratiegui R. Segundo Consenso Argentino sobre el tratamiento de los Trastornos Bipolares 2009. *En Prensa*.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:58-61.

- Drake RE, Mc Hugo GJ, Clark RE, et al. Assertive community treatment for patient with severe mental illness and substance abuse disorder: A clinical trial. *A J Orthopsychiatry* 1998;68:201-15.
- Dunner DL, D'Souza DN, Kajdasz, DK, Detke MJ, Russell JM. Is treatment-associated hypomania rare with duloxetine: Secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *J Affect Disord* 2005;87:115-9
- Fariello D, Scheidt S. Clinical case management of the dually diagnosed patient. *Hosp. Community Psychiatry* 1989;40(10):1065-8.
- Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:733-40.
- Goldberg JF. Bipolar depression and substance abuse: Which is the driving force? En: An integrated approach to the management of bipolar disorder: An alliance of science and medicine. <http://www.medscape.com/viewarticle/45932738>.2003.
- Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B. *Dysphoric mania*. En: Vieta E, editor. Bipolar disorders. Clinical and therapeutic progress. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2002;83-89.
- Henry C, Bellivier F, Sorbara F. Bipolar sensation seeking is associated with a propensity to abuse rather than to temperamental characteristics. *Eur Psychiatry* 2001;16:289-92.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon DA, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-37.
- Kasper S, Calabrese JR, Jonhson G, Tajima O, Vieta E, Viguera AC, Yatham LN, Young AH. International Consensus Group on the Evidence Based Pharmacologic Treatments of Bipolar I and II Depression *J Clin Psychiatry* 2008;69:10:1632-67.
- Kelly JF, Renner JA. *Alcohol-Related Disorders*. En: Stern TA and Rosenbaum JF editors. Comprehensive Clinical Psychiatry of Massachusetts General Hospital. Mosby Elsevier Inc. Primera Edición 2008;344-5.
- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL, Calabrese JR. A 6 month, Double Blind, Maintenance Trial Monotherapy versus the

- Combination of Lithium and Divalproex for Rapid-Cycling Bipolar Disorder and Co-occurrence Substance Use Abuse or Dependence. *J Clin Psychiatry* 2009 Jan;70(1):113-21.
- Lemere, F, Smith JW. Hypomanic personality trait in cocaine addiction. *Br. J. Addict* 1990;85:575-6.
- Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are Antidepressants Safe in the Treatment of Bipolar Depression? A Critical Evaluation of their Potential Risk to Induce Switch into Mania or Cycle Acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:337-46.
- Manwani SG, Szilagyi BA, Zablotsky MJ, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to Pharmacotherapy in Bipolar Disorder Patient with or without co-occurring Substance Use Disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1172-6.
- Maremmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal H S. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: Opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord* 2006;93:1-12.
- Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001;67:229-40.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M. et al. Lifetime and 12 month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
- Meyer RE *How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders*. En Meyer R.E. (Ed) *Psychopathology and addictive disorders*. Guilford Press 1986.
- Miklowitz DJ, Johnson Sl. The Psychopathology and Treatment of Bipolar Disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol* 2006;2:199-235.
- Miller NS. Comorbidity of psychiatry and alcohol/drug disorders: Interactions and independent status. *J Addict Diseases* 1993;3:12-34.
- Regier DA, Farmer M, Rae DS, Locke BZ, Keith S, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;19:2511-8.
- Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of Valproate in Patients With Bipolar Disorder and Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37-45.

- Sbrana A, Bizzarri JV, Rucci P, Gonnelli C, Doria MR, Spagnoli S, et al. The spectrum of substance use in mood and anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2005;46:6-13.
- Skeppar P, Adolfsson R. Bipolar II and the bipolar spectrum. *Nord J Psychiatry* 2006;60:7-26
- Strakowski SM, Del Bello MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 2000;20:191-206.
- Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW. The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:23-30.
- Vasquez GH, Khan C, Schiavo CE, Goldchuk A, et al. Bipolar disorders and affective temperaments: A national family study testing the “endophenotype” and “subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord* 2008;108:25-32
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995;152:365-72.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parik, SV, Beaulieu S, O’Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young A H, Aldad M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225-55.
- Zuckerman M, Neeb M. Sensation seeking and psychopathology. *Psychiatry Res* 1979;1:255-64.
- Zymberg S, *Introducción y conceptos generales del Diagnóstico Dual*. En Salomón J, Zymberg S, Shollar E. *Diagnóstico Dual*. Ediciones en Neurociencias SL. 1996;21-40.

Trastorno bipolar II y conducta suicida en adolescentes

Héctor S. Basile, MD

INTRODUCCIÓN

El suicidio de los niños y de los adolescentes constituye una tragedia que afecta al individuo, a los padres, a la familia y a la comunidad en la cual vivió el joven.

Es considerado a menudo como un fracaso personal tanto por los padres, como amigos, maestros, médicos y psicólogos, que se reprochan a sí mismos, muchas veces infundadamente, el no haber percibido las señales de alerta para haberlo evitado. Con frecuencia la comunidad lo asume como un fracaso, al considerarlo como señal inequívoca de que la sociedad moderna, a menudo, no procura un entorno sano, nutriente, contenedor, en el cual los niños y adolescentes puedan crecer y desarrollarse en forma adecuada (BASILE 2010).

De acuerdo con los investigadores de la Universidad de Columbia y del Instituto de Psiquiatría de Nueva York, se observa un aumento vertiginoso de los diagnósticos de trastorno bipolar (BLADER y CARLSON 2007). El análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria del Centro de Estadísti-

cas sobre Salud de Estados Unidos en 2002 y 2003 comparado con los datos obtenidos en 1994 y 1995 muestra que el diagnóstico de trastorno bipolar en menores de 19 años y en mayores de 20, se ha elevado 40 veces más, en tan sólo nueve años, al pasar de 20.000 a 800.000 nuevos casos. En los adultos también se ha observado un aumento, no tan exagerado, y hoy se diagnostica dos veces más el trastorno bipolar (TB) en ellos (BLADER y CARLSON 2007; CAREY 2007).

Frente a estos resultados es necesario realizar nuevos trabajos de investigación que nos permitan dilucidar si existe, realmente, un incremento de los nuevos casos del TB o si se trata de una entidad, que durante mucho tiempo estuvo subdiagnosticada y ahora comienza a ser evaluada y diagnosticada adecuadamente.

En el proyecto de la Asociación Americana de Psiquiatría para la nueva clasificación de los Trastornos Mentales (DSM-5), se ha propuesto la inclusión de una nueva categoría diagnóstica, denominada desregulación del estado del ánimo con disforia (TDD), para identificar a aquellos niños que presentan un estado de ánimo negativo y fuertes cambios de temperamento y que hasta la fecha eran diagnosticados como un trastorno bipolar (APA, 2010).

De acuerdo con los autores, “ninguna de las categorías diagnósticas actuales del DSM ofrece un rigor apropiado dada la complejidad de los estados de ánimo de estos niños y sus comportamientos”, y reconocen que “la etiqueta trastorno bipolar servía para definir a aquellos niños que no encajaban en ningún otro diagnóstico” (APA, 2010). Tabla 1

Suponen, que “la nueva etiqueta del TDD ayudará a los investigadores que estudian la etiología y el tratamiento, pero no disminuirá el tratamiento psicofarmacológico” y añaden que “si se aplica de forma masiva y se relaciona con cualquier tipo de rabietta, en realidad se incrementará el uso de medicamentos”, dado que los niños diagnosticados como TDD probablemente recibirán

Tabla 1

Trastorno de desregulación del temperamento con disforia (APA, DSM 5, 2010)

- A. La enfermedad se caracteriza por recurrentes y graves explosiones del temperamento en respuesta a factores estresantes comunes.
1. Las rabietas se manifiestan verbalmente y/o en el comportamiento, como por ejemplo en forma de rabia verbal, o de agresión física hacia las personas o los bienes.
 2. La reacción es desproporcionada en intensidad o duración con la situación o provocación.
 3. Las respuestas son incompatibles con el nivel de desarrollo psicosocial.
- B. Frecuencia: Las rabietas ocurren, en promedio, tres o más veces por semana.
- C. Del estado de ánimo entre rabietas:
1. Casi todos los días, el estado de ánimo entre rabietas es persistentemente negativo (irritable, enojado y/o triste).
 2. El estado de ánimo negativo es observable por los demás (padres, maestros, compañeros).
- D. Duración: Los Criterios C y A han estado presentes durante al menos 12 meses. Durante todo ese tiempo, la persona no ha estado sin los síntomas de la A y C.
- E. Las explosiones temperamentales y/o estado de ánimo negativo están presentes en al menos dos opciones (en casa, en la escuela, o con los compañeros) y deben ser severas al menos en un escenario.
- F. La edad cronológica es por lo menos 6 años (o nivel de desarrollo equivalente).
- G. El inicio es antes de los 10 años.
- H. En el año anterior, nunca ha habido un período distinto de más de un día durante el cual el estado de ánimo anormalmente elevado o expansivo estuvo presente la mayor parte del día para la mayoría de días, y el estado de ánimo anormalmente elevado o expansivo fue acompañado por la aparición, o empeoramiento, de tres de los criterios "B" de manía (es decir, grandiosidad o autoestima inflada, menor necesidad de sueño, presión del habla, fuga de ideas, distractibilidad, aumento de la actividad dirigida a la meta, o implicación excesiva en actividades con un alto potencial para producir consecuencias graves).
- El estado de ánimo anormalmente elevado debe diferenciarse de la elevación del humor de desarrollo adecuados, como ocurre en el contexto de un evento altamente positivo o su anticipación.
- I. Las conductas no ocurren exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico o del estado de ánimo (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar) y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno por estrés post-traumático, trastorno de ansiedad de separación).

Nota: Este diagnóstico puede coexistir con el trastorno negativista desafiante, el TDAH, otros trastorno de conducta y trastornos por consumo de sustancias.

Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una droga de abuso, o una enfermedad médica o neurológica.

los mismos medicamentos que actualmente se prescriben a los niños con trastorno bipolar (CAREY 2010).

SEMIOLÓGÍA DE LA BIPOLARIDAD ADOLESCENTE

El trastorno bipolar (TB) describe un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de uno o más episodios con niveles anormalmente elevados de energía, de las funciones cognoscitivas y del estado de ánimo. Clínicamente se manifiesta en estados de manía o de hipomanía junto con episodios concomitantes o alternantes de depresión, de tal manera que el afectado suele oscilar entre la alegría y la tristeza de una manera mucho más marcada que las personas que no padecen esta patología (BROWN 2006).

Manía

La descripción de un joven paciente que sufre este trastorno permite obtener una idea aproximada de lo que sucede durante esta fase:

“Las ideas rápidas se convierten en demasiado rápidas y hay demasiadas... ...la confusión reemplaza con rapidez a la claridad...el pensamiento se bloquea...la memoria se desvanece...el humor desbordante deja de ser divertido... Tus amigos comienzan a asustarse...todo se vuelve en tu contra...te sientes irritable, enfadado, asustado, incontrolable y atrapado.”

Los niños y adolescentes que sufren un episodio maníaco frecuentemente suelen sentirse muy felices o hacer tonterías de una manera inusual, presentan episodios súbitos de ira y mal genio, hablan muy rápido sobre temas diversos y, a veces, disímiles; tienen problemas para dormir por no sentirse cansados y dificultades para concentrarse, hablan y piensan más a menudo en el sexo, tienen comportamientos riesgosos o peligrosos y piensan, con frecuencia, en la muerte o en el suicidio.

Hipomanía

El siguiente testimonio ilustra las diferencias en la realidad percibida por el propio joven con respecto al episodio maniaco típico anteriormente expuesto:

“Al principio, cuando me siento bien, es tremendo... las ideas se suceden con velocidad... toda la timidez desaparece, las palabras y los gestos adecuados de repente aparecen... la gente y las cosas poco interesantes se convierten en fascinantes... La sensualidad es incontrolable, el deseo por seducir y ser seducido es irresistible... Tu mente se inunda con increíbles sentimientos de confianza, poder, bienestar, omnipotencia, euforia...te sientes con capacidad para hacer cualquier cosa... pero... de algún modo... todo esto comienza a cambiar.”

Depresión

El siguiente testimonio sobre el estado de ánimo característico de esta fase ayuda a tener una imagen más ajustada del proceso por el que atraviesa el paciente:

“Me siento completamente incapaz de hacer cualquier cosa bien... parece como si mi mente se hubiera ralentizado y sobrecargado hasta unos extremos que la hacen prácticamente inútil... me siento inútil...me siento atrapado por la desesperación y el pesimismo... los demás me dicen “Es sólo algo temporal, pasará y te pondrás bien!”...pero desde luego no tienen ni idea de cómo me siento en realidad... ni siquiera puedo moverme, sentir o pensar y no hay nada que me importe.”

Los niños y adolescentes que sufren un episodio depresivo con frecuencia pueden sentirse muy tristes, quejarse de dolores (de estómago, de cabeza, etc), dormir muy poco o demasiado, sentirse culpables e inútiles, comer muy poco o demasiado y tener muy poca energía y falta de interés en las actividades divertidas y piensan en la muerte o en el suicidio.

EL ACTO SUICIDA

El suicidio puede ser el resultado de haberlo pensado en forma prolongada, con premeditación y reflexivamente (plan suicida) o de una reacción rápida e impulsiva, como un “corto-circuito”, en un agudo marco emocional, por ejemplo, un episodio bipolar II. En este caso, el acto suicida se realiza sin poder sopesarlo serenamente, y en un momento de disminución del grado de la conciencia, frecuentemente inducida o facilitada por acción del alcohol o las drogas (BASILE 2010).

Las ideas suicidas son tan comunes en los trastornos del ánimo que se consideran un síntoma de la enfermedad.

El 80% de los suicidios son llevados a cabo por personas con una enfermedad depresiva, se trate de un trastorno bipolar, una depresión clínica o una depresión comórbida con otra enfermedad psiquiátrica (VALTONEN *et al.* 2005).

Las mujeres intentan suicidarse 3-4 veces más que los hombres, pero los hombres completan el suicidio más frecuentemente, probablemente porque eligen métodos más letales.

TRASTORNO BIPOLAR Y SUICIDIALIDAD

Los Trastornos Bipolares I y II se asocian con una alta morbilidad y mortalidad (MARANGUEL *et al.* 2006).

TONDO *et al.* (2003) mencionan una tasa de 0.4% por año en el hombre y la mujer, siendo 20 veces mayor con respecto a la población general. Sin embargo, esta tasa de mortalidad es a menudo subestimada e ignorada, tendencia que puede ser parcialmente atribuible a la creencia ampliamente difundida de que el suicidio es un acto que depende totalmente de la propia voluntad (GOODWIN y JAMISON 2007).

Los suicidios en los pacientes con TB, suelen producirse, en las fases de depresión y en fases de disforia agitada, especialmente después de cuadros recurrentes de depresiones severas (NOVICK *et al.* 2010).

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con TB intentan suicidarse, siendo la cifra de intentos de suicidio 30 veces superior a la registrada entre la población general.

Estudios recientes en pacientes con TB, seguidos durante dos años, indican la ocurrencia de, al menos, un episodio de intento de suicidio en un porcentaje que oscila entre el 25 y el 50% de los casos, siendo el riesgo mayor en los estadios iniciales del trastorno (MARANGELL *et al.*, 2006). Además, los pacientes bipolares que han hecho un intento de suicidio son cuatro veces más propensos a realizar un nuevo intento y a consumir el suicidio.

Los actos suicidas aparecen temprano en el curso de la enfermedad y están asociados con las fases depresivas severas.

POST (2005) señala que el 34% de los pacientes bipolares tienen historia de intentos de suicidio. En la mayor parte de los estudios epidemiológicos, los pacientes graves (que tienen más conductas parasuicidas) muestran mayor frecuencia de historia familiar y personal de abuso de drogas, antecedentes de estresores traumáticos tempranos y actuales, mayor número de hospitalizaciones por depresión, episodios de manía severa y mayor comorbilidad en los ejes I, II y III.

La comorbilidad de TB y abuso y dependencia al alcohol y drogas, especialmente marihuana y cocaína, conlleva mayor riesgo en mujeres pero mayor severidad en hombres. Algunos autores consideran que este fenómeno podría corresponder a un intento del individuo para automedicarse en ambas fases aprovechando los efectos sedativos y desinhibitorios del alcohol y de algunas sustancias psicoactivas, que poseen un efecto antidepresivo. Pero para otros investigadores, como AKISKAL (2003), el abuso de alcohol

y de sustancias psicoactivas a menudo enmascara la bipolaridad y añaden, si cabe, mayor complejidad al problema.

La comorbilidad con trastornos de ansiedad parece no influir en la severidad del trastorno bipolar, pero se asocia con una peor respuesta al tratamiento.

Sin lugar a dudas, la conducta suicida es más frecuente y letal en la depresión bipolar comparada con la unipolar, por lo que es imprescindible realizar un diagnóstico clínico temprano para evaluar y modificar el riesgo suicida (GOODWIN y JAMISON 2007).

En los jóvenes bipolares los cambios de estado de ánimo pueden ser bruscos e inesperados y, en cualquier caso, peligrosos. En cuestión de instantes se puede pasar del estado eufórico al depresivo, con una fuerte inclinación al suicidio.

Se debe señalar, que el trastorno bipolar, a menudo está enmascarado por otros trastornos psiquiátricos comórbidos, como los trastornos de conducta, el trastorno de hiperactividad, el abuso de alcohol, drogas y otras sustancias, por síntomas psicóticos, rasgos obsesivos, ataques de pánico, personalidad borderline o trastorno por estrés postraumático. Son condiciones que añaden dificultad en el diagnóstico diferencial y en el diseño de las estrategias de intervención adecuadas a cada caso (BASILE 2010).

RIESGO SUICIDA Y TB-II

Pocos estudios han investigado el predominio y los factores de riesgo suicida en muestras representativas de pacientes con trastorno bipolar I y II, a pesar que en el curso de la vida, hasta un 80% de pacientes con trastorno bipolar muestran ideas suicidas o tentativas de suicidio, siendo, al parecer, más frecuente en pacientes con TB-II que en los pacientes bipolares tipo I. Además, los pacientes bipolares tipo II utilizan métodos más letales y violentos (NOVICK *et al.* 2010).

El comportamiento suicida en los pacientes con TB-II es más frecuente en los períodos iniciales del trastorno y durante las fases depresivas y mixtas, en el período de recuperación clínica y en el período posterior a ser dado de alta después de la hospitalización.

Se han identificado como factores que frecuentemente predisponen al suicidio en los pacientes con TB-II:

- Historia familiar de suicidio.
- Abuso de alcohol y sustancias psicoactivas.
- No adherencia al tratamiento farmacológico.

Algunos rasgos de comportamiento de los individuos con TB-II como el sedentarismo, los malos hábitos alimenticios, el tabaquismo, el alcoholismo y el abuso de sustancias contribuyen a empeorar el curso de entidades que son frecuentes en estos pacientes como la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes, la fatiga crónica, entidades que por su cronicidad contribuyen a disminuir la calidad de vida y a incrementar el riesgo suicida (McINTYRE *et al.*, 2007).

Sin lugar a dudas, el factor predictor de riesgo suicida con mayor carga es la medicación inadecuada por falta de adherencia al tratamiento.

SIGNOS DE ALERTA O AMENAZA DE SUICIDIO

Los adolescentes con trastorno bipolar II pueden presentar un riesgo mayor de suicidio que adolescentes con otros trastornos psiquiátricos.

Es preciso tener en cuenta el riesgo de suicida en jóvenes que:

- Expresan sentimientos de inutilidad, de desesperanza sobre el futuro y de impotencia para cambiar la situación actual.

- Presentan alucinaciones auditivas de comando (oyen voces que les ordenan matarse).
- Desatienden su aspecto, su cuidado y su bienestar personal.
- Presentan abuso de alcohol o drogas.
- Han tenido una pérdida reciente: muerte de un pariente cercano o de un amigo, ruptura afectiva, pérdida del trabajo, de dinero, de estatus, de auto-estima o salud.
- Expresan el deseo de matarse, tengan o no acceso a los medios (cuchillos, pistolas, veneno, píldoras), teniendo en cuenta que mientras más específico sea el plan suicida, mayor es el riesgo.
- Realizan gestos de despedida: hacer un testamento, regalar sus posesiones favoritas.
- Exhiben repentinos cambios de humor.
- Expresan sensación de indestructibilidad en un estado maniaco o delirante.
- Tienen historia previa de intentos de suicidio, lo cual aumenta el riesgo suicida.
- Tienen antecedentes de conductas de autoagresión, que en algunos casos constituye una súplica por ayuda que debe ser atendida y respondida.
- En los episodios maníacos e hipomaníacos son factores de riesgo: la euforia, la impulsividad, la imprudencia, la irascibilidad, la falta de necesidad de dormir y la falta de discernimiento y criterio (*insight*).

ABORDAJE DEL ADOLESCENTE SUICIDA

Al abocar la conducta suicida en los adolescentes, sean bipolares o no, es preciso tener en cuenta dos fenómenos clínicos, que interfieren con un buen resultado terapéutico: la etapa previa o síndrome presuicida y la etapa que sigue al intento, o de autocuración.

La etapa previa o “*Síndrome presuicida*”

Durante la etapa previa al acto suicida se observan los siguientes elementos:

- a) La opresión o impresión de estar cercado; sensación que abarca tanto las relaciones humanas, como los valores que dan sentido a la vida.
- b) Inhibición de la agresividad, un sentimiento de rabia impotente que se vuelve contra sí mismo, y
- c) Fantasías o fantasmas suicidas que llevan a cabo una auténtica autointoxicación ideativa acompañada por una regresión imaginaria, que provoca el hábito y el auto condicionamiento de llevar a cabo la escena suicida fantaseada.

La etapa posterior o “*Síndrome de la pseudocuración*”

Durante los primeros días, a veces incluso durante las primeras horas, después de un intento de suicidio, se percibe un relajamiento de las tensiones interiores que incluye tanto la disminución del sentimiento de rabia interna del adolescente como un descenso de las tensiones intrafamiliares.

Este relajamiento momentáneo, que podría compararse con un efecto de catarsis, dificulta la toma de conciencia y la evaluación del intento suicida.

El adolescente critica su gesto y trivializa las dificultades que le han conducido a este extremo y que parecen haber desaparecido como por arte de magia.

La familia más próxima, en especial los padres, se encuentran al lado del adolescente, por lo que los conflictos quedan totalmente olvidados por el momento.

El adolescente, aliviado por haber sobrevivido y sentirse objeto de numerosas atenciones por parte del entorno, tiende a rechazar toda ayuda propuesta, juzgándola innecesaria; en tanto que los padres, presos de sentimientos contradictorios en los que se entremezclan tristeza, culpabilidad, preocupación y hostilidad, suelen mostrar su acuerdo con el adolescente en este respecto.

Se observa una relativa relajación sintomática: el adolescente parece más tranquilo, más optimista y muestra una importante tendencia a negar la existencia de cualquier malestar psíquico. Los padres se movilizan y conceden ahora al adolescente lo que le habían negado antes.

El acercamiento a los padres, que ofrece una seguridad momentánea, le resultará pronto difícil de soportar, dado que el gesto llevado a cabo demuestra precisamente la dificultad que el adolescente tiene para desligarse, sobre todo si no se ha producido ningún cambio en las interacciones familiares.

Desafortunadamente, este beneficio inmediato puede provocar una agudización del comportamiento suicida y favorecer un nuevo intento de autoeliminación.

Abordaje del joven con signos de alarma

Es imprescindible hablar con el joven sobre el suicidio. El no hacerlo, por el temor de desencadenar la conducta suicida es contraproducente y no evitará el desenlace fatal.

Es urgente confrontar las ideas de suicidio en los adolescentes que muestran:

- Deterioro en las relaciones interpersonales.
- Funcionamiento alterado o ausentismo en el trabajo, el colegio o la universidad por disminución de la capacidad de pensar bien o de concentrarse.

- Pérdida del apetito.

Con los padres se debe discutir la gravedad del riesgo suicida y no esperar que las tensiones lleguen a grandes extremos.

Aun cuando los familiares intuyen la gravedad de la situación, con frecuencia los padres muestran desacuerdo entre sí, sobre cómo manejar los problemas del niño o del adolescente y la estabilidad del matrimonio puede entrar en crisis, lo cual puede ser un nuevo factor de riesgo, que debe ser tenido en cuenta.

Con síntomas depresivos en casa, las familias comienzan a sentir que una nube gris lo cubre todo, disminuyen las actividades familiares pero afloran sentimientos de culpabilidad y resentimientos que pueden hacer aún más difícil la convivencia.

En ocasiones, resulta útil, buscar la colaboración del médico familiar, que conoce mejor la dinámica de la familia.

PSICOEDUCACIÓN

Sin lugar a dudas, las técnicas de psicoeducación han resultado útiles para mantener estable a los pacientes bipolares, mejorar su calidad de vida y disminuir el riesgo suicida.

Como lo recomiendan COLOM y VIETA (2004) estas estrategias solo deben iniciarse una vez se ha estabilizado clínicamente al paciente.

Psicoeducación para los padres

Los padres deben ser entrenados en detectar los signos y síntomas de una recaída clínica y las señales de alarma del comportamiento suicida y estimularlos a consultar y actuar de inmediato.

Cuidar a un niño o adolescente que sufre un trastorno bipolar resulta estresante para sus padres. Lidar con los cambios de estado de ánimo, la irascibilidad y las actividades peligrosas, representa un desafío para cualquier padre.

A veces el estrés puede perjudicar sus relaciones con otras personas y es posible que deban faltar al trabajo o emplear su tiempo libre en la recuperación de su hijo bipolar.

Por estas razones, los padres deben participar en terapias de familia, en técnicas de afrontamiento del estrés o en grupos de autoayuda. El mensaje sería “Si está cuidando a un niño que sufre del trastorno bipolar, cuídese usted también. Si mantiene bajo su nivel de estrés, podrá desempeñarse mejor. Así puede ayudar mejor a que su hijo se recupere”.

