

TRASTORNOS DEL ANIMO

UTB

UNIDAD DE TRASTORNOS BIPOLARES



Representante Legal:
Fernando Ivanovic-Zuvcic R.

Toda correspondencia y trabajos a ser publicados deben ser enviados a los editores:
Fernando Ivanovic-Zuvcic R.
Eduardo Correa D.
Callao 2970 Of. 604
Las Condes, Santiago - Chile
E-mail: ferlore@vtr.net

Producción:
Editorial IKU
María Cristina Illanes
E-mail: ediku@vtr.net

La revista Trastornos del Ánimo (ISSN 0718-2015) es publicada en forma semestral.

Prohibida su reproducción total o parcial con fines comerciales sin autorización escrita de los editores

Revista de Trastornos del Ánimo

ISSN 0718-2015

La revista Trastornos del Ánimo publica artículos originales provenientes de trabajos de investigación, revisiones sobre temas de actualidad, estudios clínicos, informes breves, cartas al editor, comunicaciones personales. Acepta trabajos provenientes de áreas afines a la psiquiatría y psicopatología incorporando temáticas de profesiones vinculadas con el campo de la salud mental.

Editores / Editors in chief

Fernando Ivanovic-Zuvcic R.
Eduardo Correa D.

Comité Editorial / Editorial Board

Renato Alarcón (USA)
Ricardo Araya (UK)
José Luis Ayuso (España)
Fernando Bertrán (Chile)
Francesc Colom (España)
Alberto Fernández (Perú)
Moisés Gavía (USA)
Valentim Gentil (Brasil)
Nassir Ghaemi (USA)
Enrique Jadresic (Chile)
John Kelsoe (USA)
Juan Carlos Martínez (Chile)
Olavo Pinto (Brasil)
Reginald Rees (Chile)
Pedro Retamal (Chile)
Pedro Rioseco (Chile)
Luis Risco (Chile)
Graciela Rojas (Chile)
Jan Scott (UK)
Hernán Silva (Chile)
Sydney Sizook (USA)
Sergio Strejilevich (Argentina)
Jorge Téllez (Colombia)
Leonardo Tondo (Italia)
Eduard Vieta (España)

Corrección de Estilo

Lorena Seeger H.
Sarita Jordan P.

Traductoras

Johanna Albala P.

Índice/Index

Editorial	83
El trastorno límite de la personalidad y su comorbilidad con el trastorno bipolar. Bordeline personality disorder and its comorbidity with bipolar disorder. <i>Iris Luna M.</i>	85
Psicoeducación en el trastorno bipolar. Rol del tutor. Psychoeducation in bipolar disorder. Tutors role. <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R., Manuel Fuentes S., Pablo Olguín V., Eduardo Correa D., Luis Risco N., Fernando Lolas S., Andrés Herane V. y Tamara Villalba R.</i>	100
¿Existen factores predictores de bipolaridad en población de alto riesgo para trastorno bipolar? Are there foretelling factors of bipolarity in high risk population for bipolar disorder? <i>Patricia González M. y Eduardo Correa D.</i>	109
Rorschach y bipolaridad: sistema comprensivo como descriptor de deficit cognitivos. Rorschach and bipolarity: a comprehensive system and describer of cognitive deficit. <i>Ignacio Vega N. y Luis Risco N.</i>	119
La depresión, ¿una enfermedad o un síndrome? Depression, disease or syndrome? <i>Cristián Chaparro C.</i>	124
ESTUDIOS CLINICOS/ CLINICAL STUDIES	
Depresión refractaria y resistencia periférica a hormona tiroidea: el efecto de altas dosis de triiodotironina. Refractory depression and peripheral resistance to thyroid hormone: the effect of high doses of triiodothyronine. <i>Sergio Gloger K., Carlos Fardella B., Rocío Artigas B., Marcela Jiménez M. y Carlos Ibáñez P.</i>	137
NUEVAS TERAPIAS EN TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ NEW THERAPIES AND MOOD DISORDERS	
Modafinilo. ¿Una alternativa para los trastornos del ánimo? Modafinil. An alternative for Affective disorders? <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	147

ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ ART AND MOOD DISORDERS

La influencia de las características personalógicas sobre los procesos creativos: Robert Schumann, un ejemplo paradigmático. The influence of personality traits upon the creative processes: Robert Schumann, a paradigmatic example. <i>Alonso Ortega G.</i>	152
---	-----