Psicoeducación para los adolescentes

Tanto el adolescente bipolar, como su grupo de iguales, como todos los adolescentes, deberían ser entrenados para detectar las señales de alarma que predicen un comportamiento suicida o un episodio afectivo bipolar:

- Cambio repentino de tristeza a una aparente felicidad.
- Hablar o pensar permanentemente sobre la muerte.
- Tristeza profunda, problemas para dormir y comer que empeoran cada vez más.
- Pérdida de interés en las actividades diarias.
- Hacer comentarios como “sentirse solos, inútiles o que no sirven para nada, ordenan minuciosamente las cosas, cambiar de parecer a cada momento.
- Expresar frases como “todo sería mejor si yo no estuviera aquí”, que con frecuencia encubren un deseo de suicidio.

- Sentir preocupación por las personas que aman aunque no comparten sus sentimientos abiertamente.

Para los adolescentes el lema es: “Si conoces a alguien con los siguientes síntomas... Ayúdalo inmediatamente”

REFERENCIAS

- Akiskal HS. Validating “hard” and “soft” phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):1-5.
- American Psychiatric Association (APA). *DSM 5 Development. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence*. (<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/InfancyChildhoodAdolescence.aspx>)
- Basile H. *Prevención Psicosocial del Suicidio Adolescente*. Biblioteca Virtual de Psicopatología. Buenos Aires Argentina. 2010.
- Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*. 2007 July 15;62(2):107-14.
- Brown E. *Trastorno Bipolar*. 2006 Elsevier, España. ISBN 8445816489.
- Carey B. *Bipolar illness soars as a diagnosis for the young*. *The New York Times Published*. September 4, 2007.
- Carey B. *The New York Times*. Publicado en *La Nación de Buenos Aires* el 20 de febrero de 2010.
- Colom F, Vieta E. *Manual de psicoeducación para el trastorno bipolar*. Barcelona Ars Médica, 2004.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Second Edition. Oxford University Press 2007, p. 227
- Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, Wisniewski SR, Allen MH, Miklowitz DJ, Oquendo MA, et al. *Bipolar Disord* 2006 Oct;8(5 Pt 2):566-75.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Beber JL, Woldeyohannes HO, Law CW, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):406-16.
- Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2010 Feb;12(1):1-9

- Post RM. The Impact of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl5): 5-10
- Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17(7):491-511.
- Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005 Dic;66(11):1456-62.

Trastorno bipolar II y epilepsia

Fernando Ivanovic-Zuvic R., MD

INTRODUCCIÓN

Las relaciones entre los trastornos bipolares y la epilepsia constituyen un campo de estudio que ha adquirido interés recientemente y relevancia en la literatura médica sobre ambas entidades. Históricamente el abordaje clínico de cada una de ellas ha permanecido dicotomizado, ya que son objeto de atención de dos especialidades distintas de la medicina, dado que los trastornos bipolares son materia de la psiquiatría, mientras la epilepsia ha permanecido bajo la praxis de la neurología.

Esta situación evidencia las diversas formas de acercamiento a los fenómenos mentales que en el día de hoy recogen el resultado de apreciaciones que desde siglos atrás han establecido una separación entre la mente y el cerebro; entre la mente y el cuerpo o entre lo psíquico y lo somático. De este modo, el neurólogo ha abordado las manifestaciones de la enfermedad epiléptica desde una perspectiva somática, mientras la psiquiatría estudia los trastornos bipolares entendidos como una enfermedad “de la mente”.

Sin embargo, esta separación artificial queda en entredicho al entender los fenómenos mentales como producto de un sustrato somático, cerebral o corporal, tal como lo intenta establecer la denominada “psiquiatría biológica”, cuyo paradigma se aproxima al método científico experimental.

Un esfuerzo para superar esta dicotomía ha sido el llevado a cabo por algunos centros académicos al unificar estas praxis a través de la neuropsiquiatría, disciplina que estudia las manifestaciones morbosas tanto desde la perspectiva “cerebral” como de la “mental”, intentando soslayar esta dificultad.

La epilepsia que en un principio fue objeto de estudio de la psiquiatría, paulatinamente ingresó al campo de estudio de la neurología debido a la identificación de los factores cerebrales comprometidos en su etiología, aun cuando sus manifestaciones mentales siguen siendo de interés para la psiquiatría. Por otro lado, los trastornos bipolares, han permanecido en el ámbito de la psiquiatría, a pesar del reconocimiento de los factores biológicos que los acompañan.

EPILEPSIA Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Uno de los temas de mayor interés en el estudio de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la epilepsia lo constituyen los trastornos del ánimo asociados, debido a que numerosos estudios señalan su alta prevalencia.

HIPÓCRATES (460-377 a.C.) ya hacía referencia a las vinculaciones entre la enfermedad sagrada, como era denominada la epilepsia en aquella época, con los trastornos que denominó “melancólicos”, señalando que: «los melancólicos frecuentemente llegan a ser epilépticos y los epilépticos se transforman en melancólicos. Estos dos estados determinarán la dirección preferente que tomará la enfermedad. Si el trastorno se manifiesta a través del cuerpo, se hablará de epilepsia, si se manifiesta en la inteligencia adquirirá la forma de una melancolía” (LEWIS 1934).

La frecuencia de las alteraciones anímicas varían desde un 19% (CURRIE *et al.* 1991) hasta un 75% según STANDAGE y FENTON (1975). POND en Inglaterra proporciona cifras de un 29% en sus muestras, EDEH y TOONE, 22% y BETTS 31% para los trastornos depresivos (ROBERTSON y TRIMBLE 1983). ETTINGER *et al.* (2004) señalan cifras de 37% en sujetos provenientes de consultas ambulatorias y un 50% en centros de atención terciaria (ETTINGER *et al.* 1998). Porcentajes de síntomas depresivos entre un 40-60% de individuos con epilepsia son mencionados por otros autores (GRABOWSKA-GRZYB *et al.* 2006). Diversos investigadores han observado que los puntajes de la escala para depresión del Minnessota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) están aumentados en los pacientes con epilepsia con respecto a la población general (MEIER y FRENCH 1965; KLOVE y DOEHRING 1968; MATHEWS y KLOVE 1968).

GUNN al estudiar prisioneros de guerra con epilepsia, encontró que la mayoría presentaba síntomas depresivos (GUNN 1969; GUNN 1971; GUNN 1974a; GUNN 1974b). BETTS (1981) hace referencias a depresiones mayores y también a episodios de euforia. De acuerdo con estos autores la depresión sería el motivo de consulta más frecuente en los epilépticos. (GUNN 1969; BETTS 1981)

Otros investigadores niegan la existencia de una relación estrecha entre depresión y epilepsia. De ANGELIS y VIZIOLI (1983) utilizando el test de Zung no encontraron mayores tasas de cuadros depresivos en epilépticos con crisis generalizadas ni en aquellos con crisis del lóbulo temporal, al ser comparados con grupos conformados por pacientes con enfermedades crónicas no neurológicas. Estos resultados explicarían que la tendencia a la depresión observada en el epiléptico es el resultado de una afección crónica, independiente de cuál sea la causa del trastorno convulsivo (De ANGELIS y VIZIOLI 1983). Varios investigadores consideran que las depresiones asociadas a la epilepsia son escasas (LANDOLDT 1955; JANZ 1975; BRUENS 1971; WOLF y TRIMBLE 1985) pero otros autores señalan que la depresión se observa con mayor frecuencia en pacientes epilépticos que en otras condiciones

médicas (STANDAGE y FENTON 1975; KOGEOGEOS *et al.* 1982, ALTSHULER *et al.* 1990; MENDEZ *et al.* 1993).

Con respecto a los antecedentes familiares, ROBERTSON *et al.* (1994) encontraron varios casos de depresión en familiares de epilépticos, pero otros investigadores enfatizan la escasa frecuencia de estos antecedentes, especialmente en los prolijos estudios efectuados por SLATER y colaboradores (1965), MENDEZ y colaboradores (1986) e INDACO y colaboradores (1992). Estos resultados apoyan la existencia de una vinculación entre la enfermedad epiléptica y las depresiones, a diferencia de lo que acontece con los cuadros monopolares depresivos o bipolares primarios (INDACO *et al.* 1992; MENDEZ *et al.* 1986).

Con respecto a los factores relacionados con la epilepsia misma, no se ha encontrado relación entre la depresión y la edad de comienzo de las crisis (STANDAGE y FENTON 1975; MENDEZ *et al.* 1986; HERMANN y WYLER 1989; MENDEZ *et al.* 1993) o la duración de la epilepsia (STANDAGE y FENTON 1975; INDACO *et al.* 1992, HERMANN y WYLER 1989).

Diversos estudios señalan que existe vinculación de los episodios depresivos con las crisis parciales. Para ROBERTSON y TRIMBLE (1983) las depresiones se asocian preferentemente a crisis parciales complejas, provenientes de los lóbulos temporales. DIKMEN *et al.* (1983) en el MMPI encontraron mayores porcentajes de depresividad en pacientes con crisis parciales complejas o generalizadas secundarias comparados con quienes presentaban crisis primarias generalizadas, en tanto que RODIN y SCHMALTZ (1984) al aplicar el inventario de personalidad Bear-Fedio observaron niveles mayores de depresividad en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal comparados con aquellos cuyas crisis se originaban en otras áreas cerebrales. Este vínculo ha sido reconocido por otros autores (GIBBS 1951; CURRIE *et al.* 1971; ROY 1979; MÉNDEZ *et al.* 1986; HERMANN y WYLER 1989; ALTSHULER *et al.* 1990; GUREJE 1991; MÉNDEZ *et al.* 1993; ROBERTSON *et al.* 1994). Sin embargo, TRIMBLE y PÉREZ (1980) no establecieron relación alguna

entre síntomas depresivos y el tipo de crisis, resultado que es similar al obtenido por otros autores (STEVENS 1966; STANDAGE y FENTON 1975; BROWN *et al.* 1986; ALVARADO *et al.* 1989).

Con respecto a la lateralización, FLOR-HENRY en varios estudios encuentra una asociación entre los cuadros afectivos y el hemisferio cerebral no dominante (FLOR-HENRY 1969, FLOR-HENRY 1972; FLOR-HENRY 1983), relación que no ha sido observada en otros estudios (RODIN y SCHMALTZ 1984; CURRIE *et al.* 1971; TRIMBLE y PÉREZ 1980; MANCHANDA *et al.* 1992). Se ha planteado que la hipomanía se relaciona con focos situados en el hemisferio derecho, mientras que depresiones se relacionan con focos de localización cerebral izquierda (ROBERTSON y TRIMBLE 1983; ROBERTSON *et al.* 1994; GUREJE 1991).

Cuando se han establecido vínculos entre depresión y crisis focales, los lóbulos cerebrales comprometidos son el frontal y el temporal. Se postula que los focos epileptógenos situados en el lóbulo frontal ocasionan déficit en la función serotoninérgica que, a su vez, predispone a la depresión. Se menciona también que los focos en el lóbulo temporal están estrechamente vinculados con el lóbulo frontal, lo que estaría de acuerdo con el compromiso frontal observado en depresiones de etiología no epiléptica (ALTSHULER *et al.* 1990).

En resumen, la literatura proporciona diversas cifras en cuanto a la frecuencia de las depresiones en la epilepsia, señalando que son más altas que en grupos controles y en general más frecuentes que en otras enfermedades. Aunque se ha mencionado que las depresiones se vinculan con epilepsias originadas en el hemisferio izquierdo, no existe una conclusión definitiva al respecto (LAMBERT *et al.* 1999).

Estas diferencias de apreciación sugieren una serie de interrogantes acerca de los criterios diagnósticos y las clasificaciones empleados actualmente. En cuanto al diagnóstico de epilepsia, éste ha sufrido restricciones importantes en relación

a las descripciones formuladas por los autores clásicos, debido al desarrollo de las técnicas electroencefalográficas. Por otro lado, el término depresión posee diversas connotaciones, desde una depresión reactiva o neurótica hasta depresiones endógenas, o las propuestas por el DSM IV. Una adecuada definición de estos términos es indispensable para aclarar la relación entre depresión y epilepsia.

Otro factor importante a tener en cuenta, es si se trata de la presencia de síntomas depresivos o de una enfermedad depresiva propiamente dicha. En esta última, no sólo se encuentran síntomas depresivos, sino que éstos se ordenan dentro de un contexto relacional, en entidades diferenciadas en cuanto a su etiología, curso y pronóstico, primando los criterios categoriales sobre los dimensionales. La aparición de síntomas depresivos no señala necesariamente la presencia de una enfermedad depresiva, por lo que las cifras suelen ser elevadas cuando se utilizan estas aproximaciones, particularmente al emplearse test psicométricos sin una contrastación con análisis clínicos exhaustivos.

A modo de ejemplo, se han descrito depresiones ictales epilépticas formando parte del aura epiléptico, o bien cuadros depresivos durante un status de ausencias o un status de crisis parciales complejas y cuadros depresivos de mayor duración semejantes a las depresiones endógenas.

Estas situaciones se acompañan de síntomas depresivos, que muestran diferencias sustanciales entre unos y otros. Lo mismo se puede decir con respecto a las distimias epilépticas, cortas en el tiempo, de evolución paroxística, las que deberían ser diferenciadas de otras depresiones como las auténticas depresiones endógenas con sus manifestaciones características que comprenden alteraciones de los ritmos vitales, del sueño y la vigilia, somatizaciones, personalidad premórbida, etc.

Los cuadros depresivos pueden vincularse temporalmente con diversas formas de la epilepsia, pero algunas publicaciones

mencionan que las depresiones anteceden a la epilepsia, favoreciendo la aparición de las crisis epilépticas (DOMINAN *et al.* 1963; HERSDORFFER *et al.* 2000).

En un estudio efectuado en Suecia se encontró que la depresión era siete veces más frecuente antes del inicio de la enfermedad epiléptica (FORSGREN y NYSTROM 1990). En otro estudio comparativo con 164227 pacientes, los pacientes con cuadros depresivos presentaron mayor probabilidad de ser epilépticos al ser comparados con los pacientes con artritis o diabetes y el riesgo de padecer epilepsia era 1.32 veces superior a los controles (NILSSON *et al.* 2003). Otra investigación que incorporó a 976 pacientes señala que los síntomas depresivos influyen sobre las crisis y viceversa (THAPAR *et al.* 2005), pero también se ha observado que la depresión es independiente de la severidad y control de las crisis convulsivas (ATTARIAN *et al.* 2003).

Estos hechos sugieren que entre la epilepsia y la depresión existe una relación bidireccional, por lo que experimentar un cuadro depresivo favorece la aparición de las crisis epilépticas y a su vez, los pacientes epilépticos poseen cifras elevadas de cuadros depresivos una vez iniciadas las crisis convulsivas. Se postula que existe un sustrato biológico común para ambas entidades, donde la presencia de una de ellas favorece la aparición de la otra (KANNER y RIVAS 1999; KANNER y PALAC 2000; KANNER 2003; JOBE 2003; KANNER 2004).

Las consecuencias sobre la calidad de vida son relevantes, de tal manera, que ésta es inferior en los individuos que padecen epilepsia y depresión. Las mujeres embarazadas con depresión poseen una peor calidad de vida (BEGHI *et al.* 2004), como también la depresión es el principal factor que afecta este parámetro en epilépticos luego de la cirugía del lóbulo temporal. Sin embargo, comparados con quienes presentan pseudocrisis, éstos últimos poseen una peor calidad de vida (SZAFLARSKI y SZAFLARSKI 2004). En consecuencia, los mayores riesgos sobre la calidad de vida en sujetos con epilepsia son las depresiones y la neurotoxicidad

provocada por los fármacos, factores que son más deletéreos que la frecuencia, la severidad y el tipo de crisis convulsiva (GILLIAM y KANNER 2002; GILLIAM *et al.* 2003).

Es interesante señalar que estos últimos factores pueden ser controlados por los terapeutas, ya sea mediante el tratamiento adecuado de los episodios anímicos o por el empleo correcto de los fármacos anticonvulsivantes, antidepresivos o de otra índole.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

KRAEPELIN describió los cambios emocionales en los epilépticos como bruscos, inesperados, sin que medien factores desencadenantes, de inicio rápido y sin alteración de la conciencia. Constituyen el preludio o aparecen después de una crisis epiléptica, pero con mayor frecuencia aparecen sin relación con las crisis. El paciente, dice KRAEPELIN, se torna irritable, molesto con los otros, se le observa triste, arisco, intranquilo, desesperado o aterrorizado y con intentos de suicidio. La conciencia está clara y aparecen síntomas autonómicos como transpiración, dilatación pupilar, temblor, taquicardia. Poseen una duración de uno a dos días y terminan bruscamente. Luego de estos episodios se sienten relajados, aliviados, avergonzados o con remordimientos si han obrado en forma equivocada. Si hacen uso de alcohol, aparecen conductas violentas durante estos episodios de dipsomanía y se asocian a delirios y alucinaciones. KRAEPELIN designó a estos estados como “disforias epilépticas”, una forma de alteración dentro del círculo de la “epilepsia psíquica” (KRAEPELIN 1980; GILLIAM y KANNER 2002).

BLUMER ha denominado *trastorno disfórico interictal* a los episodios de duración breve o más prolongada que surgen ya sea cercanos a las crisis epilépticas o lo que es más frecuente, en los períodos interictales (BLUMER 2000; BLUMER 2004). Señala que estos episodios son diferentes a los cuadros depresivos tradicionales, bipolares o trastornos ansiosos. Sus características clínicas consisten en marcada irritabilidad, cambios depresivos del ánimo,

sintomatología somatomorfa (anergia, insomnio y dolores atípicos), ansiedad, temores que pueden aparecer ya sea aislados o bien anteceder a una psicosis lúcida, en donde los síntomas disfóricos se acompañan de sintomatología psicótica. Estos episodios ceden con el uso de medicación antidepresiva asociada al régimen de anticonvulsivantes utilizado para el tratamiento de las crisis epilépticas.

Esta descripción muestra cercanía con la de KRAEPELIN y proporciona argumentos favorables para establecer una semiología propia del trastorno, en contraposición a otras alteraciones anímicas, especialmente con los trastornos primarios del ánimo, aun cuando no sean totalmente propias y específicas de los individuos con epilepsia. La naturaleza inespecífica del trastorno disfórico es mencionado en otros estudios al comparar pacientes con epilepsia con portadores de cuadros de migraña (MULA *et al.* 2007).

CLASIFICACIÓN DE LOS CUADROS DEPRESIVOS Y EPILEPSIA

La clasificación incluye una amplia variedad de cuadros depresivos e intenta relacionarlos con las crisis epilépticas y distinguir los episodios depresivos asociados con las dificultades que enfrenta el paciente en su interacción con el medio social. Tabla 1

Depresiones ictales

Los síntomas depresivos forman parte de auténticas crisis epilépticas, ya sea en la forma de auras o bien constituyendo crisis parciales complejas. Los estados depresivos ictales, incluyendo los auras previas a la generalización de la crisis, son intensamente displacenteros para el paciente, quien los vivencia como un cambio brusco en su estado anímico de corta duración (segundos a minutos) del cual se recupera rápidamente y puede estar asociado con alteración de la conciencia.

Durante el episodio el paciente solicita ayuda para ser liberado de estas penosas y desagradables experiencias y una vez que ceden, reconoce la anormalidad de los síntomas. Junto a las ideas depresivas pueden aparecer algunas alucinaciones visuales u olfatorias. El ánimo depresivo puede continuar después de cesar el episodio ictal.

Tabla 1
Clasificación de las depresiones en la epilepsia

1. Depresión ictal
 - Aura
 - Crisis parcial
2. Depresión peri-ictal
 - Pre-ictal
 - Post-ictal
3. Depresión interictal
 - Reactivas
 - Distimias breves
 - Distimias prolongadas
4. Depresiones que forman parte de una psicosis
 - Psicosis con alteración de la conciencia
 - Psicosis con lucidez de la conciencia

Depresiones peri-ictales

Desde la antigüedad se ha observado que los epilépticos mostraban inquietud, irritabilidad, volubilidad emocional y diversos síntomas depresivos previos a las crisis. Estos estados duran horas o días, la mayoría entre un día o dos, y terminan en forma abrupta con la aparición de las crisis. Algunos autores mencionan un «nuevo despertar» luego de ellas, en el cual el enfermo experimenta un alivio e incluso un estado de bienestar psíquico y físico.

Las depresiones postictales son cuadros depresivos de corta duración que surgen una vez ha cedido la alteración de conciencia.

Los pacientes experimentan ideas pesimistas que desaparecen espontáneamente luego de algunas horas, que se acompañan de irritabilidad y cambios bruscos del humor.

Depresiones interictales

Este grupo presenta varias manifestaciones clínicas:

- *Cuadros reactivos o ambientales.* Se trata de depresiones que surgen como consecuencia de factores ambientales que inciden en el epiléptico.

Los problemas sociales y familiares que lo rodean (dificultades de pareja, familiares, laborales, estigmatización social, discriminación, temor a la aparición de las crisis, etc) son motivo frecuente de aparición de cuadros depresivos y se suman a la carga emocional que implica padecer la enfermedad epiléptica.

- *Distimias breves.* Corresponden a los cuadros clínicos descritos por KRAEPELIN, en las cuales sin mediar estímulos externos, el individuo experimenta un profundo estado de desasosiego, con vivencias nihilistas, ideas de culpa y autocastigo, tristeza y angustia que pueden llevar a un intento de suicidio.

El cuadro es brusco, como también lo es su término, dejando al paciente aliviado, pero preocupado por la aparición de los síntomas. Existe plena conciencia de este estado y se trata de evitarlo. No se han detectado evidencias de descargas en el EEG, que permanece normal durante los estados displacenteros.

- *Distimias prolongadas.* Son estados que duran días a semanas, incluso meses y requieren, a menudo, hospitalizaciones, debido a su complejo tratamiento y al alto riesgo de conductas suicidas.

En la práctica clínica es infrecuente encontrar episodios de auténticas depresiones endógenas en epilépticos. Este grupo de

cuadros depresivos posee características semiológicas diferentes a las depresiones endógenas y la mayoría de ellos guardan relación directa con las crisis epilépticas. Sus síntomas y evolución dependen de las crisis, en las cuales el EEG se normaliza durante el cuadro depresivo y su trazado y se restablece una vez que se reinstauran las crisis epilépticas clínicas. Estas características concuerdan con las observaciones efectuadas por los autores clásicos quienes señalan la alternancia de los episodios de depresión y epilepsia (IVANOVIC-ZUVIC 2005; IVANOVIC-ZUVIC 2006; IVANOVIC-ZUVIC 2008).

Los elementos clínicos diferenciales entre la depresión endógena y los estados depresivos observados en la epilepsia se incluyen en la tabla 2.

Depresiones que forman parte de una psicosis

Las psicosis epilépticas confusas, incluyendo los estados deliriosos y crepusculares, pueden adquirir una tonalidad depresiva con ideas de culpa, desamparo, pesimismo, desesperanza y tristeza, que se suman al síndrome de alteración de la conciencia que caracteriza a estos estados.

Los cuadros afectivos que forman parte de un cuadro psicótico lúcido y episódico son menos frecuentes que los episodios paranoides o con temática delirante de tipo religioso.

Tabla 2
Diferencias clínicas entre la depresión endógena y la depresión en la epilepsia (IVANOVIC-ZUVIC 2004)

Característica clínica	Depresión endógena	Depresión en la epilepsia
Patrón estacional	Presente	Ausente
Antecedentes hereditarios	Presentes	Ausentes
Ritmo diario	Mejoría vespertina	Fluctuación de los síntomas
Estabilidad de los síntomas	Permanentes, estables	Intermitentes y variables
Egodistonia de los síntomas	Menor	Mayor
Emociones	Tristeza vital	Pena, llanto, desinterés, apatía
Ideas de culpa, ruina	Frecuentes	Poco frecuentes
Inhibición motora	Mayor y permanente	Menor y fluctuante
Ansiedad	Presente	Niveles altos
Somatización	Frecuente variables	Molestias somáticas
Reactividad al ambiente	Poca importancia de factores ambientales	Alta reactividad al ambiente
Patrón de sueño	Constantes	Variables
Irritabilidad e impulsividad	Baja	Alta
Personalidad y temperamento	Tipus melancolicus	Personalidad epileptoide
Compromiso de la conciencia Crisis epilépticas	No	Durante las crisis convulsivas Ausentes Alternancia o disminución de las crisis
Calidad de vida	Comprometida	Muy comprometida

EPILEPSIA Y MANÍAS

El tema ha cobrado cada vez mayor importancia no solo en la psicopatología del epiléptico, sino que en la comprensión de los trastornos del ánimo en general. Es un hecho que numerosos cuadros que han sido catalogados como depresiones mayores en sujetos no epilépticos, corresponden más bien a cuadros bipolares

en los que no se han identificado los episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos. Habitualmente resulta difícil detectar la presencia o el antecedente de hipomanías, dado que por sus características clínicas pueden pasar desapercibidas tanto para el clínico, como para el paciente y sus familiares debido a su menor repercusión funcional, si se compara con las manías (AKISKAL y MALLYA 1987; AKISKAL *et al.* 1995; HANTOUCHE *et al.* 1998; ANGST 1982; MAJ *et al.* 2002). El DSM IV ha incorporado la categoría de trastorno bipolar tipo II (TB-II), en la que además de los episodios depresivos se intercalan hipomanías diferenciándolo del trastorno bipolar tipo I (TB-I) caracterizado por la presencia de fases de manía y depresión (GOODWIN y JAMISON 1990).

Los estudios de ANGST (1982) en Suiza muestran que la polaridad del cuadro clínico varía a lo largo de los años y que los sujetos que inicialmente son diagnosticados como depresivos unipolares en sus primeras hospitalizaciones, años más tarde son considerados como bipolares al poder detectar la presencia de cuadros de manía e hipomanía, con lo cual disminuye la frecuencia del diagnóstico de depresión unipolar y aumenta la del trastorno bipolar. En el seguimiento durante 20 años a individuos con depresión se encontró que el cambio de depresión a bipolaridad tipo I ocurría con una frecuencia de 1% anual y a bipolaridad tipo II con un 0.5% anual (ANGST 1982). Otros estudios han avalado estas observaciones (ANGST 1982; AKISKAL *et al.* 1995a; AKISKAL *et al.* 1995b; ANGST 1998; ANGST 2001; MAJ *et al.* 2002; Angst *et al.* 2003a; ANGST *et al.* 2003b; ANGST *et al.* 2005; ANGST y CASSANO 2005).

En el estudio de Zurich (ANGST 1982) se observó un aumento hasta el doble en la frecuencia de la bipolaridad cuando se amplió el diagnóstico de bipolaridad tipo II al disminuir el tiempo de duración del episodio hipomaníaco, estableciéndose una relación de 1:1 entre bipolares y depresiones mayores (DM).

Otros investigadores han llegado a conclusiones similares. El estudio EPIDEP, efectuado en Francia se dobló la cifra de bipolares II, desde 22% a 39.8% en desmedro de DM (HANTOUCHE *et al.* 1998).

AKISKAL y MALLYA (1987) al utilizar criterios de bipolaridad suaves (*soft*) observaron que el 50% de las DM corresponderían a trastornos bipolares. BENAZZI (2001) encontró cifras de 60% bipolaridad tipo II y de 40% para DM.

La dificultad en la detección de los síntomas hipomaniacos es un factor que influye en el reconocimiento de las formas bipolares tipo II. Estas se derivan del hecho de que es poco habitual que un paciente hipomaniaco solicite tratamiento, pues sus síntomas son egosintónicos, no provocan sufrimiento y son socialmente aceptables y de hecho, durante la fase de hipomanía, pueden aumentar la productividad y la autoestima.

Algunas fases de hipomanía no son recordadas por el paciente o sus familiares, al ser consideradas como un evento vital grato y reconfortante o como variaciones naturales del ánimo que no constituyen patología o son diagnosticadas como trastornos de personalidad.

Otra dificultad la constituyen los criterios clínicos para el diagnóstico de hipomanía. El DSM IV considera que es necesario que los síntomas duren al menos cuatro días sin provocar mayor alteración social, dado que la diferencia fundamental entre manía o hipomanía es meramente funcional. Los estudios demuestran que mientras más corta sea la hipomanía es menos frecuente la euforia, síntoma que es relevante en los trastornos del ánimo, pues esta se registra preferentemente en periodos de hipomanía más prolongados. De este modo, si se busca exclusivamente este síntoma no se detectarán las hipomanías cortas, que no cumplen con los criterios diagnósticos del DSM IV. Sin embargo, éstas no deben ser dejadas sin consideración porque constituyen un periodo de activación motora y de aumento de la energía (ANGST 1998; ANGST *et al.* 2003a).

En consecuencia, algunos autores postulan que la hipomanía se caracterizaría principalmente por un aumento de la energía

más que por el ánimo elevado (BENZAZZI y AKISKAL 2006). El síntoma más común sería la hiperactividad o la activación psicomotora, a la que se puede agregar euforia, irritabilidad o aumento de la velocidad del pensamiento. Estas apreciaciones, al incluir al desempeño conductual o motor como un criterio relevante, se aproximan al esquema de la Psicosis Maníaco Depresiva propuesto por KRAEPELIN.

KRAEPELIN observó que la hipomanía posee una duración variable desde horas a meses, aunque la mayoría de los casos duran dos o más semanas. En la actualidad se ha comprobado que los episodios de hipomanía de 1 a 3 días de duración poseen la misma validez en cuanto a parámetros familiares e individuales que los 4 días propuestos por el DSM IV (BENZAZZI 2001; ANGST *et al.* 2003b).

La comorbilidad con el abuso de drogas y alcohol y la presencia frecuente de cuadros ansiosos constituyen otro elemento a considerar en el diagnóstico de bipolaridad tipo II. La mayoría de las hipomanías breves se observan en mujeres, quienes presentan mayor comorbilidad que los hombres, siendo más frecuentes los síntomas atípicos de la depresión que tienden a evolucionar hacia un trastorno de bipolaridad II, mientras que los hombres lo hacen a la bipolaridad tipo I.

En consecuencia, éstos hechos respaldan la necesidad de ampliar los criterios para el diagnóstico de bipolaridad II y el diseño de estrategias más adecuadas para su tratamiento, como por ejemplo, el uso de estabilizadores del ánimo.

Si se incluyen además los estados *soft* y los trastornos bipolares menores, se incrementan las cifras de prevalencia del denominado espectro bipolar. Se considera como trastorno bipolar menor a cualquier forma de depresión que se acompaña de síntomas hipomaniacos como las depresiones recurrentes breves con síntomas hipomaniacos y a la ciclotimia (distimia más hipomanía) que sería una forma crónica de un trastorno bipolar menor. Los trastornos bipolares menores poseen características epidemio-lógicas y

genéticas cercanas a los trastornos bipolares tipo II (ANGST *et al.* 2003b).

Cabe señalar que estas consideraciones se fundamentan en el estudio de cuadros clínicos no incluidos en los manuales clasificatorios como el DSM IV o el ICD 10 y, por lo tanto, su conceptualización es fruto de los parámetros de duración e intensidad señalados por los investigadores, que en general, consideran a estas formas atenuadas de bipolaridad como integrantes del espectro bipolar. El mismo concepto de “espectro bipolar” refleja la diversidad de formas clínicas, algunas homogéneas y otras con rasgos acentuados de heterogeneidad (AKISKAL 1981; ANGST y GAMMA 2002; IVANOVIC-ZUVIC 2006).

Algo semejante suele ocurrir con los trastornos anímicos en pacientes epilépticos, aunque con algunas particularidades.

Diversos autores han mencionado una escasa frecuencia de episodios maníacos e hipomaníacos en sujetos con epilepsia (CURRIE *et al.* 1971; ROBERTSON y TRIMBLE 1983; FENTON 1983; BLUMER y ALTSHULER 1997).

DONGIER (1959) encontró una frecuencia de 4.7% en una muestra de 536 pacientes con epilepsia, en tanto que TOONE y RON (1982) encontraron 3 casos en un grupo de 69 pacientes. En nuestra casuística de 83 pacientes estudiados, los episodios maníacos fueron poco frecuentes (IVANOVIC-ZUVIC 1998).Tabla 3

Al observar la tabla 3, muy pocos sujetos (36%) experimentaran episodios maníacos prolongados, de semanas a meses. Con mayor frecuencia se observan episodios de agitación psicomotora o exaltación afectiva durante psicosis esquizomorfos o en otros cuadros psicóticos, pero tienen menor intensidad y duración. Más comunes son las exaltaciones de ánimo durante episodios de psicosis postictales, formando parte de un síndrome de alteración de la conciencia.

Tabla 3
Frecuencia de los trastornos afectivos en una muestra de
pacientes con psicosis epilépticas. (IVANOVIC-ZUVIC 1998)

FORMA CLÍNICA	N
Estados psicóticos con alteración de la conciencia	36
a. Psicosis postictales	25
b. Psicosis ictales	11
- Status de ausencias	4
- Status de crisis parciales complejas	7
Estados psicóticos sin alteración de la conciencia	42
a. Psicosis episódicas	30
- Estados maníacos o depresivos	3
- Psicosis alternantes	27
b. Psicosis crónicas	12
- Psicosis paranoides	5
- Psicosis esquizomorfias	7
Estados psicóticos no clasificables	5

Los episodios de manía se suelen observar ante el incremento la actividad epiléptica, en tanto que los episodios hipomaníacos ocurren en las horas siguientes a las crisis parciales complejas. Estas podrían clasificarse como episodios post ictales por su cercana relación con las crisis, pero si se considera el estado de conciencia, deberían incluirse en la categoría de episodios psicóticos breves con lucidez de la conciencia (BYRNE 1988; BARCZAK 1988). También se han descrito episodios maníacos asociados a crisis de ausencias y se acompañan de ideas delirantes con frecuentes contenidos religiosos, alucinaciones y agresividad que suelen durar una o dos semanas. (HOWLAND 1993).

En nuestra casuística hemos observado episodios maníacos en epilépticos cuyas características clínicas que los diferencian de las manías tradicionales son consignadas en la tabla 4.

KUDO y colaboradores (2001) al comparar las características clínicas de los episodios maníacos de trece sujetos con epilepsia con un grupo de trece bipolares tipo I encontraron que los epilépticos poseían antecedentes de comportamiento infantil y dependiente, mayor consumo de drogas y mayor número de

episodios maníacos post ictales y de manías interictales (dos casos), episodios que fueron menos severos que los observados en el grupo bipolar. Diez de los epilépticos presentaron episodios anímicos fluctuantes y ocho con ciclado rápido, en ocho se identificaron zonas epileptógenas en lóbulos frontales o temporales y cinco tenían antecedentes familiares de epilepsia. Los autores concluyen que los episodios maníacos en epilépticos con focos convulsivos en lóbulos frontales y temporales difieren de la manía bipolar, porque son más heterogéneos en sus factores causales, presentan alucinaciones frecuentes y la temática delirante es incongruente; los cambios anímicos son breves y fluctúan entre la euforia, la ansiedad y la falta de energía. Sin embargo, ambos grupos no difieren en cuanto a la presencia de ánimo eufórico, irritabilidad, grandiosidad, insomnio, locuacidad, taquipsiquia, distractibilidad y agitación psicomotora. Estos hallazgos son semejantes a los observados por nosotros en epilépticos que cursan con episodios maníacos interictales.

Tabla 4
Clínica de las manías y la epilepsia. (IVANOVIC-ZUVIC 2004)

ASPECTOS CLINICOS	Comienzo tardío del trastorno afectivo Variaciones bruscas del ánimo Frecuentes ideas religiosas, místicas y paranoides Presencia de vivencias oniroides No existen antecedentes familiares de cuadros afectivos
SINTOMAS AFECTIVOS	Exaltación afectiva y motora variable y fluctuante Importante reactividad al ambiente Irritabilidad e impulsividad frecuentes
ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS	No hay compromiso de los ritmos estacionales Alteraciones variables del sueño
PERSONALIDAD CONVULSIONES	Epileptoide Alternancia con las crisis epilépticas
ELECTROENCEFALOGRAMA	Tendencia a la normalización

Algunas investigaciones muestran que los episodios maníacos son más frecuentes en pacientes con epilepsia que en otras

entidades médicas. ETTINGER *et al.* (2005) en una muestra 127.800 personas encontraron que los episodios bipolares eran 1.6 a 2.2 más frecuentes en epilépticos comparados con pacientes con migraña, asma, diabetes y 6.6 veces mayor que el grupo control, con un porcentaje total de 12.2% de bipolaridad, cifras que son mayores a las tradicionalmente mencionadas para esta patología. Cabe destacar que estos datos fueron obtenidos mediante cuestionarios respondidos por correo y que los sujetos no fueron entrevistados, por lo que no se logró especificar las diferentes presentaciones clínicas de los síntomas maniformes, pero de todos modos, como lo señalan los autores, en la práctica clínica es necesario prestar mayor atención a la presencia de síntomas de la línea bipolar en pacientes con epilepsia.

El estudio de las alteraciones maniformes en la epilepsia, especialmente con respecto a la bipolaridad II, representa un campo de estudio por resolver, tanto en la frecuencia como en las características psicopatológicas del cuadro clínico, su vinculación con las crisis epilépticas, la personalidad y el curso y evolución de los episodios maníacos o hipomaniacos.

ASPECTOS COMUNES ENTRE EPILEPSIA Y BIPOLARIDAD

Ambas patologías poseen una naturaleza episódica y tienden hacia una evolución crónica. El 30% de los epilépticos muestran resistencia a los fármacos, un 40% de los bipolares no responden a litio o a otros estabilizadores.

En los pacientes bipolares sin tratamiento, el intervalo entre las crisis anímicas se acorta paulatinamente en el curso de la enfermedad, como sucede en la epilepsia no tratada, hecho que ya había sido observado por KRAEPELIN quien comunicó que a mayor tiempo de evolución espontánea, los episodios anímicos se hacían más frecuentes, adoptando la enfermedad una evolución tórpida, con un pronóstico cada vez más reservado, aunque de menor

gravedad si se la comparaba con la demencia precoz, actual esquizofrenia. Estudios posteriores demostraron que en los primeros episodios de la enfermedad bipolar las situaciones ambientales intervienen como factores precipitantes pero su importancia decrece en la medida en que disminuyen los intervalos de eutimia (KENDLER *et al.* 2001; POST 2002). De este modo, mientras progresan ambas enfermedades, surgen episodios sin estímulos que las provoquen.

Algunos anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina) son útiles en el tratamiento de la epilepsia y han mostrado ser eficaces como estabilizadores del ánimo en la enfermedad bipolar. Tabla 5

Tabla 5
Aspectos clínicos compartidos entre la epilepsia y la bipolaridad

<p>Naturaleza episódica Probable evolución crónica Frecuencia de resistencia a fármacos semejante Menor presencia de factores ambientales como desencadenantes a lo largo del tiempo Respuesta clínica favorable a algunos anticonvulsivantes (estabilizadores del ánimo)</p>

Para comprender las semejanzas clínicas y la respuesta al tratamiento con anticonvulsivantes tanto en la enfermedad bipolar como en los trastornos convulsivos se ha propuesto el modelo de *kindling*.

La sensibilización o *kindling* en ratas ha mostrado que la estimulación subumbral eléctrica en la amígdala da lugar a la difusión del estímulo a otras áreas junto a la aparición de crisis epilépticas. Por sensibilización se entiende la aparición de una respuesta que se incrementa con la repetición de estímulos y, por lo tanto, se requieren estímulos cada vez menos intensos para desencadenar la aparición de crisis epilépticas espontáneas. Por otro lado, se ha observado que el *kindling* en el hipocampo provoca

en las ratas inmovilidad, pérdida de interés por la comida y por los hidratos carbono (MAZARATI *et al.* 2007).

Esta hipótesis pretende explicar la aparición en epilépticos de focos en espejo contralaterales al foco original que ha estado activo durante un largo tiempo y ha activado áreas adyacentes. Los anticonvulsivantes previenen el kindling pero este efecto cede con el tiempo y las crisis pueden reaparecer a pesar del uso de estos fármacos (POST 2002).

Los trastornos del ánimo se entenderían de una manera análoga. Dentro de esta perspectiva, los factores ambientales poseen especial importancia en los primeros episodios afectivos como factores desencadenantes de los mismos pero en las enfermedades afectivas, especialmente en la bipolaridad, se observa con el tiempo una reactividad cada vez mayor, con respuestas afectivas intensas ante estímulos ambientales de menor intensidad (KENDLER *et al.* 2001). Como consecuencia, la evolución de los trastornos afectivos en el largo plazo se caracteriza por la aparición de episodios espontáneos y mayor resistencia al tratamiento farmacológico.

En el caso de la epilepsia, como lo comentamos anteriormente, se observa resistencia a los anticonvulsivantes, con la aparición de tolerancia farmacológica, fenómeno que también se presenta con el uso de antidepresivos en el tratamiento de las depresiones, cuyos efectos pueden disminuir a lo largo del tiempo, con menor respuesta clínica, mayor frecuencia de recaídas y recurrencia en nuevos episodios.

Aun cuando ambos cuadros comprometen áreas diferentes del cerebro y poseen un correlato neuroquímico distinto, se han encontrado áreas comunes para ambos trastornos, que podrían explicar la respuesta clínica de los cuadros bipolares al uso de los anticonvulsivantes como estabilizadores del ánimo (POST *et al.* 2001).

Es interesante señalar que autores como HIMMELHOCH (1984) postulan que la baja frecuencia de cuadros afectivos mayores en epilépticos sugiere que la enfermedad bipolar pudiera ser una forma de epilepsia en individuos que nunca han presentado crisis convulsivas. De este modo, la actividad eléctrica subictal presente en regiones diencefálicas sería la responsable de los cambios afectivos en las distimias y en los trastornos bipolares, fenómeno que sería favorecido por el kindling, en el cual las descargas subumbrales en los pacientes bipolares darían lugar a episodios afectivos y no a crisis epilépticas y explicaría el efecto anti-kindling de la carbamazepina, fármaco que ha mostrado ser eficaz en la normalización de los cuadros afectivos mayores.

Dicho de otro modo, en la sensibilización existen mecanismos compensatorios fisiológicos que se oponen a la aparición de la enfermedad que serían insuficientes para evitar nuevos episodios. La aparición y evolución de la enfermedad, ya sea en forma de crisis epilépticas o de episodios anímicos, dependerá del balance entre los factores que favorecen su aparición y los fenómenos compensatorios que intentan evitarla. Por esta razón, es importante iniciar un tratamiento precoz para compensar las modificaciones ocasionadas por el fenómeno de kindling.

FACTORES ETIOLÓGICOS EN LAS DEPRESIONES DE LA EPILEPSIA

La depresión y la epilepsia comparten mecanismos patogénicos comunes. Como es sabido, las funciones serotoninérgica, noradrenérgica y del ácido gamaaminobutírico (GABA) están disminuidas en las depresiones y los antidepresivos han mostrado ser capaces de mejorar estas funciones. La serotonina y la noradrenalina facilitan el kindling y la predisposición a mantener las crisis epilépticas en humanos y en animales de experimentación, por lo que se supone que ambos neurotransmisores estarían comprometidos en la fisiopatología de las depresiones y la epilepsia.

Los anticonvulsivantes como la carbamazepina, lamotrigina y el ácido valproico aumentan la disponibilidad de serotonina, hecho que corrobora la anterior hipótesis (JOBE 2003).

Por otro lado, el estimulador vagal disminuye la frecuencia de las crisis epilépticas y de los episodios depresivos, al activar la transmisión adrenérgica en el locus ceruleus, estructura que estaría implicada en la neurobiología de ambas entidades (PENRY y DEAN 1990; RUSH *et al.* 2000).

El aumento de la función noradrenérgica se ha observado también con los inhibidores de la recaptura de serotonina, los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (antidepresivos duales), con los inhibidores de la mono amino oxidasa y con la lamotrigina, fármacos que disminuyen las crisis epilépticas, resultado que requiere ser confirmado por nuevos estudios (McCONNELL *et al.* 1998; LAIFENFELD *et al.* 2002; HECIMOVIC *et al.* 2003; BARRY *et al.* 2008).

Los estudios con tomografía de emisión de positrones en sujetos deprimidos no epilépticos muestran hipometabolismo del lóbulo frontal, hallazgo que también se observa en pacientes con crisis del lóbulo temporal, que cursan con disminución de la actividad de la serotonina (QUISKE *et al.* 2000).

La esclerosis mesial temporal (EMT) es una lesión frecuente en epilépticos, que se asocia con cuadros depresivos, sin que se pueda afirmar que la esclerosis sea la causa directa del trastorno afectivo. Como la EMT se observa exclusivamente en la epilepsia, es dado suponer que la lesión constituye un factor facilitador de la aparición de depresiones en pacientes con crisis convulsivas (QUISKE *et al.* 2000).

Diversas observaciones señalan un compromiso del hipocampo en la depresión mayor y cuanto mayor sea el grado de atrofia del hipocampo es mayor la cronicidad de la depresión (SHELIN *et al.* 1999). La atrofia también puede observarse en amígdala, corteza

pre frontal, los núcleos talámicos, caudado y globus pálido. La atrofia del hipocampo se observa, también, en pacientes deprimidos que no responden a los fármacos y en pacientes epilépticos con depresión (GILLIAM *et al.* 2004; BAXENDALE *et al.* 2005). Como mecanismos etiológicos de la atrofia del hipocampo se invoca la sobreexposición a los glucocorticoides y la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) por estrés repetido y crónico.

En estudios con neuroimagen se ha encontrado atrofia de la amígdala en los pacientes epilépticos con esclerosis mesial temporal, similar a la observada en pacientes con depresión mayor (SHELIN *et al.* 1999), pero este hallazgo ha sido inconsistente y en algunos estudios se ha observado aumento del volumen de la amígdala en epilépticos con trastornos anímicos, por lo que este hallazgo es sujeto de controversia (RICHARDSON *et al.* 2007).

NORMALIZACIÓN FORZADA

Diversos autores han observado disminución de las crisis epilépticas durante el episodio depresivo. TELLEMBACH (1969) observó que las psicosis con crisis epilépticas alternaban con períodos libres de síntomas psicóticos, las que pueden cursar con o sin normalización del EEG, dado que el concepto expuesto por TELLEMBACH es eminentemente clínico.

La normalización forzada fue descrito por LANDOLT (1953) en una muestra de 107 pacientes y consiste en la tendencia del EEG a presentar un patrón de normalidad o cercano a éste durante las psicosis epilépticas pero también pueda ser observada en episodios alternantes de depresión (LANDOLT 1958).

La normalización forzada puede ocurrir en forma espontánea o por la acción de succimidas u otros anticonvulsivantes (LANDOLT 1958). El concepto de normalización forzada ha sido ampliado además para otras manifestaciones psicopatológicas en los

epilépticos, tales como hipomanías, trastornos ansiosos acompañados de despersonalización o desrealización, fenómenos histéricos, sensoriales. Como sucede en las psicosis, los trastornos del ánimo cursan de forma semejante, lo que lleva a plantear mecanismos similares para ambas.

Se considera normalizado el EEG cuando existe una reducción de las espigas mayor al 50% comparado con los EEG previos (KRISNAMOORTY *et al.* 2002).

Se ha postulado que la actividad epileptiforme se dirige hacia áreas más profundas del cerebro, tales como al sistema límbico, fenómeno que también se observa en los trastornos anímicos de los epilépticos.

Se han mencionado mecanismos inhibidores o supresores que surgirían en forma concomitante con las distimias prolongadas con alternancia, pero también en los pródromos de las crisis, estados postictales y psicosis (KRISNAMOORTY *et al.* 2002). Durante los episodios pre ictales, las modificaciones psíquicas (irritabilidad, ánimo cambiante) se deberían a factores de inhibición que culminarían con la aparición de las crisis. En la etapa post ictal los mecanismos inhibitorios se manifiestan con síntomas tales como anergia, dolor, depresión, e ideación suicida y estarían vinculados a la normalización forzada. Durante el período sin crisis, existiría hipometabolismo cursando en forma paralela con la inhibición. Por el contrario, las crisis epilépticas serían protectoras, junto al hipermetabolismo cerebral observado en estudios con PET. Por lo tanto, los mecanismos inhibitorios serían una respuesta a la hiperactividad neuronal paroxística crónica vinculada al sistema límbico temporal y mesial (KRISNAMOORTY *et al.* 2002).

Esta situación representaría un equilibrio permanente entre factores proconvulsivantes y anticonvulsivantes regido por mecanismos cuya naturaleza aún no se ha dilucidado, que serían responsables de los fenómenos de alternancia y normalización forzada

tanto en las psicosis como en los trastornos anímicos, ya sean depresivos o maníacos. BLUMER (2000, 2004) sugiere que el tratamiento debe estar dirigido a los mecanismos inhibitorios, mediante el empleo de antidepresivos a bajas dosis, pero otros autores consideran que este modelo es inespecífico (MULA *et al.* 2007).

Cabe destacar que un esquema semejante podría ser responsable de las respuestas tanto de los cuadros depresivos como maníacos a la terapia electroconvulsiva (TEC). La TEC consiste en la inducción artificial de crisis epilépticas, en este caso en un individuo carente de crisis epilépticas espontáneas como ocurre en los trastornos bipolares, lo que podría comprometer los mecanismos de homeostasis del sistema nervioso central, y lograr la recuperación de la sintomatología anímica hacia un estado de eutimia

EPILEPSIA Y TRASTORNOS ANÍMICOS: DESAFÍOS DEL TRATAMIENTO

Los temores acerca del uso de antidepresivos por sus efectos colaterales y la posibilidad de desencadenar crisis epilépticas al disminuir el umbral convulsivo han llevado a una actitud de cautela y precaución en el uso de estos fármacos. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de los cuadros depresivos. Como se comentó anteriormente, el diagnóstico clínico resulta difícil debido a las formas de presentaciones atípicas y sus particulares vinculaciones que adoptan con las crisis epilépticas. Por otra parte, los pacientes epilépticos deprimidos responden menos a los anticonvulsivantes y tienen menor adherencia al tratamiento.

Algunos anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina) poseen efectos estabilizadores del ánimo en epilépticos y en bipolares pero otros antiepilépticos (fenobarbital, primidona, vigabatrina, topiramato y tiagabina) pueden inducir cuadros depresivos.

La carbamazepina y la lamotrigina actúan suprimiendo el kindling límbico, particularmente en la amígdala, de lo que se desprende que la amígdala podría poseer efectos reguladores del ánimo en epilépticos. Lo contrario ocurre con tiagabina, topiramato y vigabatrina, fármacos que poseen acción gabaérgica y pueden desencadenar cuadros depresivos (ETTINGER *et al.* 2007; KAKHOURY *et al.* 2007; WEINTRAUB *et al.* 2007).

Algunos anticonvulsivantes actúan sobre los mecanismos iónicos de las neuronas. Por ejemplo, el ácido valproico y la carbamazepina influyen en la salida o entrada de calcio a la célula, lo que explicaría sus acciones anticonvulsivantes. La reducción del calcio intracelular promueve la neuroprotección impidiendo la muerte celular. Estos factores podrían explicar las propiedades estabilizadoras del ánimo y neuroprotectoras de estos fármacos en el tratamiento de los trastornos bipolares.

CONCLUSIONES

Los trastornos del ánimo representan un habitual motivo de consulta de los epilépticos. Una adecuada semiología permite distinguir las diferentes formas de presentación, establecer su sustrato fisiopatológico y distinguirlas de las depresiones de otras etiologías. Especial consideración se debe efectuar con las distimias prolongada que muestran alternancia con las crisis, fenómeno que no solo es propio de los cuadros psicóticos, sino de otras patologías que puede presentar un paciente epiléptico.

Las respuestas clínicas a los anticonvulsivantes en los cuadros bipolares primarios, en las crisis epilépticas que se acompañan de episodios depresivos o maníformes permiten señalar semejanzas o un trasfondo común entre ambas entidades, las que comparten algunos neurotransmisores y hallazgos de laboratorio semejantes.

Este campo de estudio ofrece la oportunidad de profundizar en el compromiso anatómico y funcional de entidades disímiles, pero con similitudes, para comprender en mejor forma el funcionamiento del sistema nervioso central.

REFERENCIAS

- Akiskal H, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. Switching From “Unipolar” to Bipolar II. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
- Akiskal H, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warsshaw M, et al. Switching From “Unipolar” to Bipolar II. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum. Treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;22:517-34.
- Akiskal HS. Subaffective Disorders: Dysthymic, Cyclothymic and bipolar II Disorders in the Borderline Realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
- Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol* 1990;47:248-8.
- Alvarado L, Ivanovic-Zuvic F, Martinez MP, Seeger L. Psicopatología y Daño Orgánico Cerebral en la Epilepsia del Lóbulo Temporal. *Rev Chil Neuropsiquiatría* 1989;27:232-8.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 4):4-12.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:43-50.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-46.
- Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disord* 2002;4:11-4.
- Angst J, Sellaro R, Stassen H, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84:149-57.

- Angst J. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67:3-19.
- Angst J. Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985;18:140-54.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-151.
- Attarian H, Vahle V, Carter J, Hykes E, William F. Relationship between depression and intractability of seizures; *Epilepsy Behav* 2003;4:298-301.
- Barczak P. Hypomania Following Complex Partial Seizures. A report of three cases. *Brit J Psychiatry*, 1988;152:137-9.
- Barry J, Ettinger A, Friel P, Guillian F, Harden C, Hermann B, et al. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy and Behavior* 2008;13:pp1-29.
- Baxendale S, Thompson P, Duncan J. Epilepsy and Depression: The effects of comorbidity on hippocampal volume. A pilot study. *Seizure* 2005;14:435-8.
- Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004;45:64-70.
- Benazzi F, Akiskal H. The dual factor structure of self-rated MDQ hypomania: energized-activity versus irritable-thought racing. *J Affect Disord* 2003;73:59-64.
- Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:32-4.
- Betts TA. *Depression, anxiety and epilepsy*. En: Reynolds EH, Trimble MR, editors. *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981.
- Betts TA. *Epilepsy and the Mental Hospital*. En: Reynolds EH, Trimble MR, editors. *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981.
- Blumer D, Altshuler L. *Affective Disorders*. En: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Blumer D. Dysphoric Disorders and Paroxysmal Affects: Recognition and Treatment of Epilepsy-Related Psychiatric Disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:8-17.

- Blumer D. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-40.
- Brown SW, McGowan MEL, Reynolds EH. The influence of seizure type and medication on psychiatric symptoms in epileptic patients. *Br J Psychiatry* 1986;148:300-4.
- Bruens JH. Psychoses in Epilepsy. *Psychiat Neurol Neurochir* 1971;74:175-92.
- Byrne A. Hypomania following increased epileptic activity. *Brit J Psychiatry* 1988;153:573-4.
- Currie S, Heathfield K, Henson R, Scott D. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1971;94:173-90.
- Currie S, Heathfield W, Henson R, Scott D. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy: a survey of 666 patients. *Brain* 1971;94:173-90
- De Angelis G, Vizioli R. *Epilepsy and Depression*. En: Parsonage M, editor. *Advances in Epileptology: XIVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1983.
- Dikmen S, Hermann B, Wilensky A, Rainwater G. Validity of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (M.M.P.I.) to Psychopathology in Patients with Epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:114-21.
- Dominan MA, Serafetinides A, Dewhurst M. A follow-up study of late onset epilepsy. Psychiatric and social findings. *Br Med J* 1963;1:131-5.
- Dongier S. Statistical study of clinical electroencephalographic clinical seizures. *Epilepsia* 1959;1:117:42.
- Ettinger A, Lustra R, Amer. QA. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:148-54.
- Ettinger A, Reed M, Goldberg J, Hirsfeld MA. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs. Other chronic health disorders. *Neurology* 2005;65:535-40.
- Ettinger AB, Reed M, Cramer J: Depression and co-morbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63:1008-14.
- Ettinger AB, Weisbrot, DM; Krupp LB, Jandorf L, Gaudino E, Cramer J. Symptoms of Psychiatric disturbance in Epilepsy. *J Epilepsy* 1998;11:10-4.
- Fenton G. *Epilepsy*. En: Lader M, editor. *Handbook of Psychiatry 2*. London: Cambridge University Press, 1983.
- Flor-Henry P. Determinants of Psychosis in Epilepsy: Laterality and Forced Normalization. *Biol Psychiatry* 1983;18:1045-57.

- Flor-Henry P. Ictal and Interictal Psychiatric Manifestations in Epilepsy: Specific or Non-Specific? A Critical Review of Some of the Evidence. *Epilepsia* 1972;13:773-83.
- Flor-Henry P. Psychosis and Temporal Lobe Epilepsy. A controlled investigation. *Epilepsia* 1969;10:363-9.
- Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;6:66-81.
- Gibbs FA, Ictal and not ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1951;11:522-8
- Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:pp26-30
- Gilliam F, Kanner A. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002;3:2-9.
- Gilliam F, Kanner A. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002;3:2-9.
- Gilliam F, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in Epilepsy: Ignoring Clinical Expression of neuronal Network Dysfunction. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):28-33.
- Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990.
- Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:411-7.
- Gunn J, Bonn J. Criminality and Violence in Epileptic Prisoners. *Brit J Psychiatry* 1971;118:337-43.
- Gunn J. Social Factors and Epileptics in Prison. *Brit J Psychiatry* 1974;124: 509-17.
- Gunn J. The Prevalence of Epilepsy Among Prisoners. *Proc Roy Soc Med* 1969; 62:60-3.
- Gureje O. Interictal psychopathology in epilepsy. Prevalence and pattern in a Nigerian clinic. *Br J Psychiatry* 1991;158:700-5.
- Hantouche E, Akiskal H, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechner D, Azorin JM *et al*. Systematic clinical methodology for validating bipolar-li disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998;50:163-73.

- Hecimovic H, Goldstein J, Sheline Y, Guillian F. Mechanism of depression in epilepsy from the clinical perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4:25-30.
- Hermann BP, Wyler AR. Depression, locus of control, and the effects of epilepsy surgery. *Epilepsia* 1989;30:332-8.
- Hersdorffer WA, Hauser JF, Annerggers. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-9.
- Himmelhoch J. *Major Mood Disorders Related to Epileptic Changes*. En: Blumer D, editor.
- Howland H. Bipolar Disorder Associated with Primary Generalized Epilepsy. *Brit J Psychiatry* 1993;162:699-700.
- Indaco A, Carrieri, PB, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;12:45-50.
- Ivanovic-Zuvic F. Análisis de la clasificación de las Psicosis Epilépticas de Bruens y proposición de una clasificación abreviada. *Rev Chil Neuropsiquiatría* 1988;26:239-50.
- Ivanovic-Zuvic F. Características clínicas, frecuencia y tipo de crisis en las Psicosis Epilépticas. *Acta Psiq Psicol Am Lat* 1998;44:341-50.
- Ivanovic-Zuvic F. *La Depresión Sintomática*. En: Retamal P, editor. Depresión, Diagnóstico y Tratamiento. Santiago: Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía; 1992.
- Ivanovic-Zuvic F. Límites de la bipolaridad: ¿Volver a Kraepelin?. *Trastor animo* 2005;1:7-19.
- Ivanovic-Zuvic F. Los límites de la bipolaridad. ¿Hacia la expansión de su concepto?. *Trastor ánimo* 2006;2:22-33.
- Ivanovic-Zuvic F. Perfil clínico de la enfermedades afectivas en la epilepsia. *Rev Latin Psiquiatría* 2004; 4: 20-30.
- Ivanovic-Zuvic F. Trastornos del ánimo y epilepsia. Estado actual y perspectivas. *Trastor ánimo* 2008;4:13-28.
- Janz D. Intento de delimitación de diversos psicosisindromes en la epilepsia. *Rev Chil Neuropsiquiatría* 1975;14:3-7.
- Jobe P. Common pathogenic mechanism between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4:14-24.
- Jobe P. Common pathogenic mechanism between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4:14-24.

- Kakhoury T, Barry J, Miller M, Hammer A, Vuong A. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav* 2007; 10:155-62.
- Kanner A, Palac S. Depression in epilepsy: A Common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000;1:37-51.
- Kanner A, Rivas JC. Depressive disorders in Epilepsy. *Neurology* 1999;53:26-32.
- Kanner A. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenesis mechanism, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:388-98.
- Kanner A. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanism? A look at depression and epilepsy. *Clin Neurosc Res* 2004; 4:31-37
- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:582-586.
- Klove H, Doehring D. M.M.P.I. Performances in major motor, psychomotor and mixed seizure classifications of known and unknown etiology. *Epilepsia* 1968, 9:43-53.
- Kogeorgos J, Fonagy P, Scout DF. Psychiatric symptom patterns of chronic epileptics attending a neurological clinic: a controlled investigation. *Br J Psychiatry* 1982;140:236-43.
- Kraepelin E. *Epilepsia. Rev Psiquiatria* 1980;17:99-106.
- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Thoenmes Press, 2002
- Krisnamoorthy. ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner A. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002; 3:303-8.
- Kudo T, Ishida S, Kubota H, Yagi K. Manic episode in Epilepsy and Bipolar I Disorder. A comparative analysis of 13 patients. *Epilepsia* 2001;42: 1036-42.
- Laifenfeld D, Klein E, Ben-Shachar D. Norepinephrine alters the expression of genes involved in neural sprouting and differentiation: relevance for mayor depression and antidepressant mechanism. *J Neurochem* 2002; 83:1054-64.
- Lambert M, Robertson M. Depression in Epilepsy: Etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):21-47.

- Landoldt H. L'electroencéphalographie dans les psychoses épileptiques et les épisodes schizophréniques. *Clin Neurophysiol* 1955;1:29-38.
- Landolt H. Serial-EEG. *investigation during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks*. En: Lorentz de Hass, editor. *Lectures on Epilepsy*, Amsterdam, 1958:91-133.
- Landolt H. Some Clinical Electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (Twilight States). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1953;5: 121-53.
- Lewis A. Melancholia: A historical review. *J Ment Sci* 1934, 80: 1-42.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The Prognostic Significance of "Switching" in Patients With Bipolar Disorder: A 10-Year Prospective Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1711-17.
- Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, Blume WT. Interictal psychiatric morbidity and focus of epilepsy in treatment refractory patients admitted to an epilepsy unit. *Am J Psychiatry* 1992;149:1096-8.
- Mathews J, Klove H. MMPI. Performances in mayor motor, psychomotor and mixed seizure classifications of known and unknown etiology. *Epilepsia* 1968;9:43-53.
- Mazarati A, Shin D, Auvin S, Caplan R, Sankar R. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav* 2007;10:377-83.
- Mc Connell H, Duncan D. *Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy*. En: Mc Connell H, Snyder P, Editores. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1998.
- Meier M, French L. Some personality correlates of unilateral and bilateral E.E.G. abnormalities in Psychomotor epileptics. *J Clin Psychology* 1965; 21:3-9.
- Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766-70.
- Mendez MF, Doss RC, Taylor JL, Salguero P. Depression in epilepsy. Relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis* 1993;181: 444-7.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2007;1:1-7.
- Nilsson F, Kessing L, Bolwig T. On the increased risk of developing late-onset epilepsy for patients with major affective disorder. *J Affect Dis* 2003; 76:39-48.

- Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:40-3.
- Post R, Weiss SR, Leverich GS, Smith M, Zhang LX. Sensitization and kindling-like phenomena in bipolar disorder: implications for psychopharmacology. *Clin Neurosc Res* 2001;1:69-81.
- Post R. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanism? *Epilepsy Res* 2002;50:203-219.
- Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger C. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39:121-125.
- Richardson E, Griffith R, Martin R, LeBron A, Stewart C, Jones J *et al*. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:242-249.
- Robertson M, Trimble MR. Depressive illness in patients with Epilepsy: a review. *Epilepsia* 1983;24(Suppl. 2):109-6.
- Robertson MM, Channon S, Baker J. Depressive symptomatology in a general hospital sample of outpatients with temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1994;35:771-7.
- Rodin E, Schmaltz S. The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology* (Cleveland). 1984;34:591-6.
- Roy A. Some determinants of affective symptoms in epileptics. *Can J Psychiatry* 1979;24:554-6.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, *et al*. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;15:276-86.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintum MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosc* 1999;19:5034-43.
- Slater E, Beard A, Glithero E. Schizophrenia-like psychoses of Epilepsy. *International Journal of Psychoses of Epilepsy. Int J Psychiatry* 1965; 1:1.
- Standage KF, Fenton GW. Psychiatric symptoms profiles of patients with epilepsy: a controlled investigation. *Psychol Med* 1975; 5:152-60.
- Stevens JR, Psychiatric implications of psychomotor epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1966;14:461-71.

- Szaflarski J, Szaflarski, M. Seizure disorders, depression, and health-related quality of life. *Epilepsy Behav* 2004;5:50-57.
- Tellenbach H. *Estudios sobre la patogénesis de las perturbaciones psíquicas*. Mexico: Fondo Cultura Económica, 1969.
- Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency or viceversa? *J Psychos Res* 2005;59:269-74.
- Toone B, Ron M. The psychoses of epilepsy and the functional psychoses: a clinical and phenomenological comparison. *Brit J Psychiatry* 1982;141:256-61.
- Trimble MR, Perez M. The phenomenology of the chronic psychoses of epilepsy. *Adv Biol Psychiatr* 1980;8:98-105.
- Weintraub D, Bushsbaum R, Resor S, Hirsh L. Psychiatric and Behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:105-10.
- Wolf P, Trimble MR. Biological Antagonism and Epileptic Psychosis. *Brit J Psychiatry* 1985; 146:272-6.

Trastorno bipolar II y trastorno de personalidad límite

*Bernardo Ng, MD
Álvaro Camacho, MD*

INTRODUCCIÓN

El trastorno de personalidad límite, fronterizo o borderline (TPB) se caracteriza por un patrón de inestabilidad en las relaciones interpersonales, en el control de impulsos, la autoimagen y la afectividad. La inestabilidad afectiva constituye el principal reto en el diagnóstico diferencial con el trastorno bipolar tipo II (TB-II), razón por la cual abordaremos su estudio clínico en este capítulo, dejando a un lado los aspectos referentes a la evolución y desarrollo del temperamento y la personalidad.

En el presente capítulo se presentan las similitudes y diferencias que se observan en ambos trastornos con el objeto de facilitar al clínico el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas.

El capítulo comprende tres secciones: En la primera describiremos brevemente los aspectos psicobiológicos, y las manifestaciones clínicas del TPB; en la segunda, haremos algunas consideraciones sobre el diagnóstico y el curso natural de ambos

trastornos y, finalmente, abordaremos los aspectos terapéuticos del TPB.

BASES PSICBIOLÓGICAS

Para comprender mejor la sintomatología del TBP se ha propuesto un modelo de cuatro dimensiones: la organización cognoscitivo-perceptual, el control de impulsos, la ansiedad-inhibición y la regulación afectiva. Cada una de las dimensiones posee un sustrato biológico y sus alteraciones originan los diversos síntomas que relacionan al TPB con otras entidades como la esquizofrenia, los trastornos de impulsividad, los trastornos de ansiedad y el trastorno bipolar (RIVERO y ZARATE 2005).

El paciente con TPB presenta alteraciones persistentes en una o más de estas dimensiones, con o sin factores ambientales desencadenantes y, de acuerdo con las manifestaciones de las diferentes dimensiones comprometidas se observan los síntomas clínicos, conformando una constelación sintomática, que con frecuencia resulta difícil de precisar en una categoría diagnóstica (CHÁVEZ-LEÓN *et al.* 2007).

Como es de esperarse, este modelo está sujeto a controversias y se requieren nuevas investigaciones, que actualmente están coordinadas por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, con miras a obtener resultados confiables que permitan corroborarlo (ZANARINI *et al.*, 2010).

- Organización cognoscitivo-perceptual: Está relacionada con el sistema dopaminérgico cortical.

Su compromiso se manifiesta clínicamente en alteración de la identidad e inestabilidad de la autoimagen y en la presencia de síntomas paranoides, alteraciones del contacto con la realidad, o disociaciones transitorias, por lo cual, el TBP es relacionado frecuentemente con la esquizofrenia (RIVERO y ZARATE 2005).

- Impulsividad-agresividad relacionada con alteraciones en el sistema transportador de la serotonina y del control cortical sobre la amígdala del hipocampo (RIVERO y ZARATE 2005).

Se manifiesta clínicamente por amenazas, gestos e intentos suicidas y conductas de automutilación, gastos excesivos, promiscuidad, uso y abuso de sustancias, atracones de comidas, conducción de vehículos de manera peligrosa, síntomas que son compartidos con los trastornos de la impulsividad.

- Ansiedad e Inhibición. Caracterizada clínicamente por relaciones interpersonales intensas e inestables, que oscilan entre la idealización y la devaluación y por los esfuerzos evidentes y frenéticos que hace el individuo con TBP para evitar el abandono (RIVERO y ZARATE 2005).

Aún no se ha precisado un sustrato biológico específico y sus síntomas la relacionan con los trastornos de ansiedad.

- Regulación afectiva. Relacionada con el sistema serotoninérgico y su interrelación con los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico (RIVERO y ZARATE 2005).

Su compromiso ocasiona marcada reactividad del estado de ánimo (disforia, irritabilidad), sensibilidad excesiva a la separación, la frustración y la crítica, dificultad en el manejo de la ira (berrinches, enojo constante) y sentimientos de vacío crónico, que la relacionan con los trastornos afectivos, y especialmente con el trastorno bipolar tipo II.

La concepción del TBP dentro de este modelo multidimensional nos permite comprender su sintomatología que compromete muchas más áreas clínicas que el TB-II.

COMORBILIDAD

El TBP fue descrito por STERN (1938) para caracterizar las afecciones psiquiátricas que superaban la definición de neurosis pero que no alcanzaban a conformar un cuadro de psicosis, dentro de las definiciones de la época.

Fue aceptado como entidad diagnóstica en 1980 por la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) que lo incluyó como un trastorno de personalidad en la tercera edición del Manual Estadístico y Diagnóstico (DSM-III). Actualmente pertenece al grupo o “cluster” B de los trastornos de personalidad, junto con los trastornos histriónico, narcisista y antisocial, con quienes comparte un aumento en la labilidad emocional que hace que los individuos que los padecen aparezcan como dramáticos, emotivos e inestables.

Como cualquier otro trastorno de la personalidad se trata de un patrón inflexible de experiencias internas y conductas que se desvían de las expectativas del entorno cultural en el que el individuo vive.

Su origen se puede rastrear al elaborar una historia clínica cuidadosa hasta la adolescencia o la vida adulta temprana. El curso natural una vez desarrollado el trastorno es de “estabilidad” sintomática, es decir, que el paciente se mantiene sintomático la mayor parte del tiempo aún cuando puede presentar disminución en el número o la intensidad de los síntomas pero sigue cumpliendo con los criterios diagnósticos para considerarlo un trastorno de personalidad “activo” (GRILLO *et al.* 2004).

El TPB es frecuente en la práctica psiquiátrica general. La prevalencia en muestras clínicas va desde 9% en clínicas no especializadas en trastornos de personalidad, hasta 41% en muestras de pacientes con intentos suicidas recurrentes.

El punto de yuxtaposición de los síntomas del TBP y el trastorno bipolar tipo II es la dimensión de la pobre regulación afectiva que es mayor en el TPB, dado que el TB II es por definición, un trastorno del estado de ánimo que cursa con episodios depresivos recurrentes e hipomanías. De ser así, el diagnóstico diferencial debería ser relativamente fácil, pues bastaría con buscar síntomas en las áreas de organización cognoscitiva, de ansiedad e impulsividad para corroborar el diagnóstico

En la práctica clínica se observa solapamiento de los síntomas y con frecuencia concurrencia de ambos trastornos. Se reconoce que el 22-62% de los pacientes con distimia, ciclotimia, y trastorno bipolar tienen algún trastorno de personalidad; y la probabilidad de que se trate de un TPB es mayor que para cualquier otro trastorno de personalidad. Por esta razón, algunos clínicos consideran al TBP como un trastorno que hace parte del espectro bipolar (AKISKAL *et al.* 2000; DELITO *et al.* 2001).

Resulta importante mencionar las características del TB-II que lo diferencian del TB-I. El TB II es menos prevalente, más frecuente en mujeres, en quienes se asocia la disforia premenstrual, cursa con mayor ansiedad, presenta más recurrencias por lo regular al polo depresivo, mayor número de episodios de virajes, ciclado rápido e intentos de suicidio y frecuente abuso de alcohol. Por otro lado, cursa con menos hospitalizaciones, menor irritabilidad y agitación, menor frecuencia de episodios psicóticos y los episodios depresivos aun cuando más frecuentes tienden a ser de menor duración e intensidad.

En estudios longitudinales se ha visto una conversión a TB-I en un 15% de los casos. (GWOODWIN y JAMISON 2007). El estado clínico más persistente es la depresión subumbral crónica, que se presenta hasta en un 50% del tiempo, por lo que tiende a diagnosticarse tardíamente, hacia la tercera o cuarta década de la vida del paciente (JUDD *et al.* 2003). Estas características clínicas hacen pensar que el TB-II se encuentra clínicamente a mitad de camino entre el trastorno bipolar tipo I y el TPB.

En la práctica clínica, es necesario tener en cuenta, que no es posible hacer un diagnóstico de TPB durante un episodio depresivo mayor o de hipomanía y, por lo tanto, se debe esperar hasta que el paciente alcance la eutimia para precisar el diagnóstico del trastorno de personalidad. Los cambios del estado de ánimo en el paciente TPB tienden a ser más variables, menos discretos, y más reactivos al medio ambiente, comparados con las variaciones del estado de ánimo de los pacientes con TB-II que con frecuencia son más definidas y se acompañan de alteraciones del apetito y del dormir. Los síntomas como temor al abandono, conductas de automutilación y los actos impulsivos de promiscuidad sexual o uso de sustancias, que se presentan por fuera de un estado definido de depresión o hipomanía son propios del TPB, especialmente las conductas de automutilación que se observan en el 50-80% de los casos y están relacionados con mayor riesgo de comportamiento suicida (OUMAYA *et al.* 2008).

Es obvio, que la elaboración de una historia clínica completa que tenga en cuenta la calidad de las relaciones interpersonales, el nivel de funcionamiento cognoscitivo del paciente y la forma cómo afronta los factores ambientales estresantes es el instrumento más importante para dilucidar el diagnóstico entre un trastorno bipolar y un TBP.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

El eje del tratamiento del TPB es la psicoterapia y el uso de fármacos se considera como una medida coadyuvante, pero en la práctica clínica, el trastorno límite de personalidad es tratado frecuentemente con medicamentos y ha mostrado respuestas clínicas prometedoras.

Psicoterapia

Existe evidencia clínica sobre los resultados de las psicoterapias en estudios controlados, especialmente en pacientes que reciben

atención psiquiátrica general. La psicoterapia dialéctico conductual (Dialectic Behavioral Therapy- DBT), la terapia dinámica reconstructiva, la psicoterapia centrada en el cliente, la conductual, la cognoscitivo-conductual, la psicoterapia psicodinámica y la psicoanalítica se han utilizado en el abordaje de los pacientes con TBP.

La DBT se ha utilizado, con buenos resultados, en pacientes suicidas e impulsivos que han realizado actos de automutilación, en tanto que la terapia psicodinámica y psicoanalítica han mostrado mejorar que el funcionamiento social y disminuir las tasas de hospitalización y el uso de fármacos (BINKS *et al.* 2006; GREGORY *et al.*, 2010; CASE 2010).

Farmacoterapia

Muchos pacientes con TBP reciben tratamientos farmacológicos pero existe incertidumbre acerca de su utilidad, porque la mayor parte de la evidencia clínica está basada en reportes de casos o estudios retrospectivos (LIEB *et al.* 2010). Sin embargo, se ha observado que las dimensiones de impulsividad, desregulación afectiva y organización cognoscitivo perceptual son susceptibles de responder al tratamiento farmacológico (CHAVEZ-LEÓN *et al.* 2007).

A continuación nos referiremos brevemente a la evidencia publicada, teniendo en cuenta que una revisión exhaustiva de este tema excede el propósito del capítulo.

Varios estudios controlados contra placebo han mostrado mejoría en la impulsividad y la agitación con fluoxetina, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato y litio. En algunos estudios la quetiapina y el aripiprazol han mostrado ser útiles en la dimensión de la organización cognitivo perceptual y, finalmente, en la dimensión de la regulación afectiva han

mostrado moderada eficacia fluoxetina, olanzapina, aripiprazol, haloperidol, valproato, lamotrigina, topiramato y litio.

En otros trabajos se ha observado mejoría de otras áreas del TBP, como por ejemplo, los síntomas depresivos con la prescripción de aripiprazol, haloperidol, valproato y las conductas de automutilación con carbamazepina y topiramato (CHÁVEZ-LEÓN *et al.* 2006).

Como resultado de los estudios de revisión y meta análisis se considera a la fluoxetina y la fluvoxamina como fármacos de primera elección para el tratamiento de los síntomas depresivos, la impulsividad y la desregulación afectiva y a la olanzapina, el aripiprazol y algunos antiepilépticos como valproato, carbamazepina y lamotrigina como los más indicados para el tratamiento de los síntomas psicóticos (BELLINO *et al.* 2008; ABRAHAM y CALABRESE 2008; RAJ 2004; ALLIANI y TARANTELLI 2009).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), con excepción de la fluoxetina y la fluvoxamina, no han mostrado un alto nivel de evidencia de efectividad (LIEB *et al.* 2010). Respecto de la fluoxetina se ha observado que los individuos que portan el alelo “L” del gen promotor del transportador de la serotonina (5-HTTLPR) muestran una respuesta significativamente mayor comparados con quienes poseen el alelo “s” (SILVA *et al.* 2010).

LIEB *et al.* (2010) en una revisión sistemática de 27 estudios aleatorios que comparaban los fármacos en monoterapia o en combinación con placebo encontraron efectos benéficos con topiramato, lamotrigina, valproato de sodio, olanzapina y aripiprazol pero desafortunadamente estos resultados se observaron en grupos pequeños de pacientes.

En reportes de caso se ha comunicado resultados no concluyentes con antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos típicos, inhibidores de la MAO, clozapina, benzodiazepinas y metilfenidato.

En el caso particular de las benzodiacepinas, los pacientes con TPB reciben hipnóticos con mayor frecuencia que los pacientes con cualquier otro trastorno de personalidad (PLANTE *et al.* 2009) y se han reportado casos de respuesta paradójica con el alprazolam que ha originado conductas de desinhibición y aumento de los episodios de automutilación (CHÁVEZ-LEÓN *et al.* 2006).

En general, se recomienda iniciar los fármacos con dosis bajas e ir titulando en forma progresiva hasta alcanzar la dosis terapéutica. CHÁVEZ-LEÓN *et al.* (2006) llaman la atención sobre la necesidad de comunicar al paciente que se trata de un tratamiento con resultados en el largo plazo y que en algunos casos, la medicación puede ser asumida por el paciente como objeto transicional en los casos de sobredosis que pueden presentarse durante un episodio de ira o un acto impulsivo de autodestrucción.

En resumen, las diferentes revisiones sugieren que algunas medicaciones pueden ser útiles en el manejo de los síntomas de TBP pero la evidencia actual no apoya su efectividad sobre la severidad del cuadro clínico. Estos resultados contrastan con los observados en pacientes con TB-II donde los estabilizadores del estado de ánimo (lamotrigina, valproato) y los antipsicóticos atípicos (quetiapina) han demostrado ser útiles y prevenir recaídas en el largo plazo. De otro lado, los efectos terapéuticos de los antidepresivos y especialmente los ISRS no son concluyentes y, antes por el contrario, algunos investigadores consideran que están contraindicados en el tratamiento del TB-II por el alto riesgo de ocasionar virajes o ciclados rápidos.

CONCLUSIONES

El TBP es considerado por algunos autores como un trastorno que hace parte del espectro bipolar. Las alteraciones afectivas propias del TPB, que con frecuencia se asemejan a las manifestaciones emocionales del TB-II, se asocian con otros síntomas que merecen

ser tenidos en cuenta como las relaciones interpersonales tormentosas, los comportamientos de automutilación y la impulsividad que se suman a las manifestaciones clínicas de la desregulación afectiva.

El diagnóstico diferencial no deja de ser un reto para cualquier clínico, por lo que resulta indispensable elaborar la historia longitudinal de los síntomas (MARCINKO *et al.* 2009; MAGILL 2004).

La diferenciación entre los dos trastornos puede resultar aún más difícil en los casos agudos, por ejemplo en episodios de intentos de suicidio, debido a la frecuente comorbilidad de ambos trastornos, que tienden a la cronicidad. Sin embargo, es importante establecer el diagnóstico de TBP porque los pacientes pueden mejorar con psicoterapias específicas, como lo demostró el estudio de ZANARINI *et al.* (2010) quienes observaron mejoría clínica del 50% en un grupo de pacientes con TBP seguidos durante 10 años y, en algunos de los casos, la remisión de los síntomas se mantuvo durante dos años.

En el futuro, es deseable que se lleven a cabo estudios genéticos que permitan el manejo individual de cada paciente, que debería ser atendido en servicios especializados.

REFERENCIAS

- Abraham PF, Calabrese JR. Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: a shift from SSRIs to anticonvulsant and atypical antipsychotics? *J Affect Disord* 2008;111(1):21-30.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59:5-30.
- Alliani D, Tarantelli S. Pharmacotherapy in the treatment of borderline personality disorder. *Rev Psichiatr* 2009;44(6):357-73.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 2008;22(8):671-92.

- Binks CA, Fenton M, McCarthy L, et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD005652.
- Case BG. Dialectical behavior therapy versus general psychiatric management in the treatment of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(4):475.
- Chávez-León E, Ng B, Ontiveros-Uribe MP. Tratamiento Farmacológico del Trastorno Límite de la Personalidad. *Salud Mental* 2006 Sep-Oct;29:5;
- Chávez León E, del Bosque Garza J, Ontiveros Uribe MP. *Manual de Psicofarmacología*. México DF 2007.
- Delito J, Martin L, Riefkohl J, et al. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001;67;221-8.
- Goodwin FG, Jamison KR. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press. New York 2007.
- Gregory RJ, DeLucia-Deranja E, Mogle JA. Dynamic deconstructive psychotherapy versus optimized community care for borderline personality disorder co-occurring with alcohol use disorders: a 30 month follow up. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(4)292-8.
- Grilo CM, Shea MT, Sanislow CA. et al. Two-year stability and change in schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:767-75.
- Judd LL, Aksikal HS, Shettler PK, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: A clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003;73(1-2):19-32.
- Lieb K, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomized trials. *Br J Psychiatry* 2010;196:4-12.
- Magill CA. The boundary between borderline personality disorder and bipolar disorder: current concepts and challenges. *Can J Psychiatry*. 2004;49(8):551-6.
- Marcinko D, Vuksan-Cusa B. Borderline personality disorder and bipolar disorder comorbidity in suicidal patients: diagnostic and therapeutic challenges. *Psychiatr Danu* 2009;21(3):386-90.
- Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou AT, Guelfi JD, Rouillon F. Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: A review. *Encephale* 2008 Oct;34(5):452-8.

- Plante DT, Zanarini MC, Frankenburg FR, et al. Sedative-hypnotic use in patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *J Pers Disord* 2009;23(6):563-71.
- Raj YP. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rev* 2004;6(3):225-31.
- Rivero LE, Zarate L. *Manual de Trastornos Mentales*. México DF 2005.
- Silva H, Iturra P, Solari A. et al. Fluoxetine reponse in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatr Genet* 2010;20(1):25-30.
- Zanarini MC, Stanley B, Black DW. et al. Methodological considerations treatment trials for persons with personality disorder. *Ann Clinn Psychiatry* 2010;22(2):75-83.
- Zanarini MC, Frnakenburg FR, Reich DB. et al. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10 year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2010;167:663-7.

Estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar tipo II: Desarrollo de una nueva perspectiva de abordaje del espectro bipolar

Juan Francisco Gálvez Flórez, MD

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos para el manejo clínico del Trastorno Bipolar tipo II (TB-II) se han basado, generalmente, en consensos de expertos, así como en la peligrosa extrapolación de los resultados obtenidos con psicofármacos en pacientes con TB tipo I durante episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos o mixtos (BENAZZI 2007). Desde su primera descripción realizada por DUNNER *et al.* (1976) la cantidad de estudios que evalúan el desempeño de los psicofármacos en pacientes con TB-II no ha crecido en la misma proporción como ha sucedido en otros dominios psicopatológicos de los trastornos afectivos (PERUGI *et al.* 2006). Sin embargo, debemos reconocer que en las últimas dos décadas, el desarrollo de la neuropsicofarmacología ha permitido implementar nuevos esquemas terapéuticos en pacientes bipolares. Los antidepresivos selectivos, nuevos anticonvulsivantes con propiedades estabilizantes del ánimo, y los antipsicóticos atípicos con un amplio espectro de acción sobre signos y síntomas psiquiátricos, han

generado tanto nuevas alternativas como grandes controversias en el contexto terapéutico de la bipolaridad (PERUGI *et al.* 2006, GHAEMI *et al.* 2008). Estos descubrimientos recientes han motivado la inclusión de muestras de pacientes bipolares tipo II en las investigaciones psicofarmacológicas patrocinadas por la industria farmacéutica, así como en aquellas llevadas a cabo por grupos de investigación libres de conflictos de interés.

La población con TB-II había sido marginada de la investigación en trastorno bipolar durante el siglo XX, a pesar de comprender aproximadamente el 90% de los pacientes con quejas de inestabilidad afectiva que son atendidos a nivel primario y especializado (AKISKAL y MALLYA 1987; BENAZZI y AKISKAL 2001). HADJIPAVLOU *et al.* (2004) insisten en el pobre desarrollo de los estudios en TB-II, argumentando dificultades en la realización de adecuados diagnósticos e identificación de agrupaciones sintomáticas frecuentes en estos enfermos afectivos. Los síntomas subsindrómicos, las depresiones menores y los cuadros hipomaniacos breves pobremente reconocidos, recordados, o reportados por el paciente y sus familiares durante la entrevista, se convierten en una de las fuentes más frecuentes de dificultades diagnósticas que impiden lograr mejores y más tempranos abordajes psicofarmacológicos (JUDD *et al.* 2003). Los sesgos en el recuerdo y los interrogatorios clínicos insuficientes, generan de forma sistemática incapacidades en el clínico para llegar a un adecuado y confiable diagnóstico, indispensable para realizar un abordaje psicofarmacológico racional para este cuadro de inestabilidad afectiva crónica (ARVILOMMI *et al.* 2007). El TB tipo II debe ser abordado teniendo en cuenta las dimensiones de severidad y disfunción social producidas tanto por los episodios depresivos como por los episodios de hipomanía, buscando mejorar el pronóstico a partir de intervenciones efectivas (CULLEN-DRILL y CULLEN-DOLCE 2008).

En el presente capítulo describiremos, en primer lugar, los hallazgos en estudios realizados con fármacos considerados como

estabilizadores “clásicos” tales como el litio, el valproato y la carbamazepina y posteriormente, evaluaremos los estudios realizados con los estabilizadores del ánimo considerados como “atípicos” pero que cumplen con los criterios para ser considerados como un estabilizador del ánimo. No se incluyen en esta revisión estudios que evalúan de forma directa los efectos terapéuticos de los antipsicóticos atípicos, antidepresivos y algunas terapias de potenciación que serán abordados en otros capítulos de este libro.

TRATAMIENTO AGUDO DE LOS EPISODIOS AFECTIVOS

Crisis de hipomanía

Los pacientes que sufren de TB-II con predominio de episodios hipomaniacos no consultan a los servicios de urgencias ni a los consultorios ambulatorios por la exaltación afectiva como queja principal o motivo de consulta (KOUKOPOULOS 2003; JUDD *et al.* 2005). En la mayoría de los casos, reconstruimos las historias y experiencias clínicas de los pacientes hipomaniacos de forma retrospectiva al evaluarlos por un episodio depresivo mayor en la práctica privada, cuando consultan buscando soluciones a conflictos ambientales relacionados con su trastorno de inestabilidad del ánimo subyacente, o ante el surgimiento de una comorbilidad médica o psiquiátrica incapacitante en el curso de la enfermedad afectiva (BENAZZI y AKISKAL 2006a). Los cambios transitorios y pasajeros producidos a nivel afectivo, cognoscitivo y comportamental durante los episodios de hipomanía, tienden a pasar desapercibidos para los otros.

El funcionamiento global de los pacientes con TB-II en fase hipomaniaca en general se ve aumentado o ligeramente afectado en detrimento de sus actividades laborales (BENAZZI y AKISKAL 2006b). La disforia, la irritabilidad, la falta de necesidad de sueño y las

quejas cognoscitivas suelen mejorar en días, horas o minutos. Los breves cambios en el tono afectivo y las pasajeras fallas mnésicas no son considerados como patológicos por el paciente, por lo cual posterga su decisión de consultar al médico general o a un especialista. Por el otro lado, los clínicos cometemos graves errores en los casos que sospechamos TB-II al indagar por “Exaltaciones del ánimo o fluctuaciones del afecto evidentes” cuando en la mayoría de los pacientes hipomaniacos predominan los componentes de hiperactividad psicomotora como eje central de las manifestaciones psicopatológicas (BENZAZZI 2009).

Los episodios hipomaniacos documentados principalmente en forma retrospectiva, deben orientar nuestros esfuerzos a prescribir medicamentos que logren controlar y estabilizar el ánimo, que impidan tanto el surgimiento de nuevos cuadros de exaltación afectiva como de futuros episodios depresivos (KOUKOPOULOS 2006). Debemos recalcar que la depresión bipolar y el ciclado rápido son extremadamente incapacitantes y generan disfunción significativa en los pacientes bipolares tipo II, por lo cual se recomienda seleccionar estabilizadores del ánimo con comprobada eficacia y efectividad en el tratamiento de la depresión bipolar (POST *et al.* 2003; ALTSHULER *et al.* 2006).

Aun cuando no existen estudios controlados que evalúen la acción del carbonato de litio y los anticonvulsivantes clásicos en el tratamiento agudo de un episodio hipomaniaco, la mayoría de estos pacientes son manejados clínicamente con base en la evidencia disponible para los pacientes maniacos bipolares tipo I (KETTER *et al.* 2005).

La risperidona es el único medicamento que cuenta con un estudio abierto en el tratamiento agudo de episodios hipomaniacos, en el cual demostró efectividad clínica a lo largo de seis meses de seguimiento (VIETA *et al.* 2001).

Manejo de la depresión bipolar con estabilizadores del ánimo

Carbonato de Litio. Un estudio reciente incluyó una muestra de 303 pacientes bipolares tipo II con un episodio depresivo, para evaluar el tratamiento agudo con carbonato de litio comparado con quetiapina durante 8 semanas (YOUNG *et al.* 2008). Al finalizar la fase aguda de tratamiento, los pacientes con puntajes por debajo de 12 en las escalas de MADRS y YMRS, fueron incluidos en un estudio de extensión por 52 semanas. Los resultados preliminares no demostraron diferencias entre el litio y placebo durante la fase aguda de tratamiento.

AMSTERDAM y SHULTS (2008) compararon venlafaxina versus litio en un estudio abierto y aleatorio durante doce semanas en un grupo de 83 pacientes bipolares II deprimidos. Solo 37.5% de los pacientes que recibían litio completaron el estudio, cifra significativamente menor a la observada en el grupo de venlafaxina (79.1%). Las reducciones en los puntajes del HAM-D 28 favorecieron al grupo que se le administro el antidepresivo, con tasas de respuesta y remisión significativamente superiores (58.1% y 44.2%) a las observadas con carbonato de litio (20% y 7.5%). No se observaron aumentos en el YMRS o en las tasas de virajes clínicamente significativos en los dos grupos de pacientes.

Lamotrigina. Cinco estudios controlados (4 llevados a cabo por la casa matriz del medicamento) no han demostrado diferencias significativas con respecto al placebo en las medidas de desenlace primarias (GHAEMI *et al.* 2008). Los beneficios de la monoterapia con lamotrigina solo pudieron ser demostrados a partir de medidas de desenlaces secundarias en la depresión aguda, escenario en el cual se pueden inflar los resultados estadísticamente significativos pero no se traducen en una realidad clínica para los pacientes.

CALABRESE *et al.* (2008) publicaron un meta-análisis de 5 estudios en los cuales se evaluaba la acción terapéutica de la lamotrigina

sobre la depresión bipolar en pacientes tipo I y II, en los cuales no se observaron beneficios en las medidas de desenlace primarias. Solo en uno de los estudios se reportó significancia estadística para las medidas secundarias, con tasas de respuesta del 51% en los pacientes con TB-II y del 26% en pacientes bipolares tipo I (CALABRESE *et al.* 1999).

Tres estudios exentos de patrocinios de la industria farmacéutica han demostrado beneficios en el tratamiento agudo de la depresión bipolar con lamotrigina (FRYE *et al.* 2000; NOLEN 2007; SUPPES *et al.* 2008). En el primero de ellos, FRYE *et al.* (2000) analizaron un grupo de pacientes deprimidos con sintomatología mixta y refractaria, reportando tasas de respuesta con lamotrigina del 52%, que fue superior a la observada con gabapentina (26%) y placebo (23%).

El trabajo de SUPPES *et al.* (2008) es el primer estudio comparativo de diseño abierto que compara la acción terapéutica de la lamotrigina con el litio en una muestra integrada exclusivamente por pacientes con TB tipo II deprimidos. Los 90 pacientes fueron asignados a cada grupo en forma aleatoria para recibir dosis variables de los dos estabilizadores durante 16 semanas consecutivas, hasta alcanzar la dosis óptima de 200mg para lamotrigina, y rangos terapéuticos en sangre para el carbonato de litio entre 0.6-1.2 mEq/L. Al final del estudio ambos grupos de pacientes demostraron reducciones significativas en los puntajes del HAM-D17, sin presentarse diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.95$). Las tasas de respuesta fueron del 67.5% para lamotrigina y 55.1% para litio, mientras que en términos de remisión del episodio depresivo, se reportaron tasas del 65.9% y 55.1% respectivamente. Un 77.5% de pacientes que recibieron lamotrigina y un 59.2% de aquellos recibiendo litio, se mantuvieron libres de virajes a la hipomanía. La presencia de ciclado rápido en el 72% de la muestra, no influyó en las tasas de respuesta de ambos psicofármacos al compararlos con aquellos pacientes bipolares tipo II que no viraron. Un 42% de los pacientes no terminaron el protocolo, sin encontrarse diferencias entre

ambos grupos en las tasas de abandono por cualquier causa. Las características del diseño limitan la extrapolación de las conclusiones a todos los pacientes bipolares tipo II. Sin embargo, vale la pena resaltar que la severidad y cronicidad de la depresión bipolar en los pacientes incluidos en el estudio, hacen difícil pensar que la mejoría en ambos grupos pueda ser explicada por la autolimitación del cuadro depresivo en el tiempo.

En un metanálisis publicado por GEDDES *et al.* (2009) se hizo un análisis secundario de los resultados del tratamiento agudo de la depresión bipolar analizados en meta-análisis previos. Los autores utilizaron las puntuaciones en el HDRS y en el MADRS como medidas de desenlace primarias, estratificando los pacientes según la severidad de la depresión bipolar. En los 1072 participantes se demostraron efectos terapéuticos modestos pero significativos de la lamotrigina frente al placebo en aquellos pacientes que presentaban episodios depresivos con HDRS > 24 puntos. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 11 para encontrar estas diferencias entre lamotrigina y el placebo.

Otros estudios que comparan la lamotrigina con otros fármacos se han llevado a cabo, en forma exclusiva, en pacientes con TB-I, por lo cual no serán tenidos en cuenta en la presente revisión (BROWN *et al.* 2006; BROWN *et al.* 2008).

Valproato, carbamazepina y otros anticonvulsivantes. El valproato y la carbamazepina no cuentan con estudios controlados que evalúen su eficacia en el manejo de los episodios depresivos en pacientes bipolares tipo II (FOUNTOLAKIS y VIETA 2008).

JACOBSEN (1993) refiere respuestas terapéuticas a dosis bajas de valproato en 33 pacientes femeninos ciclotímicos y bipolares tipo II, que presentaban ciclado rápido y síndrome disfórico premenstrual. Al final de 15 meses de seguimiento, un 88% de los pacientes ciclotímicos y un 69% de los bipolares tipo II habían reducido significativamente sus patrones de ciclado e inestabilidad afectiva, con cambios clínicamente relevantes en el CGI ($p < 0.001$).

WINSBERG *et al.* (2001) en un estudio abierto administraron valproato en concentraciones plasmáticas promedio de 80.7 ug/ml durante doce semanas consecutivas a 19 pacientes bipolares tipo II deprimidos que nunca habían recibido un estabilizador de ánimo, obteniendo respuesta en el 63% de la muestra. Al realizar un análisis secundario, las respuestas fueron del 83% en quienes no habían recibido tratamiento previo con estabilizadores frente al 38% observado en el grupo de pacientes que habían recibido medicaciones diferentes a estabilizadores del ánimo. Al parecer, la exposición prematura a psicofármacos y la baja respuesta al valproato puede corresponder a una forma más severa del TB-II que tendería a ser más resistente y refractario a monoterapias; sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela hasta no contar con estudios mejor diseñados y con una muestra mayor de pacientes.

Otros anticonvulsivantes que poseen propiedades estabilizadoras del ánimo como topiramato, gabapentina, pregabalina, fenitoina, y oxcarbazepina tampoco poseen en la actualidad estudios controlados que avalen su prescripción como monoterapias en el tratamiento agudo de la depresión en pacientes bipolares tipo II (FOUNTOLAKIS y VIETA 2008).

POTENCIACIÓN DEL TRATAMIENTO AGUDO DEL TRASTORNO BIPOLAR TIPO II

Lamotrigina

La efectividad de lamotrigina en condiciones reales de tratamiento se evaluó en un estudio naturalístico con 110 pacientes bipolares tipo II correspondientes al 56% de una muestra (KETTER *et al.* 2009). Se observó que es prescrita cuando los pacientes se encuentran eutímicos o en la presencia de síntomas depresivos subsindromáticos o francamente manifiestos. Un 73.5% de los pacientes continúan tomando lamotrigina a lo largo del tiempo, con mejorías sintomáticas de los síntomas depresivos e

incrementó los niveles de eutimia alcanzados previamente. Vale la pena resaltar que la muestra de pacientes incluye un buen porcentaje de pacientes con diagnóstico dual, a quienes se les estaba administrando complejas combinaciones de psicofármacos antes de ingresar al estudio. La bajas tasas de discontinuación para lamotrigina (26.5%) hacen suponer que se trata de un fármaco bien tolerado y potencialmente efectivo en TB-II y en bipolares tipo I con predominio de la sintomatología depresiva que persisten sintomáticos. Se reportaron rash benignos en el 3.5% de los casos, sin evidencia de síndrome de Steven-Johnson o de rash maligno.

NIERENBERG *et al.* (2006) en un estudio abierto y aleatorio con 66 pacientes bipolares tipo I y II de la muestra del estudio STEP-BD evaluaron la respuesta a lamotrigina, risperidona e inositol durante 16 semanas, como tratamiento adicional. Los pacientes habían sido tratados previamente con dos estabilizadores del ánimo más un antidepresivo que no demostraron suficiente eficacia en la recuperación del episodio depresivo. Aun cuando no se reportaron diferencias significativas entre los tres medicamentos, la lamotrigina mostró tasas mayores de recuperación clínica (23.8%) que las observadas con inositol (17.4%) y risperidona (4.6%). Los pacientes del grupo de lamotrigina presentaron puntajes menores en las escalas que medían depresión y mayores puntajes en la escala de Funcionamiento Global (GAF).

SUPPES *et al.* (1999) habían reportado resultados negativos al adicionar lamotrigina a 8 pacientes bipolares tipo II.

Oxcarbazepina

JURUENA *et al.* (2009) realizaron un estudio en 52 pacientes bipolares (52 con TB-I y 25 con TB-II) que presentaban síntomas residuales a pesar de recibir un tratamiento continuo con carbonato de litio a concentraciones terapéuticas. Se les administró carbamazepina o oxcarbazepina en forma aleatoria, en una relación de uno a uno durante ocho semanas y se evaluaron los cambios en las escalas

YMRS, HDRS, MADRS CGI - S, y CGI - I. Las dosis de los anticonvulsivantes y los niveles plasmáticos de litio fueron similares en ambos grupos. Si bien es cierto que ambos medicamentos fueron efectivos en reducir las medidas utilizadas, la oxcarbazepina demostró ser ligeramente más efectiva y mejor tolerada, tanto en los pacientes con TB-I como con TB-II.

Topiramato

Sólo se cuenta con un estudio donde se evalúa su utilidad como terapia de potenciación en pacientes con trastorno bipolar tipo II. VIETA *et al.* (2003) en un estudio abierto evaluaron 19 pacientes bipolares (15 hipomaniacos, 4 depresivos) que presentaron respuestas insuficientes o intolerancia al carbonato de litio, la carbamazepina y el valproato a quienes se les administró topiramato durante doce semanas consecutivas. En los 16 pacientes que completaron el estudio se observaron mejorías significativas en las escalas YMRS, HDRS y CGI-BP-M ($p=0.0001$). El 53% de los pacientes hipomaniacos respondieron al topiramato y un 33% de ellos cumplieron los criterios de remisión. Dos de los cuatro pacientes bipolares tipo II depresivos respondieron y en uno de ellos se observó remisión del episodio actual. En general el topiramato fue bien tolerado, observándose reducción del peso corporal en el 33% de la muestra.

Estos resultados, aunque preliminares, sugieren la utilidad clínica del topiramato en pacientes bipolares tipo II resistentes o químicamente sensibles a las terapias psicofarmacológicas convencionales.

Gabapentina

Sólo se tiene la evidencia de una serie de casos de tipo retrospectivo. GHAEMI *et al.* (1998) observaron respuestas clínicas significativas en el 47% de los 19 pacientes bipolares tipo II evaluados, beneficios que fueron dos veces más altos que los observados en los pacientes tipo I.

PREVENCIÓN DE NUEVOS EPISODIOS

Carbonato de litio

Los estudios realizados por el grupo de DUNNER demostraron los efectos profilácticos del carbonato de litio en pacientes con Trastorno Bipolar Tipo II. En el primer estudio que limitó la muestra de pacientes a aquellos que cumplían criterios para TB tipo II con historias de depresiones recurrentes y cuadros hipomaniacos, se demostró que el litio produjo una reducción significativa en la prevalencia de nuevos episodios afectivos durante un seguimiento aproximado de 16 meses y, además, los pacientes que tomaron litio presentaron nuevos episodios depresivos de menor intensidad y mayor capacidad funcional (DUNNER *et al.* 1976). En el segundo estudio, se incluyeron 18 pacientes bipolares tipo II en una muestra de 81 pacientes con TB que recibieron tratamiento profiláctico con carbonato de litio durante 4-5 años consecutivos, observándose que la frecuencia de nuevos episodios depresivos fue 50% menor en el grupo que recibió litio comparados con los pacientes a quienes aleatoriamente se les suministró placebo (FIEVE *et al.* 1976). Como en el estudio anterior, los nuevos episodios depresivos fueron menos severos y frecuentes y un menor número de pacientes discontinuaron el litio por la emergencia de la recurrencia depresiva. Los resultados sugieren que el litio puede tener un efecto profiláctico en pacientes deprimidos bipolares II, pero se requieren nuevos estudios con muestras más representativas que permitan confirmar su acción terapéutica en pacientes con TB-I.

PESELOW *et al.* (1982) al realizar un seguimiento durante dos años a 102 pacientes bipolares tipo II, 69 ciclotímicos, y 43 pacientes con trastorno depresivo mayor que recibieron carbonato de litio observaron que los episodios depresivos subsecuentes disminuyeron en un 42-55% en los pacientes bipolares II, 26-36% en los ciclotímicos, y 31-42% en los pacientes unipolares.

KANE *et al.* (1982) en un estudio con 22 pacientes bipolares tipo II, en remisión durante seis meses, a quienes distribuyeron en forma aleatoria para recibir carbonato de litio, imipramina, la combinación de ambos psicofármacos, o placebo, encontraron que el litio demostró disminuir las recurrencias a cualquier episodio afectivo, en tanto que la imipramina no generó mayor efecto en términos de beneficios o perjuicios clínicos. TONDO *et al.* (1998) demostraron beneficios superiores en términos de profilaxis para el carbonato de litio en bipolares tipo II, con reducción significativa en el número de episodios afectivos durante cuatro años de seguimiento. Los periodos de estabilidad entre los episodios fueron en promedio 6 veces más largos y sostenidos que los observados en pacientes con TB tipo I, con una reducción en las tasas de hospitalización del 98%, que son superiores a las observadas en pacientes con TB-I (88%). Otro estudio realizado por el mismo grupo de investigadores con una muestra de 30 pacientes bipolares tipo II, mostró resultados negativos para el carbonato de litio, cuando se reinició la administración cuatro meses después de haberlo discontinuado al haberse alcanzado la remisión de un episodio depresivo previo (TONDO *et al.* 1997).

GREIL *et al.* en el estudio MAP realizaron un seguimiento durante 2.5 años a 57 pacientes bipolares tipo II y bipolares no especificados, sin poder demostrar diferencias significativas entre la acción profiláctica del litio y la carbamazepina en los pacientes con TB-II (GREIL *et al.* 1998; GREIL *et al.* 1999). Sin embargo, al realizar un análisis secundario de los resultados demostraron un mejor efecto de la carbamazepina en la prevención de nuevos episodios en pacientes con síntomas “no clásicos” del trastorno bipolar, pacientes que al recibir carbonato de litio presentaron mayores tasas de rehospitalización en el largo plazo (GREIL y KLEINDIENST 1999; KLEINDIENST y GREIL 2000). Los investigadores alemanes concluyen que el litio puede ser más benéfico en pacientes bipolares tipo II con manifestaciones clínicas “clásicas” del trastorno, especialmente en aquellos pacientes con riesgo o conductas suicidas.

DESHAUER *et al.* (2005) evaluaron la eficacia del tratamiento preventivo con carbonato de litio en una revisión de los estudios publicados entre 1966 y 2004. El metanálisis incluye nueve estudios con 1432 pacientes bipolares I y II, de los cuales solo 727 fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir litio o placebo y el resto de la muestra se perdió en las fases de previas por diversas razones e inconvenientes. Los autores consideran que un efecto cohorte a lo largo de tres décadas, impide desarrollar un adecuado análisis que permita obtener conclusiones sólidas acerca de la utilización del carbonato de litio como monoterapia profiláctica tanto en TB tipo I como en el tipo II. TONDO *et al.* (2001) reevaluaron los efectos profilácticos del litio en 360 pacientes con trastorno bipolar tipo I y II durante un año de tratamiento, observando que tanto la frecuencia de los episodios como el tiempo que permanecieron enfermos los pacientes, disminuyó en forma más significativa en los pacientes con TB-II.

El mismo grupo de investigadores evaluó en un diseño naturalístico la efectividad del litio durante las etapas de mantenimiento en 142 pacientes bipolares tipo II con evidencia de ciclado rápido, encontrando que el riesgo de ciclado fue 5 veces más alto en los pacientes con TB tipo II (BALDESSARINI *et al.* 2000).

Bajo condiciones controladas, CALABRESE *et al.* (2005) evaluaron el efecto preventivo de nuevos episodios afectivos del carbonato de litio versus valproato en 254 pacientes bipolares tipo I y II con ciclados rápidos durante veinte semanas. Aún cuando sólo el 24% de los pacientes permaneció en el estudio, se determinó que ambos medicamentos arrojaron resultados decepcionantes con tasas de recaídas y recurrencias a cualquier episodio afectivo del 56% para litio y el 50% para el valproato, aun cuando este último mostró menor incidencia de efectos adversos. Llama la atención que el valproato no mostró mayor efectividad lo que contradice las observaciones clásicas que lo consideraban como una buena alternativa en la prevención de recurrencias depresivas en el TB-II.

KEMP *et al.* del grupo de investigación de Case Western Reserve University en Cleveland (2009) publicaron un trabajo con 149 pacientes bipolares Tipo I y II con ciclados rápidos y consumo de sustancias psicoactivas, en el cual evaluaron los efectos profilácticos de la terapia con litio en monoterapia comparada con la administración conjunta de litio más valproato durante seis meses de tratamiento. Desafortunadamente, un 79% de la muestra se perdió en la fase de tratamiento abierto previo a la fase aleatoria, limitando las conclusiones y resultados del estudio. En los 31 pacientes en el análisis, no se demostró un beneficio de la terapia combinada sobre la monoterapia con carbonato de litio.

Valproato de Sodio

Se utiliza con frecuencia en pacientes con TB-I, y varios estudios respaldan su utilización en las fases agudas y de mantenimiento de pacientes con predominio de episodios maníacos y mixtos, pero no cuenta con la evidencia suficiente para ser considerada una medicación de primera línea en el tratamiento de los pacientes bipolares tipo II.

Los otros que incluyen muestras de pacientes con TB-II fueron mencionados en la sección anterior, dado que se utilizó el valproato como comparador activo del carbonato de litio, sin que hubiera mostrado superioridad en ninguna de las variables clínicas primarias medidas en los diferentes ensayos.

Los otros estudios disponibles que evalúan el valproato en el TB tipo II, incluyen muestras de pacientes con presencia de comorbilidades y sintomatología mixta en los diversos ejes del DSM - IV, pacientes que no corresponden a la descripción “pura” del TB tipo II. FRANKENBURG y ZANARINI (2002) distribuyeron en forma aleatoria a 30 mujeres con diagnósticos de trastorno de personalidad límite y trastorno bipolar tipo II para recibir valproato (n=20) o placebo (n=10) durante seis meses de tratamiento. El valproato demostró ser seguro y eficaz al disminuir

los puntajes de sensibilidad interpersonal, hostilidad y agresión en el SCL-90, así como en reducir la frecuencia de conductas agresivas de tipo impulsivo medidas por el MOAS (Modificación de McLean del *Overt Aggression Scale*). Su efectividad en términos de la modulación afectiva no fue reportada como una medida de desenlace en el estudio.

A la fecha, no existen otros artículos publicados que se hayan enfocado específicamente en estudiar los efectos profilácticos del valproato en pacientes con TB-II sin comorbilidad. Por lo tanto, se puede concluir que en el escenario del TB tipo II, el valproato no cuenta con la suficiente evidencia para desplazar al litio como fármaco de primera línea durante las fases profilácticas del tratamiento farmacológico.

Lamotrigina

En el primero de los estudios disponibles que evalúan este fármaco anticonvulsivante atípico en el mantenimiento del trastorno bipolar refractario, CALABRESE *et al.* (1999) administraron lamotrigina, en forma aleatoria, como monoterapia (n=15) o potenciador (n=60) a un grupo de 75 pacientes con TB tipo I y II, para el tratamiento de episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y/o mixtos. El 68% de los 40 pacientes depresivos incluidos en el estudio, respondió a la administración de lamotrigina y un 84% de los 31 pacientes con cuadros de exaltación afectiva incluyendo las hipomanías, mostraron reducción de las puntuaciones en la *Mania Rating Scale*, siendo mejor la respuesta para los síntomas hipomaniacos (74%) que para los síntomas depresivos (42%).

La lamotrigina cuenta con algún grado de evidencia para ser incluida como una alternativa psicofarmacológica en el manejo de pacientes bipolares tipo II con ciclado rápido. BOWDEN *et al.* (1999) evaluaron la misma muestra de pacientes, midiendo el efecto terapéutico de lamotrigina en pacientes con o sin evidencia de ciclado rápido, observando que la eficacia fue similar en ambos

grupos, respecto a la mejoría de la sintomatología afectiva en general, pero con predominio del efecto terapéutico en la sintomatología depresiva independiente de la presencia o no de ciclado rápido. En los pacientes con historia de múltiples y tempranos episodios de exaltación afectiva, la mejoría fue significativamente inferior en presencia de ciclado rápido e inversamente proporcional al grado de severidad clínica del episodio de exaltación anímica.

CALABRESE *et al.* (2000) estudiaron la acción profiláctica de lamotrigina al agregarla al esquema psicofarmacológico en 324 pacientes bipolares tipo I y II, de los cuales 182 ingresaron en la fase controlada doble ciego durante seis meses, fase en la que se comparó la lamotrigina versus el placebo, teniendo como medidas primarias de desenlace los cambios en el GAF y el CGI-S. El 41% de los pacientes tratados con lamotrigina y el 26% de quienes recibieron placebo se mantuvieron libres de recaídas o recurrencias afectivas durante 24 semanas ($p=0.03$). Los pacientes bipolares tipo II mostraron tendencia a mantenerse asintomáticos durante un tiempo mayor sin requerir la adición de nuevos medicamentos al régimen psicofarmacológico, tendencia que no fue significativa ($p=0.073$), como tampoco lo fue el tiempo para discontinuar la lamotrigina por cualquier causa, incluyendo la falta de efectividad clínica ($p=0.015$). Cabe mencionar que los resultados positivos observados en este estudio que favorecen la prescripción de lamotrigina en TB-II que se acompaña de ciclado rápido se limitan a las medidas secundarias de desenlace. Un segundo estudio no publicado por la casa matriz, no demostró los beneficios anteriormente descritos en pacientes con trastorno bipolar tipo II y ciclado rápido.

GOLDBERG *et al.* (2008) hicieron un nuevo análisis de la muestra anterior de pacientes bipolares II con ciclado rápido con el objeto de evaluar, en forma retrospectiva durante 26 semanas, las propiedades estabilizadoras del ánimo de la lamotrigina, mediante la aplicación del autoreporte o *Life Chart Method* y observaron

que los pacientes bipolares que recibieron lamotrigina tuvieron 1.8 veces más oportunidad de lograr la eutimia por lo menos una vez por semana durante los seis meses subsecuentes ($p=0.014$). Debemos tener en cuenta que para enfermos tan severamente comprometidos, lograr momentos de eutimia que alternen con desestabilización afectiva, puede ser considerado un buen resultado terapéutico, dados los altos índices de resistencia y refractariedad que se observa en ellos.

Desafortunadamente hasta la fecha no existen disponibles estudios en pacientes bipolares tipo II similares a los dos ensayos LAMLit que certificaron la efectividad de la lamotrigina en prevenir recurrencias de cualquier episodio afectivo en pacientes bipolares tipo I (CALABRESE *et al.* 2003; BOWDEN *et al.* 2003). Esperamos en el futuro contar con estudios que evalúen la acción profiláctica de este modulador atípico en muestras más grandes de pacientes bipolares tipo II.

Otros Anticonvulsivantes

Gabapentina. Este anticonvulsivante cuenta con un estudio que evalúa su efectividad profiláctica como terapia de potenciación en 25 pacientes bipolares tipo I y II durante un año de seguimiento (VIETA *et al.* 2006). Se estableció como medida de desenlace primario el cambio en el CGI-BP- M, siendo las diferencias al final del estudio estadísticamente significativas a favor de gabapentina, pero no pueden ser consideradas clínicamente favorables por ser menores a dos puntos.

Oxcarbazepina. En un estudio aleatorio y controlado con 55 pacientes bipolares tipo I y II se evaluó la eficacia de la oxcarbazepina comparada con placebo por 52 semanas, estableciendo como medidas de desenlace primario los cambios en las escalas YMRS y el MADRS. (VIETA *et al.* 2008). Los investigadores no encontraron diferencia en términos del tiempo para una nueva recurrencia y la diferencia observada en el

porcentaje de recurrencia no fue estadísticamente significativa, aun cuando los pacientes que recibieron oxcarbazepina mostraron tendencia a presentar menor número de recurrencias depresivas que el grupo placebo (11.54% vs. 31.03%) y un mejor puntaje en la escala de funcionamiento global. Además, se observó mayor control de los fenómenos impulsivos en el grupo de la oxcarbazepina.

Hasta la fecha, no existen estudios disponibles con otros anticonvulsivantes en el mantenimiento de pacientes bipolares tipo II.

CONCLUSIONES

A pesar de la escasez y pobreza metodológica de la mayoría de los estudios disponibles para el manejo clínico del trastorno bipolar tipo II, se pueden generar algunas conclusiones preliminares sobre las estrategias psicofarmacológicas con los estabilizadores del ánimo como opciones terapéuticas de primera línea.

La lamotrigina y el carbonato de litio cuentan con estudios controlados, ensayos abiertos y observaciones clínicas que han demostrado sus beneficios terapéuticos a largo plazo en muestras de pacientes bipolares tipo II. La lamotrigina parece conferir mejor protección a los pacientes con ciclado rápido, mientras que el litio ha mostrado ser eficaz como agente profiláctico en los pacientes que presentan patrones más “clásicos” de la enfermedad bipolar.

El divalproato que cuenta con dos estudios de pobre metodología ha mostrando algún grado de eficacia en el contexto de los síntomas depresivos y sus beneficios son mayores a largo plazo en el contexto de comorbilidades psiquiátricas asociadas con el TB-II, tales como la impulsividad, los trastornos de personalidad, y el abuso de sustancias. Su acción sobre los componentes hipomaniacos no ha podido ser corroborada en estudios clínicos adecuadamente diseñados.

La carbamazepina parece beneficiar aquellos pacientes bipolares tipo II con predominio de síntomas atípicos o alejados de las presentaciones clásicas de la enfermedad.

Otros anticonvulsivantes como la gabapentina, la oxcarbazepina, y el topiramato cuentan con estudios de potenciación que requieren replicación a gran escala bajo condiciones experimentales controladas.

Las combinaciones de estabilizadores del ánimo con antidepresivos (venlafaxina, fluoxetina, sertralina, o bupropion) o antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona) probablemente logren mayor estabilización afectiva y mayor neuroprotección para este tipo de pacientes, tan frecuente en la práctica clínica.

Es nuestro deber, como profesionales de la salud involucrados en el cuidado de pacientes bipolares, fomentar el desarrollo de un mayor número de protocolos de investigación en el campo del TB-II en nuestro país y la región Latinoamericana, que nos permitan, en un mediano plazo, definir sistemáticamente las terapias psicofarmacológicas combinadas más eficientes para este grupo de pacientes, como se ha logrado hacer con los pacientes bipolares tipo I.

En la tabla 1 proponemos unas pautas guías para el manejo de los pacientes bipolares tipo II con estabilizadores del ánimo.

Tabla 1
Pautas para el manejo de pacientes con TB tipo II: Énfasis en la utilización de estabilizadores del ánimo

- 0) Descartar compromiso orgánico y confirmar diagnóstico primario de TB-II
 - Exámenes de laboratorio y paraclínicos
 - Imágenes Diagnósticas
- 1) Iniciar el tratamiento con un estabilizador del ánimo
 - Sin historia de ciclado Rápido (Litio → lamotrigina → valproato)
 - Presencia o historia de ciclado Rápido (Lamotrigina → litio → valproato)
- 2) Iniciar con dosis mínimas efectivas del estabilizador y ajustar según respuesta aguda y/o efectos tóxicos
 - Litio 0.5-0.8 Meq/L → Buscar niveles alrededor de 1.0 Meq/L
 - Valproato 60-75 ug/ml → Buscar niveles alrededor de 90 Meq/L
 - Lamotrigina 100mgs vo día → Buscar dosis entre 200-400mgs día
- 3) Iniciar terapia combinada cuando no se logra la estabilización afectiva con la monoterapia después de 8-12 semanas de tratamiento
 - En estados depresivos mixtos → Agregar divalproato
 - En ciclado rápido o ciclotimia → Agregar lamotrigina
 - Síntomas atípicos de bipolaridad → Agregar carbamazepina
- 4) Asociar anticonvulsivantes atípicos con pocos efectos secundarios con efectividad comprobada en caso de comorbilidad
 - Irritabilidad, impulsividad, depresión, dolor → Oxcarbazepina
 - Trastornos de la alimentación, obesidad, cefaleas → Topiramato
 - Ansiedad, dolor → Gabapentina
- 5) Evitar utilizar antidepresivos en monoterapia
 - Tricíclicos → ISRNS (venlafaxina, duloxetina) → ISRS (sertralina, paroxetina) → ISRD (bupropion)
- 6) Utilizar combinaciones de estabilizadores del ánimo con antidepresivos con baja incidencia de viraje o desestabilización
 - Sertralina, bupropion, paroxetina
- 7) Limitar la formulación de los antidepresivos a las fases agudas del tratamiento de los episodios depresivos
 - Solo un 20% requiere un antidepresivo en el mantenimiento
- 8) Evitar antidepresivos en pacientes de las siguientes poblaciones
 - Pacientes geriátricos
 - Historias de virajes a hipomanía
 - Desestabilización afectiva interepisódica
 - Ciclado rápido
 - Abuso de sustancias psicoactivas
- 9) Agregar un antipsicótico atípico con propiedades estabilizadoras el ánimo
 - Surgimiento hipomanías durante tratamiento → Risperidona*
 - Respuestas antidepresivas insuficientes con los estabilizadores del ánimo → Quetiapina**
- 10) Asociar intervenciones psicoterapéuticas en pacientes que han alcanzado la eutimia durante el tratamiento psicofarmacológico
 - Psicoterapia interpersonal y de los ritmos sociales (IPSRT)
 - Terapia cognoscitivo comportamental
 - Psicoterapias enfocadas en la familia
 - Grupos psicoeducativos

* Cuenta con evidencia Grado C (Estudio Abierto)

** Cuenta con evidencia Grado B (4 Estudios Controlados)

REFERENCIAS

- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the Soft Bipolar Spectrum: Treatment Implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006 Oct;67(10):1551-60.
- Amsterdam JD, Shults J Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Apr;28(2):171-81.
- Arvilommi P, Suominen KS, Mantere OK, et al. Adequacy of Treatment Received by Diagnosed and Undiagnosed Patients with Bipolar I and II Disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:102-10.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000 Dec;61(1-2):13-22.
- Benazzi F. A prediction rule for diagnosing hypomania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Mar 17;33(2):317-22.
- Benazzi F. Bipolar Disorder II: Epidemiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs* 2007;21(9):727-40.
- Benazzi F, Akiskal HS. Biphasic Course in Bipolar II Outpatients: Prevalence and Clinical Correlates of a Cyclic Pattern Described by Baillager and Falret in Hospitalized patients in 1854. *J Affect Disord* 2006;96:183-187.
- Benazzi F, Akiskal HS. Delineating Bipolar II Mixed States in the Ravenna-San Diego Collaborative Study: The Relative Prevalence and Diagnostic Significance of Hypomanic Features During Major Depressive Episodes. *J Affect Disord* 2001;67:115-22.
- Benazzi F, Akiskal HS. The Duration of Hypomania in Bipolar II Disorder in Private Practice: Metodology and Validation. *J Affect Disord* 2006; 69:189-96.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE Jr, Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999 Apr 15;45(8):953-8.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and

- lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr;60(4):392-400.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, Tohen M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Dec;11:1-10.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006 Jul;67(7):1025-33.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1019-23.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeauugh-Geiss J. Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep;64(9):1013-24.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Nov;162(11):2152-61.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000 Nov;61(11):841-50.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A Double-Blind Placebo Controlled Study of Lamotrigine Monotherapy in Outpatients with Bipolar I Depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the Acute Treatment of Bipolar Depression: Results of Five Double-Blind, Placebo Controlled Trials. *Bipolar Disord* 2008;10:323-33
- Cullen-Drill M, Cullen-Dolce D. Early and Accurate Diagnosis of Bipolar II Disorder Leads to Successful Outcomes. *Perspectives in Psychiatric Care* 2008;44(2):110-19

- Deshauer D, Fergusson D, Duffy A, Albuquerque J, Grof P. Re-evaluation of randomized control trials of lithium monotherapy: a cohort effect. *Bipolar Disord* 2005 Aug;7(4):382-7.
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable Factors in the Severity of Affective Illness. *Biol Psychiatry* 1976;11:31-42.
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1976 Jan;33(1):117-20.
- Fieve RR, Kumbarachi T, Dunner DL. Lithium Prophylaxis of Depression in Bipolar II, Bipolar II and Unipolar Patients. *Am J Psychiatry* 1976;133(8):925-9
- Fountoulakis KN., Vieta E. Treatment for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Available Data and Clinical Perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999-1029
- Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002 May;63(5):442-6
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A Placebo-Controlled Study of Lamotrigine and Gabapentin monotherapy in Refractory Mood Disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for Treatment of Bipolar Depression: Independent Meta-Analysis and Meta-regression of Individual Patient Data From Five Randomized Trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
- Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RR. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008 Nov;118(5):347-56.
- Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin Treatment of Mood Disorders: A Preliminary Study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:426-9.
- Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. Publication Bias and the Pharmaceutical Industry: The Case of Lamotrigine in Bipolar Disorder. *Medscape J Med* 2008;10(9):211-18.
- Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008 Jan;63(1):125-30.

- Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Dec;18(6):455-60.
- Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Sep;14(5):283-5.
- Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of Bipolar II Disorder: A Critical Review of Current Evidence. *Bipolar Disord* 2004;6:14-25.
- Jacobsen FM. Low-Dose Valproate: A New Treatment for Cyclothymia, Mild Rapid Cycling Disorders, and Premenstrual Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993;54:229-34.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-Term Weekly Symptomatic Status of Bipolar Disorder II. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders: A Prospective, Comparative, Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-30.
- Jurueña MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Feb 1;33(1):94-9.
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982 Sep;39(9):1065-9.
- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Calabrese JR. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry* 2009 Jan;70(1):113-21.
- Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC, et al. Effectiveness of Lamotrigine in Bipolar Disorder in a Clinical Setting. *J Psychiatr Res* 2009;43:13-23.
- Ketter TA, Wang PO, Nowakowska C, et al. *Treatment of Acute Mania in Bipolar Disorder*. In: Ketter TA (ed). *Advances in the Treatment of Bipolar Disorder*. Washington, DC. American Psychiatric Publishing. 2005:11-55.

- Kleindienst N, Greil W. Differential Efficacy of Lithium and Carbamazepine in the Prophylaxis of Bipolar Disorder: Results of the MAP Study. *Neuropsychobiology* 2000;42(suppl)1:2-10.
- Koukopoulos A. Ewald Hecker's Description of Cyclothymia as a Cyclical Mood Disorder: It's relevance to the Modern Concept of Bipolar II. *J Affect Disord* 2003;73:199-205.
- Koukopoulos A. *The Primacy of Mania*. In: Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient*. 2006. John Wiley & Sons Ltd. Chapter 10 pp.169-92.
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):210-16.
- Nolen W. Treatment of Bipolar Depression. Paper Presented at the 7th International Conference on Bipolar Disorders. June 7-9, 2007. Pittsburgh, Pennsylvania.
- Perugi G, Ghaemi SN, Akiskal HS. *Diagnostic and Clinical Management Approaches to Bipolar Depression, Bipolar II and Their Comorbidities*. In: Akiskal HS., Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient*. 2006. John Wiley & Sons Ltd. Chapter 11. pp.193-234.
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, et al. Lithium Prophylaxis of Depression in Unipolar, Bipolar II, and Cyclothymic Patients. *Am J Psychiatry* 1982;139:747-52.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003 Jun;64(6):680-90.
- Suppes T, Brown ES, McElroy SL, et al. Lamotrigine for the Treatment of Bipolar Disorder: A Clinical Case Series. *J Affect Disord* 1999; 53:95-98.
- Suppes T, Maranguell LB, Bernstein IH, et al. A Single Blind Comparison of Lithium and Lamotrigine for the Treatment of Bipolar II Depression. *J Affect Disord* 2008;111:334-43.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001 Jun;41:184-90.

- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998 May;155(5):638-45.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, et al. Effectiveness of Restarting Lithium After its Discontinuation in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:548-50.
- Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Vallès V, Pérez-Blanco J, Roca E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Jun;11(4):445-52.
- Vieta E, Manuel Goikolea J, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, Masramon X, Sanchez-Moreno J, Colom F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006 Mar;67(3):473-7.
- Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Torrent C, Benabarre A, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Comes M, Corbella B. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003 Oct;4(4):172-6.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Role of Risperidone in Bipolar Disorder II: An Open 6 Month Study. *J Affect Disord* 2001;67:213-19.
- Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001 Dec;67(1-3):207-12.
- Young AH, Carlsson A, Olausson B, et al. A double-Blind Placebo Controlled Study with Acute and Continuation Phase of Quetiapine and Lithium in Adults with Bipolar Depression (Embolden I). *Bipolar Disord* 2008;10(suppl.1):451.

¿Son útiles los antidepresivos en el trastorno bipolar II?

*Manuel Ortega Sánchez, MD
Pastor Oropeza Herrera, MD*

Se puede afirmar, con poco margen de error, que el uso de antidepresivos (AD) en el trastorno bipolar (TB) es una de las áreas más controvertidas en el tratamiento farmacológico de las enfermedades mentales. En un trabajo anterior revisamos exhaustivamente el tema hasta el año 2007 (ORTEGA y OROPEZA 2008), y en el presente capítulo haremos una revisión de esa información y pondremos el énfasis en las publicaciones de los últimos tres años.

La visión tradicional, basada más en los cincuenta años de experiencia clínica que en la evidencia científica, concluye que los antidepresivos son útiles en el tratamiento de la depresión bipolar (DP). El “Consenso de expertos en el tratamiento del TB” concluye que en combinación con los estabilizadores del humor (EH) es la primera elección en el tratamiento de los pacientes bipolares deprimidos. No obstante, dejan claro la importancia de no utilizarlos en monoterapia y los riesgos de su uso: el viraje a la manía y la inducción de ciclos rápidos (SACHS *et al.* 2000).

Esta postura se ve reflejada en varios trabajos que muestran que más del 50% de los pacientes bipolares se encuentran en

tratamiento con antidepresivos pero para sorpresa de los investigadores muchos de ellos en monoterapia (KUPFER *et al.* 2002; SHI *et al.* 2004; GHAEMI *et al.* 2006; BALDESSARINI *et al.* 2007).

En Venezuela, una encuesta a 259 psiquiatras mostró que el 50% consideraba la combinación de estabilizadores del humor con antidepresivos la indicación más adecuada para el tratamiento de la depresión bipolar (ORTEGA *et al.* 2004). En el 2010, siguiendo la misma metodología, con una muestra de 95 psiquiatras, solamente el 42% compartía este criterio (ORTEGA *et al.* 2010).

Este planteamiento, con el que entramos en el siglo XXI, se ve seriamente cuestionado en el año 2002 cuando la Asociación Psiquiátrica Americana publica la segunda edición de sus guías de tratamiento en las que recomienda un uso más conservador y restringido de los AD en el tratamiento de la DB (HIRSCHFELD *et al.*, 2002).

Este hecho generó la constitución de dos bloques de opinión: uno que defiende la eficacia y seguridad de los AD, representado por lo que se ha denominado “El grupo Múnich” con MÖLLER y GRUNZE como principales artífices, y por otro lado un grupo de psiquiatras norteamericanos entre los que destacan GOODWIN y GHAEMI quienes cuestionan su utilización. En la tabla 1 se resumen las principales áreas de conflicto.

Ante la complejidad y extensión del tema resulta útil plantearse las siguientes preguntas:

1. ¿Son eficaces los AD en el tratamiento de la DB?
2. ¿Por cuánto tiempo deben utilizarse?
3. ¿Cuál es el riesgo de viraje a manía?
4. ¿La eficacia y seguridad es similar en bipolares I y bipolares II?

Tabla 1
Aéreas de conflicto del uso de antidepresivos en el tratamiento del trastorno bipolar

Aspecto	En pro de los antidepresivos	En contra de los antidepresivos
Viraje a manía	Bajo	Alto
Riesgo suicida	Lo disminuyen	No hay pruebas. El litio si las tiene
Efectividad en la depresión bipolar	Son efectivos	No son mejores que los estabilizadores del ánimo
Efectividad de los estabilizadores del ánimo	Poca en depresión bipolar	Litio y Lamotrigina son buenos antidepresivos
Riesgo de los antidepresivos	Se han exagerado	Riesgos de viraje y de inducción de ciclos rápidos
Indicación de los antidepresivos	Frecuente con estabilizadores del ánimo	Sólo en depresiones severas
Tiempo de uso	Largo tiempo, no menos de 12 meses	Descontinuar al mejorar, salvo si hay historia previa de recaídas al descontinuar

Fuente: GHAEMI *et al.* Antidepressants in bipolar disorders: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003;5;421-433. Modificado.

EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN BIPOLAR

En contra de lo que pudiera pensarse, la evidencia científica en esta área es escasa. Para el año 2003, GHAEMI y Hsu encuentran que sólo se han publicado 23 ensayos clínicos aleatorios que incluyen a un total de 2.045 pacientes: 10 con tricíclicos, 3 con IMAO, 6 con ISRS, 3 con bupropion y 1 con venlafaxina. Del análisis de esta data los autores concluyen:

- Los tricíclicos son los antidepresivos más estudiados en el TB siendo efectivos pero con alto riesgo de viraje a manía.
- Los IMAO han demostrado ser medicaciones útiles.
- El bupropion es efectivo y tiene poco riesgo de viraje.
- Los ISRS como grupo han sido poco estudiados. La paroxetina es la molécula que tiene más estudios y muestra eficacia y bajo riesgo de viraje.

GIJSMAN *et al.* (2004) en una revisión sistemática y un metanálisis sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos en la DB, observaron que de los 23 trabajos encontrados sólo 12 cumplían con los criterios para ser seleccionados. Los autores concluyen que los antidepresivos son más efectivos que el placebo tanto en la obtención de respuesta (NNT 4.2) como en la remisión del cuadro (NNT 8.4) y, en segundo lugar, que exceptuando los tricíclicos que producen viraje en un 10% de los pacientes, los demás antidepresivos tienen un riesgo mínimo de viraje (3,2%). Este artículo por la polémica que ha generado se ha convertido en lectura obligatoria para cualquier interesado en el tema.

GHAEMI y GOODWIN (2005) en una carta enviada al editor del American Journal of Psychiatry, consignan una serie de críticas al trabajo anterior, entre ellas resaltan: el número reducido de trabajos incluidos, el peso del trabajo de TOHEN *et al.* (2003) sobre la utilidad de fluoxetina/olanzapina en DB que, además, no tiene ningún brazo con fluoxetina sola y otras observaciones referentes a la influencia de los EH utilizados. La importancia de estas reflexiones deja abierta de nuevo la controversia, que con el metanálisis de GIJSMAN, parecía inclinarse a favor del uso de los AD.

En el año 2006 se publican varios trabajos sobre el uso de AD en el tratamiento de la DB que es necesario reseñar. SCHAFFER *et al.* observan que en pacientes bipolares deprimidos en tratamiento

con EH la adicción de lamotrigina o citalopram es igualmente efectiva, con una tasa de respuesta de 31.6 % y 52.6% a las seis y doce semanas respectivamente. FONSECA *et al.* publicaron un trabajo abierto sobre el uso de escitalopram en 20 pacientes con DB en el cual obtienen una disminución de 12 puntos en la escala HAM-D y POST *et al.* en un ensayo aleatorio, doble ciego a 10 semanas con 184 pacientes de la Stanley Foundation Research Network en el cual compararon bupropion, sertralina y venlafaxina obtuvieron una tasa de respuesta y remisión cercana al 50%, sin observar diferencias entre los tres fármacos.

Sin duda, el trabajo más importante lo constituye el reporte del STEP-BD llevado a cabo por SACHS *et al.* (2007). Se trata de un ensayo aleatorio, doble ciego, a 26 semanas con una muestra de 366 pacientes que compara el uso de antidepresivos (bupropion y paroxetina) versus placebo en combinación con estabilizadores del humor en DB. Para evaluar la efectividad se utilizaron varios criterios, entre ellos: recuperación duradera (mínimo de 8 semanas en eutimia) y recuperación transitoria (de 1 a 7 semanas de eutimia) no encontrándose diferencias significativas en ninguna de estas variables ($p= 0.4$ en ambas)

En los últimos tres años, posiblemente, el aporte más importante es el resultado del ensayo conocido como EMBOLDEM II que analiza la eficacia de la quetiapina (300 y 600 mg) versus la paroxetina (20 mg) en monoterapia, en pacientes bipolares deprimidos (McELROY *et al.* 2008). Es un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo a 8 semanas, con una muestra de 740 pacientes utilizando la variación desde la basal del MADRS como medida primaria de eficacia. La quetiapina redujo la sintomatología con ambas dosis (16.19 / 16.31) siendo superior al placebo (12.60 $p=.001$) y, por su parte, la paroxetina mostró una reducción de 13.76 en la escala ($p=.313$) pero no demostró eficacia como adyuvante en el tratamiento de la DB. Este trabajo ha sido criticado por considerar que la dosis de paroxetina utilizada (20 mg) es baja en relación con la que se emplea en la práctica

clínica, dejando abierta la duda de cual hubiese sido el resultado con dosis mayores.

Como resultado de los estudios STEP-BD y EMBOLDEN ha cambiado el concepto que se tenía de la paroxetina como antidepresivo efectivo en la depresión bipolar.

TIEMPO DE UTILIZACIÓN DE LOS AD

Si evaluar la eficacia de los antidepresivos en la depresión bipolar es un tema controversial, el tiempo durante el cual deben mantenerse estas medicaciones lo es aún más. La American Psychiatric Association (APA) recomienda que su uso debe ser menos prolongado que el utilizado en pacientes con depresión unipolar, sugiriendo que no sea mayor de 6 meses (HIRSCHFELD *et al*, 2002).

GHAEMI *et al*. (2001) reportan que para el año 2000 se habían publicado 7 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo que compararon el uso durante más de 6 meses de antidepresivos en DB y su interpretación resulta compleja por la heterogeneidad de los estudios.

ALTSHULER y su grupo publican dos trabajos con el objetivo de evaluar la repercusión que tiene la suspensión de los AD en pacientes con DB que han remitido con tratamiento combinado con EH. El primer trabajo es de tipo retrospectivo con 44 pacientes (2001) y el segundo es prospectivo, abierto, no aleatorio con 84 pacientes (2003), pero al evaluar el efecto a lo largo de un año de suspender el AD, observaron que las tasas de recaída/recurrencia son mayores cuando se suspende la medicación.

JOFFE *et al*. (2005) con una metodología similar al segundo trabajo de ALTSHULER, siguieron durante un año a 59 pacientes con DB que habían remitido con tratamiento combinado de EH y AD, observaron que la tasa de recaída global fue de 66 % pero en los pacientes que suspendieron el AD antes de los 6 meses fue de 90%

versus 54% en los que continuaron con la medicación, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Podemos concluir, que en el momento actual, no existe claridad en la conveniencia del uso de AD a largo plazo en la depresión bipolar quedando la decisión a juicio del clínico, de acuerdo con las características del paciente.

Como corolario hemos tomado una cita de la guía de la British Association for Psychopharmacology (GOODWIN *et al.* 2009):

“Permanece incierto saber si los antidepresivos deben ser utilizados a largo plazo en el trastorno bipolar”

RIESGO DE VIRAJE A MANÍA/HIPOMANÍA

Desde los trabajos de CRANE (1956) quien afirmó que la respuesta típica a la iproniácida es la hiperactividad y la euforia, se conoce la posibilidad de que el uso de AD en pacientes bipolares pueda traer como consecuencia la aparición de manifestaciones maniacas/hipomaniacas (viraje).

Como sucede con la eficacia, también existe controversia en este campo: algunos autores plantean el alto riesgo de viraje con el uso de AD en pacientes bipolares, en tanto que otros defienden su inocuidad; controversia que aumenta por el hecho de que el viraje es una manifestación propia de la enfermedad bipolar que se incrementa a medida que la enfermedad se desarrolla.

GOODWIN y JAMISON (2007) al analizar 15 trabajos publicados entre 1973 y el 2004 encontraron un rango de viraje del 3 al 72%. En 12 de los estudios la tasa de viraje fue mayor al 25% que si se compara con la tasa estimada por el uso de placebo, que es cercana al 5%, es fácil concluir que el riesgo de viraje está presente y es frecuente.

LEVERICH *et al.* (2006) estudiaron la aparición de viraje con la prescripción de bupropion, sertralina, y venlafaxina en 159

pacientes bipolares. A las 10 semanas el 19.3% había presentado criterios de manía/hipomanía, llegando a 36.8% en los pacientes que se siguieron por un año. Esto significa que uno de cada 5 pacientes en la fase aguda de tratamiento y uno de cada tres en la fase de mantenimiento viró a manía. Además, se encontró una diferencia significativa entre los bipolares I (30.8%) y los bipolares tipo II (18.6%)

El punto de vista opuesto se desprende del ya citado metanálisis de GIJSMAN *et al.* (2004) que incluye 5 estudios con 779 pacientes, en el cual encontraron una frecuencia de viraje de 3.8% con AD no tricíclicos versus 4.7% con placebo. (Riesgo relativo = 1.00, IC (95%) = 0.47-2.13)

SACHS *et al.* (2007) en el STEP-BD, observaron en un seguimiento a 179 pacientes por 26 semanas que el viraje en los pacientes que recibieron EH más antidepresivo (10.1%) fue similar a los que se trataron con EH y placebo (10.7% $p=0.84$), pero al estudiar el subgrupo de pacientes con historia previa de viraje la incidencia fue casi el doble en los pacientes con EH más AD comparados con los que recibieron EH con placebo (25.4% vs 13.6%) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.22$)

LICHT *et al.* (2008) publican una excelente revisión sobre la seguridad del uso de AD en la DB. En este trabajo, puntualizan los problemas metodológicos en la investigación y resumen la información disponible para el momento. Dada la importancia de la información haremos un resumen de sus conclusiones:

- El viraje es un proceso que no tiene especificidad: puede ser parte de la evolución natural de la enfermedad o de otros factores, entre los que se encuentran los tratamientos utilizados.
- La forma ideal para evaluar la capacidad de viraje de los AD es utilizándolos en monoterapia lo que es éticamente cuestionable, especialmente en pacientes bipolares I.

- Existen pocos estudios confiables y los sesgos son frecuentes.
- En la mayoría de los estudios no se define el concepto de viraje.
- La International Society of Bipolar Disorder (ISBD) propone llamar viraje al paso de depresión a manía o hipomanía que se produce antes de los dos meses de obtenida la remisión. Si los síntomas aparecen después de alcanzada la remisión clínica deben ser considerados como una recurrencia de la enfermedad bipolar.
- La mayoría de los estudios sólo consideran el viraje cuando aparece inmediatamente después de la depresión.
- El término “Manías/hipomanías producidas por el tratamiento” (Treatment-emergent hypomania/mania) hace referencia a una relación causal que puede ser incierta, por lo que no recomiendan su uso.
- Los pacientes que se encuentran deprimidos tienen menos posibilidades de virar que los que han alcanzado la eutimia. Esta variable poco definida en los estudios tiene repercusión en la validez de los resultados.
- El uso de AD con EH es seguro. No se recomienda su uso como monoterapia especialmente en el TB-I.

Como se puede apreciar, por los resultados contradictorios de los trabajos citados, no es fácil hacerse una idea clara del riesgo de viraje por el uso de AD en pacientes bipolares. La afirmación de VIETA (2008) en su editorial “Antidepressants in Bipolar Depression” publicado en las Actas Psiquiátricas Escandinavas es, quizás, la mejor manera de expresar el sentir de los clínicos ante el problema:

“La falta de datos robustos y suficientes en este tópico nos deja con la incertidumbre de, si actualmente, cuando les indicamos un antidepresivo a los pacientes con depresión bipolar los estamos ayudando o les estamos haciendo daño”

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN TRASTORNO BIPOLAR II

El reconocimiento del trastorno bipolar II como una entidad clínica ha estimulado el estudio de su fenomenología, las dificultades diagnósticas y la respuesta a los tratamientos. En los últimos cinco años el crecimiento de los trabajos publicados ha sido casi exponencial, a tal punto que SWARTZ y THASE al revisar la literatura publicada desde 1950 hasta enero de 2009 observaron que el 90 % de los ensayos con valor científico se han llevado a cabo a partir del año 2005.

Un trabajo pionero es el realizado por el grupo australiano liderado por GORDON PARKER, (2006) al cual le dieron un título muy retador: ¿Son los ISRS estabilizadores del humor para el Trastorno Bipolar II? Se trata de un ensayo aleatorio, doble ciego, cruzado, que compara escitalopram con placebo durante 9 meses en 10 pacientes bipolares tipo II quienes no habían recibido previamente EH, AD o antipsicóticos. Después de una fase basal de tres meses sin tratamiento, los pacientes son distribuidos en forma aleatoria en uno de los dos grupos (escitalopram o placebo) durante 3 meses, al cabo de los cuales se intercambié el tratamiento manteniéndolo por 3 meses más. El tratamiento con escitalopram mejoró la severidad de la depresión, el porcentaje de días que los pacientes pasaban deprimidos o hipomaniacos y el porcentaje de días incapacitados. El hecho de que los efectos del tratamiento no se limitaran a la mejoría de las manifestaciones depresivas sino que también disminuyeran los días de hipomanía llevó a los autores a plantear la hipótesis de que los ISRS pueden tener un efecto estabilizador en los pacientes bipolares II. Es un planteamiento novedoso, que no sólo diferencia la respuesta a los tratamientos de los bipolares I y II sino que le da una nueva visión a la acción de los antidepresivos.

La idea de que los AD pueden ser de más eficaces en el tratamiento de la DB tipo II que en los bipolares tipo I ha sido

estudiada por el grupo de Filadelfia. En el año 2008 publicaron los resultados de un estudio abierto, aleatorio, en el cual compararon venlafaxina con litio en pacientes BP II deprimidos, habiendo observado que los pacientes con venlafaxina obtuvieron mayor respuesta que los de litio (58.1% vs 12.5% $p = .0005$) y mayor tasa de remisión (44.2% vs 7.5% $p = .0005$)

AMSTERDAM y SHULTS (2010) en un ensayo aleatorio, doble ciego a 50 semanas, con una muestra de 167 pacientes bipolares II, compararon fluoxetina en monoterapia versus litio y placebo. Después de una primera fase abierta de tratamiento con fluoxetina, los 81 pacientes que remitieron ($HAMD < 8$) fueron aleatoriamente divididos en tres grupos: fluoxetina (10-40 mg/día), litio (dosis de 300-1200 mg/día con niveles séricos entre 0.5-1.5 mmol/litro) y placebo por 50 semanas. La variable primaria para medir el efecto antidepresivo fue el tiempo para la recaída o recurrencia ($HAMD \geq 14$ más criterios de depresión por el DSM IV). El tiempo promedio para recaer en los pacientes con fluoxetina, litio y placebo fue de 249, 156 y 186 días respectivamente ($p = 0.03$ entre el antidepresivo y los otros dos grupos). El porcentaje de recaídas fue de 32.1% para fluoxetina, 57.7% para litio y 51.9% para placebo ($p = 0.14$). El riesgo de viraje se evaluó por la presencia de hipomanía (≥ 12 en la escala YMRS con criterios del DSM IV) siendo los resultados similares para los tres grupos (10.7%, 7.7% y 7.4%) lo que habla de la seguridad de la fluoxetina en los pacientes bipolares II. Sin embargo, se observó que la aparición de hipomanía subsindrómica ($YMRS \geq 8$ sin criterios de hipomanía en el DSM IV) era mayor con fluoxetina (21.4%) que con litio (7.7%) y placebo (11%). Los autores concluyen que la fluoxetina en monoterapia puede ser una alternativa a largo plazo en los pacientes bipolares II que se recuperan de un episodio depresivo. Estos resultados corroboran la tesis propuesta por PARKER, anteriormente comentada.

SUPPES (2010) al analizar el trabajo anterior, reconoce la importancia de los datos reportados por tratarse de un ensayo aleatorio, doble ciego, pero puntualiza sus debilidades: se trata

de una muestra pequeña, los pacientes después de responder a la fluoxetina se cambiaron a litio (diseño enriquecido) y los criterios utilizados para evaluar tanto la eficacia como la aparición de viraje no permiten tener una visión de la estabilidad del humor en estos pacientes. La autora concluye:

“El mensaje clínico podría ser que existen algunos pacientes con depresión bipolar tipo II que se pueden beneficiar con la fluoxetina y potencialmente de otros ISRS, pero el clínico debe estar alerta de la labilidad del humor y otras manifestaciones de desestabilización. Las recomendaciones generales del tratamiento a largo plazo de la DB-II no queda resuelta con este trabajo, pero no se puede negar el bienestar alcanzado por muchos pacientes de este estudio”

Aun cuando la hipótesis de que los ISRS pueden ser estabilizadores en el TB-II todavía no tiene suficiente soporte científico, la posibilidad de que la seguridad de estas medicaciones sea diferente en los pacientes bipolares tipo I, comparados con los pacientes tipo II, es de gran importancia clínica y tiene una mayor evidencia que lo respalda.

BOND y el grupo de investigadores de la Universidad de British Columbia en Vancouver (2008) publicaron una revisión sistemática y metanálisis los trabajos publicados en inglés desde 1949 hasta febrero del 2008 en los cuales se comparan las elevaciones del ánimo por el uso de antidepresivos en pacientes con TB- I y TB-II. Los autores observaron en los 13 estudios controlados, abiertos y naturalísticos con 777 pacientes que en el tratamiento agudo (menor de 16 semanas) el porcentaje de elevaciones del ánimo fue de 14.2% para TB-I y de 7.1% para TB- II, en tanto que en el tratamiento de mantenimiento fue de 23.4% vs 13.9% respectivamente. Para ambas el riesgo relativo fue mayor para los pacientes bipolares tipo I (RR = 1.78, CI = 1.24 a 2.58, p= 0.002). Además, compararon a los pacientes con TB-II con pacientes unipolares con depresión mayor encontrando 5 estudios con 325 pacientes, en los cuales la frecuencia de elevaciones del estado de ánimo fue mayor en los pacientes bipolares, siendo en

la fase aguda de 8.1% vs 1.5% y en la de mantenimiento de 16.5% vs 6.0% (RR = 2.77, CI 1.26 a 6.09; p= 0.01). Un hallazgo de gran importancia es que en los bipolares tipo I la relación de manía / hipomanía fue igual mientras la presencia de manía fue rara en los bipolares II y en los unipolares.

El hecho de que los pacientes con TB- II presenten menos viraje y que éste se limite a la aparición de cuadros de hipomanía abre la posibilidad de una prescripción menos conservadora de los antidepresivos en estos pacientes.

LOS CONSENSOS Y LAS GUÍAS

La proliferación de guías y consensos para el tratamiento del TB es una de las consecuencias del creciente interés en esta área. En orden cronológico se han publicado:

- The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. (SACHS *et al.* 2000).
- Texas Implementation of Medication Algorithms -TIMA- (SUPPES *et al.* 2000).
- Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. American Psychiatric Association. (HIRSCHFELD *et al.* 2002).
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of bipolar disorder, Part I: treatment of bipolar depression. (GRUNZE *et al.* 2002).
- Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. (GOODWIN 2003).
- The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. (KECK *et al.* 2004).
- Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder (2004).

- Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA). Update of the algorithms for treatment of bipolar disorder I. (SUPPES *et al.* 2005).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) UK: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescent in primary and secondary care (2006).
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder. (YATHAN *et al.* 2006).

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones de los principales consensos y guías de tratamiento, de acuerdo con los siguientes parámetros: primera estrategia de tratamiento (estabilizador solo o en combinación con antidepresivos, importancia de los antidepresivos, medicaciones de primera línea para la DB y tiempo recomendado para el uso de los AD

A partir de 2007 se han publicado 3 nuevos consensos:

1. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: an update. (YATHAN *et al.* 2009):

Respecto al uso de AD en pacientes con TB-I recomiendan:

- Primera línea la combinación: litio o divalproato con paroxetina o bupropion y la combinación de olanzapina con ISRS.
- Segunda línea: quetiapina con ISRS.
- Tercera línea: combinación de litio o divalproato con venlafaxina, IMAO o tricíclicos.

Tabla 2
Recomendaciones de los diferentes consensos y guías de
tratamiento del trastorno bipolar

Guía / Consenso	EH / EH + AD	Papel de los antidepresivos	Medicaciones de 1ª línea	Tiempo
Guía de expertos 2000	EH (Leves y moderadas) EH + AD (severas)	1ª línea	Litio Divalproato	< 6 meses
Texas 2000	EH	2ª línea	Litio Divalproato	< 6 meses
APA 2000	EH EH + AD (Severas)	2ª línea	Litio Lamotrigina	SD
WFSBP 2002	EH + AD	1ª línea	Litio Lamotrigina	SD
	EH (Leves y moderadas)	1ª línea	Litio Lamotrigina	SD
Guía de expertos 2004	EH + AD (severas)	2ª línea	Litio Lamotrigina	SD
Australia y Nueva Zelandia 2004	EH EH +AD (severas)	2ª línea	Litio Lamotrigina	3 meses
Texas 2005	EH	4ª línea	Litio Lamotrigina	SD
CANMAT 2006	EH EH + AD	1ª Línea	Litio Lamotrigina Olz/fluox DVP + Adep Quetiapina	Disminuir a los 2 meses

Para justificar la decisión de mantener la combinación de un estabilizador con paroxetina o bupropion, a pesar de los resultados del STEP-BD, plantean que este estudio fue realizado con pacientes de centros especializados y que esto pudiera disminuir la posibilidad de generalización de los resultados a los pacientes evaluados en otros ambientes. Además, la variable de eficacia escogida es diferente a la utilizada en otros estudios.

En relación con los pacientes bipolares II:

- Primera línea: ninguno
 - Segunda línea: litio o divalproato con antidepresivos, antipsicótico atípicos con antidepresivos
 - Tercera línea: antidepresivos en monoterapia.
2. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology (GOODWIN 2009).

Sus principales recomendaciones son:

- Los antidepresivos son probablemente efectivos en el TB.
 - En las depresiones severas en TB-I si se prescriben AD debe hacerse en combinación con litio, valproato o un antipsicótico atípico.
 - El riesgo de viraje es mayor con tricíclicos y venlafaxina que con ISRS.
 - La discontinuación de los AD debe seguir las recomendaciones para la depresión unipolar, pero en pacientes cicladores rápidos debe ser más rápida.
3. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar (GRUNZE *et al.* 2010).

En esta guía se trabajan dos variables: el grado de evidencia basado en la evidencia científica disponible y el nivel de recomendación. En la tabla 3 se resume lo relacionado con los antidepresivos.

Tabla 3

Nivel de evidencia y recomendación de los diferentes antidepresivos en el tratamiento de la depresión bipolar

Fármaco	Evidencia	Recomendación
Fluoxetina	B	3
Paroxetina	E	No
Sertralina + Li o Valproato	C1	4
Tranicilpromina + Li o valproato	C1	4
Venlafaxina + Li o valproato	C1	4
Tricíclico + Li o valproato	D	5
Paroxetina + Li o divalproato	D	5
Bupropion + Li o divalproato	D	5

Fuente: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar (GRUNZE *et al.* 2010).

CONCLUSIONES

Existe una preocupación universal por conseguir tratamientos efectivos para la depresión bipolar lo que ha llevado a un incremento sustancial de los ensayos clínicos en esta área.

Uno de los temas más controversiales es la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos y a pesar del avance en la evidencia científica existen más dudas que certezas, lo que queda claramente expuesto en las Guías de la Federación de Sociedades de Psiquiatría Biológica para el tratamiento biológico del Trastorno Bipolar (GRUNZE *et al.* 2010):

“Es virtualmente imposible dar una recomendación de los antidepresivos como un grupo dada la diversidad de agentes, de sus dosis, de las variables estudiadas y de la calidad de los estudios. Además, muchos datos provienen de la combinación de tratamientos con agentes antimaniacos lo que hace difícil predecir la contribución individual de las medicaciones”

REFERENCIAS

- Altshuler LL, Kiriakos L, Calcagno J, et al. The impact of antidepressants discontinuation versus antidepressants continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001;62:612-16.
- Altshuler LL, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressants discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252-62.
- Amsterdam J, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II Major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:171-81.
- Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long term fluoxetine versus lithium monotherapy of Bipolar II Disorder: a randomized, double blind, placebo substitution study" *Am J Psychiatry* 2010;167:792-800.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, et al. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorder. *Psychiatric Services* 2007;58:85-91.
- Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-Associated Mood elevations in Bipolar II Disorder Compared with Bipolar I and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1589-1601.
- Crane GB. The psychiatric side effect of iproniazid. *Am J Psychiatry* 1956;494-501.
- Fonseca M, Soares JC, Hatch JP, et al. An open trial of adjunctive escitalopram in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:81-86.
- Ghaemi NS, Hsu DJ, Thase ME, et al. Pharmacological treatment pattern at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatric Services* 2006;57:660-5.
- Ghaemi SN, Goodwin FK. Antidepressant for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1545-6.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F y Goodwin FK: Antidepressants in bipolar disorders: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003;5:421-433.
- Ghaemi SN, Hsu DJ. *Evidence-based pharmacotherapy of bipolar disorder*. En: Evidence-Based Psychopharmacology. Stein D, Lerer B, Stahl S (eds). Cambridge, Cambridge University Press. 2005.

- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressants treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:565-9.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:2537-47.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd Edition. New York. Oxford University Press. 2007.
- Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009 Jun;23(4):346-88.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of bipolar disorder, Part I: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115-24.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81-109.
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. Second edition. 2002. Washington: American Psychiatric Association.
- Joffe RT, McQueen GM, Marriott M, Young LT. One-year outcome with antidepressants-treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:105-9.
- Keck PE, Perlis RH, Otto MW, et al. The expert consensus guideline series: Treatment of bipolar disorder. *Postgraduate Med* 2004;1-116.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Demographic and Clinical Characteristic of Individual in a Bipolar Disorder Case Register. *J Clin Psychiatry* 2002;63:120-5.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertralina and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.

- Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:337-46.
- McElroy S, Young AH, Carlsson A, et al. A double-blind, placebo controlled, study with acute and continuation phase of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Bipolar Disord* 2008;10(suppl 1):59.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) UK: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescent in primary and secondary care. 2006 NICE clinical Guide 38.
- Ortega M, Oropeza P. *Antidepresivos en el Trastorno Bipolar*. En: Trastorno Afectivo Bipolar: de la Clínica a la Neuroprotección. Tellez-Vargas J, Molinello H (eds). Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá. 2008.
- Ortega M., Guevara F, Oropeza P, Talamo E, et al. Tendencias prescriptivas en el Trastorno Bipolar de los psiquiatras venezolanos Datos en archivo de Humana Docencia. 2004. Por publicar.
- Ortega M., Oropeza P, Bifano M, et al. Tendencias prescriptivas en el Trastorno Bipolar de los psiquiatras venezolanos Datos en archivo de Humana Docencia. 2010. Por publicar.
- Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 2006;92:205-14.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist: Clinical Practice Guidelines team for bipolar disorder: Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Austral NZ J Psychiatry* 2004;38:280-306.
- Sachs GS, Nieremberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressants treatment for bipolar depression. *N Eng J Med* 2007;357:1711-22.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. *Postgraduate Med* 2000:1-10.

- Schaffer A, Zucker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2006;96:95-9.
- Shi L, Thiebau P y McCombs JS: The impact of unrecognized bipolar disorder for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medical) program. *J Affect Disord* 2004;82:373-383.
- Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, et al. Report of the Texas consensus conference panel of medication treatment of bipolar disorder 2002. *J Clin Psychiatry* 2000;63:288-99.
- Suppes T. Is there a role for antidepressant in the treatment of bipolar II depression? *Am J Psychiatry* 2010;167:738-7.
- Suppes T; Dennehy EB, Hirschfeld RMA, et al. The Texas implementation of medications algorithms: Update of the algorithms for treatment of bipolar disorder I. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870-86.
- Swartz HA, Thase M. Pharmacotherapy for the Treatment of Acute Bipolar II Depression: Current Evidence. *J Clin Psychiatry* 2010, august 10. Online ahead of print.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of Bipolar Depression I. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
- Vieta E. Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:335-46.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update. *Bipolar Disord* 2006;8:721-39.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update. *Bipolar Disord* 2009;11:225-55.

Abordaje psicoterapéutico del trastorno bipolar II

*Lila Perinot
Mariana Urtueta Bamonde*

INTRODUCCIÓN

Los importantes desarrollos en el campo de la psicofarmacología han permitido mejorar notablemente la calidad de vida y la evolución de quienes padecen un trastorno bipolar (TB). Sin embargo, la complejidad y la gravedad de estos cuadros ha requerido la colaboración de la psicoterapia para coadyuvar en el tratamiento de los aspectos claves de esta enfermedad.

En este sentido, durante la última década hemos asistido a un desarrollo significativo de estudios controlados y aleatorios que han mostrado la efectividad de las intervenciones psicoterapéuticas como tratamientos adjuntos a los farmacológicos (SCOTT y COLOM 2008). Poseemos datos que nos muestran su efectividad en retrasar la aparición de recaídas, estabilizar los episodios y reducir su duración.

Los estudios de investigación nos ha permitido conocer que técnicas psicoterapéuticas como la psicoeducación individual y grupal, la terapia familiar, la terapia interpersonal y de ritmos, la

terapia cognoscitivo/conductual son útiles para mejorar algunos síntomas de la enfermedad al ser aplicadas conjuntamente con los fármacos.

La heterogeneidad de los estudios en cuanto al abordaje que utilizan, al tipo de pacientes admitidos, la estructura de las intervenciones, los momentos de la enfermedad en que son reclutados los pacientes, así como las variables a considerar como parámetros de evaluación y evolución, dificulta la comparación entre ellos. De todas formas es necesario identificar los parámetros mínimos para que una intervención psicoterapéutica sea eficaz en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar. Por ejemplo, la duración del programa de psicoeducación debe ser de 20 sesiones en promedio, en las cuales se debe afrontar cuatro ítems: psicoeducación, adherencia al tratamiento farmacológico, regulación del estilo de vida y prevención de recaídas.

Al parecer este tipo de psicoterapia es más eficaz al aplicarse en pacientes eutímicos, con baja comorbilidad y con menos de 12 episodios previos (SCOTT y COLOM 2008).

Los tratamientos que hacen énfasis en la adherencia a la medicación y el reconocimiento de los síntomas tempranos tendrían mayor utilidad en los episodios de manía, en tanto que los tratamientos que se apoyan en los aspectos cognoscitivos y las estrategias interpersonales, serían más eficaces en el tratamiento de la depresión (COLOM *et al.* 2006).

Es evidente que el primer objetivo de la investigación sobre intervenciones psicoterapéuticas en el trastorno bipolar ha sido demostrar su eficacia en el tratamiento. Una vez alcanzado, es preciso avanzar a otro nivel de investigación para mostrar cómo funcionan, sobre qué tipo de pacientes resultan útiles y cuáles son las razones de su efectividad (SCOTT y COLOM 2008). Los nuevos estudios deberán dar respuestas más específicas sobre los tratamientos psicoterapéuticos, permitiendo la posibilidad de

diseñar algoritmos de tratamiento adecuados a la realidad que la clínica cotidiana nos plantea (MIKLOWITZ 2008).

INTERVENCIONES PSICOTERAPÉUTICAS

El trastorno bipolar tipo II (TB-II) tiene una incidencia del 3 al 5 % (BERK y DODD 2005). Lejos de ser una forma leve de la enfermedad, el TB-II tiene una evolución complicada dado que quienes lo padecen pasan la mitad de sus vidas con síntomas depresivos claros o subsindrómicos que afectan específicamente su funcionamiento socio laboral (JUDD *et al.* 2005). Recientemente nuestro grupo presentó un avance preliminar de un trabajo de análisis de los costos directos del tratamiento ambulatorio de pacientes con TB-II, en el cual no se hallaron diferencias respecto al costo del tratamiento farmacológico entre pacientes con TB-I ($303 \pm 214,8$ dólares) y el TB- II ($302,9 \pm 218,5$ dólares), cifras que demuestran que al menos a este nivel, el TB-II no resulta nada “soft” (IGOA, comunicación personal). En la muestra abordada, si bien la menor gravedad de las crisis de los TB- II disminuía el número de internaciones, la mayor cronicidad de sus síntomas requiere un mayor número de sesiones de apoyo psicosocial, lo que incrementa considerablemente los costos del tratamiento.

Es necesario tener en cuenta a la hora de iniciar un abordaje psicoterapéutico para pacientes con TB-II, que la comorbilidad es la regla, ya se trate de abuso de sustancias, un trastorno de ansiedad o de trastornos en el eje II. (VIETA, 2000).

A pesar que el TB-II es el tipo clínico más frecuente y complejo del TB, existen pocas evidencias con respecto al uso de la psicoterapia en su tratamiento (MIKLOWITZ *et al.*, 2007).

Sin embargo, han comenzado a aparecer trabajos que brindan mayor claridad al respecto. En esta línea el grupo de Barcelona ha realizado un análisis sobre la eficacia de los grupos psicoeducativos en pacientes bipolares. Los investigadores al analizar la respuesta

de los pacientes con TB-II al tratamiento farmacológico más participación en un grupo psicoeducativo comparada con la respuesta al tratamiento farmacológico más la participación en un grupo abierto no estructurado, observaron que los pacientes que participaron en los grupos psicoeducativos, al cabo de cinco años de seguimiento, tuvieron mejor respuesta clínica, menor número de episodios (tanto hipomaniacos como depresivos), menor cantidad de días en episodio y mejor funcionamiento global (COLOM *et al.* 2009).

SWARTZ *et al.* (2009) analizaron la respuesta de un grupo de 17 pacientes con TB-II a quienes se les aplicó 12 sesiones semanales de Terapia Interpersonal y de Ritmo Social (IPSRT) en una primera etapa y si no respondían se les prescribió lamotrigina y se les aplicaron 8 sesiones más de IPSRT. A las 20 semanas se observó respuesta favorable en un 53% de la muestra y remisión sintomática en un 29%, datos que sugieren la utilidad de la IPSRT, pero dado el tamaño pequeño de la muestra, es necesario el desarrollo de nuevos estudios aleatorios y controlados para confirmar su eficacia.

A continuación describiremos brevemente las técnicas psicoterapéuticas que han demostrado ser eficaces en el tratamiento del TB, en general.

TERAPIA INTERPERSONAL Y DE RITMOS SOCIALES (IPSRT)

La Terapia Interpersonal (IPT) fue desarrollada por GERALD KLERMAN en la década de los 70 como una alternativa breve, concisa y complementaria para el tratamiento de la Depresión Mayor. Tanto su eficacia, comprobada en numerosos estudios empíricos, como su adaptabilidad al modelo médico, han contribuido al notable desarrollo que la IPT ha experimentado en las dos últimas décadas.

El grupo de Pittsburg decide aplicarla en los pacientes con trastorno bipolar, después de observar que los pacientes con depresión recurrente que recibieron tratamiento IPT de mantenimiento reducían el número de recaídas (FRANK *et al.* 1990). Teniendo en cuenta los resultados de esta experiencia y la hipótesis de GOODWIN sobre la vulnerabilidad de los pacientes bipolares debida a la alteración de los ritmos circadianos y a la forma como el estrés psicosocial interactúa con la vulnerabilidad biológica, los investigadores decidieron adicionar estrategias conductuales a la IPT para estabilizar las rutinas diarias de los pacientes. De esta manera, la Terapia Interpersonal y de Ritmos Sociales (IPSRT) integra abordajes conductuales, interpersonales y psicoeducativos para prevenir el advenimiento de un nuevo episodio.

Esta técnica psicoterapéutica está organizada en cuatro fases, que expondremos brevemente

Fase inicial

El objetivo de esta fase es que el paciente comprenda la conexión existente entre el contexto interpersonal y su alteración del ánimo.

Durante esta fase se realiza el diagnóstico, se explica el tratamiento al paciente (psicoeducación) y se alivian sus síntomas.

Es necesario realizar el diagnóstico tanto del trastorno afectivo como del contexto interpersonal en el cual se desarrolla el cuadro clínico, el funcionamiento social actual del paciente y sus relaciones personales más próximas, para que el terapeuta pueda identificar el foco de tratamiento que desarrollará en la fase intermedia.

Finalmente, se hace especial hincapié en el rol que tiene la alteración de los ritmos circadianos y sociales en la precipitación de un nuevo episodio. Aquí se le pide al paciente que realice un registro exhaustivo de sus rutinas diarias (FRANK *et al.* 1994).

Fase intermedia

Durante ella se realizan entrevistas semanales en las cuales se trabaja sobre dos áreas específicas: las estrategias de ritmos sociales y las estrategias interpersonales. En las *estrategias de ritmo social* el terapeuta ayuda al paciente a identificar los ritmos sociales inestables a fin de poder modificarlos. Aquí no solamente se tienen en cuenta los ritmos diarios sino también los estresores ambientales que puedan generar alteración del ritmo circadiano.

Figura 1

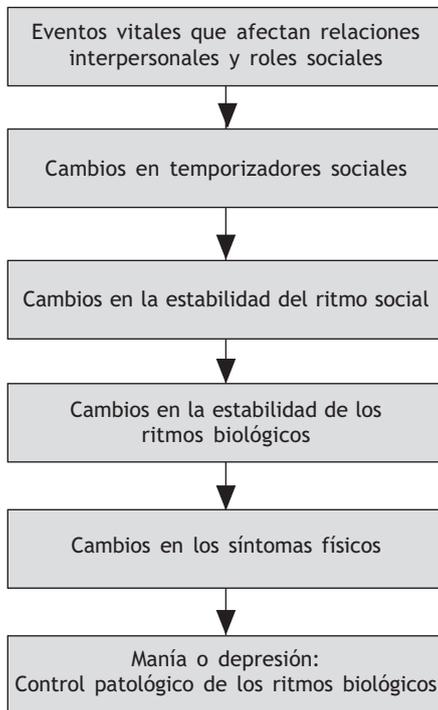


FIGURA 1
Hipótesis de Social Zeitgeber.

Fuente: Frank E, Gonzales J, Fagiolini A. The important of routine for prevention recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:6.

Las *técnicas interpersonales* utilizadas por la IPSRT no difieren de las descritas por KLERMAN *et al.* (1984) y son utilizadas por el terapeuta para modificar el área interpersonal problemática que identificó en la etapa anterior y que servirá como foco del tratamiento la fase actual.

A continuación describiremos brevemente cada área, focalizando en las necesidades de los pacientes bipolares.

- **Duelo:** se refiere a los síntomas que son resultado del fallecimiento de un ser cercano en la vida del paciente.
- **Disputas de rol:** se refiere a cualquier disputa interpersonal con una relación cercana en la que no se observan las mismas expectativas.
- **Transición de rol:** se refiere a cualquier ámbito vital importante (cambio de trabajo, desempleo, graduación). En los pacientes bipolares un trabajo extra a realizar es la pérdida del placer que genera la hipomanía y el reconocimiento del riesgo que implica la hipomanía
- **Déficit interpersonal:** generalmente los pacientes que tienen déficit interpersonal sufren de una larga historia de empobrecimiento de sus relaciones sociales y del contexto social.

Fase de prevención

Durante esta fase se disminuye la frecuencia de las sesiones y el objetivo es consolidar los logros del tratamiento y el foco de la terapia puede ir variando del pactado durante la fase aguda.

Fase de terminación

Se realiza un cierre del tratamiento revisando los logros alcanzados, así como las vulnerabilidades del paciente ayudándolo

a identificar las estrategias más significativas para enfrentar futuras dificultades interpersonales.

PSICOTERAPIA COGNOSCITIVA CONDUCTUAL (TCC)

Es una de las psicoterapias más investigadas en el tratamiento de las fases aguda y de mantenimiento de la depresión mayor (MURPHY *et al.* 1984; BLACKBURN *et al.* 1986).

Las técnicas de TCC se han estandarizado para la depresión y los procedimientos fueron definidos objetivamente con detalles suficientes que permiten realizar tratamientos estandarizados (LAM *et al.* 2003; LAM *et al.* 2005).

Aun cuando no se ha podido desarrollar un modelo cognitivo del TB se han logrado importantes avances en la comprensión del papel que desempeña la cognición en el inicio y desarrollo de los episodios afectivos (NEWMAN *et al.* 2005). Se considera que factores cognitivos como los estilos de atribución, el perfeccionismo y las deficiencias en la resolución de problemas perpetúan el círculo vicioso que se establece entre las alteraciones neuroquímicas, los cambios de conducta, las reacciones a factores de estrés psicosocial y alteraciones del estado cronobiológico (REILLY-HARRINGTON *et al.* 2009). El comprender los factores cognitivos y el cómo interactúan con los otros factores permitiría interrumpir los círculos viciosos que desembocan en la aparición de síntomas afectivos extremos y en el empeoramiento de la enfermedad.

Los objetivos de la TCC para el TB son psicoeducar a los pacientes haciendo énfasis en la adherencia a la medicación, realizar registros de detección temprana de síntomas para poder afrontarlos con estrategias no farmacológicas y desarrollar estrategias de resolución de problemas (ZARETSKY *et al.* 2008).

Varias investigaciones desarrolladas en estos últimos años han demostrado la eficacia de la TCC en la disminución de los días de

internación, el logro de un mejor funcionamiento social y una mejor adherencia al tratamiento, logros que disminuyen con el tiempo, por lo que es necesario realizar sesiones de mantenimiento.

Se ha observado que la TCC es más eficaz en pacientes con menor cantidad de episodios que en los pacientes que tienen un alto grado de recurrencia y que tiene mayor impacto sobre los síntomas depresivos que sobre los maníacos, salvo cuando el foco del tratamiento es la adherencia al mismo (PARIKH *et al.* 2008).

Como en todas las intervenciones psicoterapéuticas las diferencias entre las investigaciones (tipo de pacientes, variables en el tratamiento etc.) hacen difícil comparar los resultados.

No hemos encontrado investigaciones donde se realicen comparaciones entre pacientes bipolares tipo I y II. A partir de los resultados se podría inferir que los pacientes con TB II al tener mayor grado de recurrencia de episodios depresivos podrían beneficiarse con la TCC.

PSICOEDUCACIÓN FAMILIAR

A nivel familiar, cuando uno de sus integrantes recibe el diagnóstico de trastorno bipolar, se produce una gran crisis. Se generan actitudes y reacciones en los familiares, que no siempre son benéficas para la recuperación del paciente: algunos familiares ofrecen su apoyo; otros lo sobreprotegen y, en consecuencia lo subestiman; otros se muestran enfadados y molestos. Por lo tanto, al igual que los pacientes, los familiares necesitan ser educados sobre la enfermedad, sus causas y consecuencias (REA *et al.* 2003).

El objetivo del trabajo con las familias es desarrollar actitudes y estrategia que les permita:

- Ayudar al paciente a mantener la adherencia a los tratamientos

- Ayudarlo a reconocer los síntomas prodrómicos
- Contribuir con el paciente a evitar recaídas
- Evitar hacer atribuciones erradas de lo que le sucede al familiar
- Disminuir el malestar intrafamiliar.

El grupo de MIKLOWITZ ha realizado importantes investigaciones sobre terapia focalizada en la familia, cuyos encuentros se realizan con todos los miembros de la familia en 21 sesiones a lo largo de 9 meses. En los estudios se observó disminución en el número de recaídas, aumento en el tiempo en que permanecían asintomáticos y disminución de la severidad de los síntomas, especialmente de los de tipo depresivo. Se observó que la reducción de los síntomas depresivos y la gravedad de los mismos, probablemente se relaciona con una mejoría en la comunicación entre pacientes y familiares (MIKLOWITZ *et al.* 2008a; MIKLOWITZ *et al.* 2008b).

MILLER *et al.* (2008) observaron resultados similares en pacientes, cuyas familias presentan altos grados de conflicto y baja capacidad de resolución de problemas, que se vieron beneficiados con dicha intervención al disminuir la cantidad de depresiones por año y pasar menos tiempo en depresión.

ABORDAJE PSICOEDUCATIVO GRUPAL

El programa de psicoeducación desarrollado por COLOM y VIETA en Barcelona, es el único que ha logrado integrar la eficacia de los tratamientos psicológicos probados para el TB y demostrar una alta eficacia a un bajo costo (COLOM y VIETA 2006).

El programa tiene como objetivos dotar al paciente de una adecuada conciencia de enfermedad, para que aprenda a detectar precozmente síntomas prodrómicos, mejorar la adherencia al tratamiento y lograr un rol activo en su tratamiento mejorando así el curso de su enfermedad.

El programa posee una alta aplicabilidad porque se puede realizar con pacientes bipolares tipo I y II, y con pacientes con trastorno de la personalidad. Es un requisito fundamental que los participantes del taller se encuentren eutímicos.

El programa consiste en 21 reuniones semanales. Los grupos están formados por 8 a 12 pacientes, que son coordinados por dos profesionales (psicólogos o psiquiatras) con experiencia en el manejo de grupo y con conocimiento sobre la enfermedad bipolar.

En cada una de las reuniones los coordinadores desarrollaran el tema que corresponde para ese encuentro y durante la exposición, los participantes pueden ir interviniendo con sus dudas o aportes.

Se realizan ejercicios grupales e individuales con el objetivo de que los participantes aprehendan la información dada. Al finalizar cada encuentro, los pacientes reciben un material por escrito de lo trabajado.

Los resultados han sido evaluados en un estudio aleatorio, con seguimiento a dos años, en el cual el grupo de pacientes participó en los grupos psicoeducativos mientras continuaban con su tratamiento farmacológico habitual mostró disminución de las recaídas y de la duración de las mismas y de los días de internación (COLOM *et al.* 2009).

CONCLUSIONES

El avance en la investigación sobre TB nos muestra la necesidad de ajustar cada vez más lo que hacemos y nos plantea nuevas preguntas que continuarán impulsando el conocimiento en esta área. Hoy conocemos mejor lo que no sabemos y, aunque parezca paradójico, en el campo de las ciencias este es un dato fundamental.

Otrora creíamos que el TB-II era más leve que el TB-I, y esto marcaba sin duda nuestra práctica clínica. Hoy sabemos que quien padece un TB-II tendrá una evolución difícil en su vida cotidiana y que clínicamente nos llevará al desafío de desarrollar estrategias de intervención para que sus síntomas afecten lo menos posible su calidad de vida y su potencial.

La pregunta que cabe plantearnos ahora, ¿Es posible pensar en un abordaje psicoterapéutico como único tratamiento en este tipo de pacientes? Hasta ahora no hemos dudado que las intervenciones psicoterapéuticas son eficaces como coadyuvantes del tratamiento psicofarmacológico y, por ende, un principio que debemos enfatizar en nuestros pacientes, es que no es posible avanzar en la mejoría clínica sin un apoyo farmacológico.

Las nuevas investigaciones, sin duda, estarán encaminadas a desarrollar un modelo de terapia psicológica que sea eficaz y segura como tratamiento único del TB-II, modelo que sería muy útil, dado que los pacientes con TB-II presentan múltiples episodios depresivos, en los cuales parece estar contraindicado el uso de antidepresivos, por el alto riesgo de desencadenar episodios de hipomanía.

REFERENCIAS

- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11-21.
- Colom F, Strejilevich S, Vieta E. *Psicoeducación, un tratamiento consolidado y eficaz*. En: Trastornos Bipolares conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos. Akiskal y otros (Editores). Panamericana, Buenos Aires, 2006, pp 55-68.
- Colom F, Vieta E, Matínez Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 402-407.
- Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, Scott J. Psychoeducation for bipolar II disorder: An exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord* 2009;112:30-5.

- Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press. 2006.
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-99.
- Frank E, Kupfer DJ, Ehlers CL, Monk TH, Cornes C, Carter S, Frankel D. Interpersonal and social rhythm therapy for bipolar disorder: Integrating interpersonal and behavioral approaches. *Behav Therapist* 1994;17:143-9.
- Frank E. Interpersonal and social rhythm therapy prevents depressive symptomatology in bipolar I patient. *Bipolar Disord* 1999;1:13.
- Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drug and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974;131:186-91.
- Klermann GL, Weissmann MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: basic Books, 1984.
- 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;162:324-9.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. A randomized controlled study of cognitive therapy of relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145-52.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:904-12.
- Miklowitz DJ. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: State of the Evidence. *Am J Psychiatry* 2008;165:1408-19.
- Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, Beresford CA, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1053-61.
- Miller IW, Keitner GI, Ryan CE, Uebelacker LA, Johnson SL, Solomon DA. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry* 2008;69:732-40.

- Miller IW, Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *J Affect Disord* 2004;82:431-6.
- Newman C, Leahy R, Beck A, Reilly-Harrington N, Gyulay L. *El Trastorno Bipolar. Una aproximación desde la terapia cognitiva*. Paidós, 2005, Barcelona, España. Cap: 2.
- Rea MM, Tompson M, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family focused treatment vs individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:482-92.
- Reilly-Harrington NA, Alloy LB, Fresco DM, Whitehouse WG. Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *J Abnorm Psychol* 1999 Nov;108(4):567-78.
- Scott J, Colom F. Gaps and Limitations of Psychological Interventions for Bipolar Disorders. *Psycother Psychosomatics* 2008;77:4-11.
- Swartz H. A, Frank E, Frankel D.R, Novick D, Houch P. Psychotherapy as monotherapy for the treatment of bipolar II depression: a proof of concept study. *Bipolar Disord* 2009;11:89-94.
- Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, et al. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000 sep-oct;41(5):339-43.
- Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A, Parikh SV. Is cognitive behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2008;53(7):441-8.