INFORME BREVE

Uso de antipsicóticos atípicos en el trastorno depresivo mayor. Use of atypical antipsychotics on mayor depressive disorder. Rodrigo de la Cruz R.	160
---	-----

COMENTARIO DE LIBROS/ BOOK REVIEW

Conrad P. The medicalization of Society. On the transformation of Human Conditions into Treatable Disorders. <i>Enrique Jadresic M.</i>	162
Instrucciones para los autores	164
Índice de autores Author index	168
Índice temático Subject index	168

EDITORIAL

El presente número de la revista posee dos presentaciones, una en papel confirmando la antigua tradición de poder leer desde un texto impreso, y otra qué, adecuándose a los tiempos actuales, pretende poder llegar cada día a un mayor número de lectores de las más diversas regiones del mundo de habla hispana. El recientemente creado sitio web de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (www.cpuchile.cl) ya alberga todos los números anteriores y, desde la aparición del presente número la versión electrónica estará disponible conjuntamente con la versión en papel. De este modo se permite que los interesados en estos temas tengan la facilidad de contar con todos los artículos publicados, asegurando a los autores una mayor y mejor difusión de sus trabajos.

Además es la oportunidad de comunicar a nuestros lectores que la Unidad de Trastornos Bipolares ha resuelto llevar a cabo nuevamente el Diplomado "Trastornos Del Animo", avalado por la Escuela de Post Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Este extenso curso ya fue impartido durante los años 2005-2006 con la participación de 20 colegas psiquiatras, los que, luego de cumplir con todos los requisitos propios de un postítulo, recibieron su diploma durante las IV Conferencia Internacional de Trastornos del Animo y II Regional Meeting de la International Society for Affective Disorders. Sus tesis, adaptadas al formato de artículo, han sido publicadas en forma paulatina en esta revista y sus resultados presentados en congresos tanto nacionales como internacionales, donde los autores han comunicado sus aportes producto de las investigaciones y revisiones que se realizaron durante el período de formación. Este Diplomado tiene una duración de un año, con jornadas mensuales que comienzan los viernes a mediodía y terminan los sábados por la tarde, lo que permite que psiquiatras de todas las latitudes puedan asistir a las conferencias, talleres, seminarios y estudios de casos clínicos. Los hechos han demostrado que los diplomados ya formados han mantenido su interés y dedicación al tema de los trastornos del ánimo, alcanzando roles de liderazgo en estas materias. Queremos también concretar el interés que nos han hecho llegar especialistas interesados en profundizar en estas materias.

Esperamos que la industria farmacéutica colabore como lo hizo en el pasado curso aportando con becas para aquellos colegas que sean elegidos por concurso para ocupar uno de los 20 cupos disponibles. El programa, enriquecido y actualizado, incluirá prácticamente todos los aspectos relevantes de la temática de los trastornos del ánimo, lo que se podrá constatar en los afiches y folletos que tendrán a su disposición los interesados.

Nuestra experiencia frente a la primera versión del Diplomado nos ha llenado de satisfacción, generando, además de crecientes vínculos académicos y científicos, importantes lazos fraternales que han seguido aumentando y se han mantenido luego del término de las jornadas.

En este número se inaugura una nueva sección destinada a dar a conocer avances recientes en el tratamiento de los trastornos del ánimo que será de utilidad para profundizar en aspectos de interés por parte de los terapeutas que se desempeñan en todo el campo de la salud mental. De este modo, incluiremos en la sección "Nuevas terapias en trastornos del ánimo" aportes concernientes a la amplia variedad de alternativas terapéuticas con que se cuenta en la actualidad tanto farmacológicas, psicoterapéuticas, de índole biológica u otras que ameriten destacarse. Nuestros lectores encontrarán en esta sección avances y novedades en cada número dando a conocer alguna nueva perspectiva en este ámbito.

En el presente ejemplar se presenta una revisión del uso del modafinilo, fármaco que en la actualidad se debate acerca de su probable uso y ventajas en el tratamiento de los trastornos del ánimo, mostrándose el estado actual de su conocimiento y planteándose algunas alternativas donde podría ser de utilidad en la clínica.

El presente número contiene varios temas de interés. En la primera sección de artículos originales, la doctora Iris Luna, docente de la Universidad Católica de Colombia, Bogotá efectúa un riguroso, detallado y fundamentado análisis de las vinculaciones entre las enfermedades del ánimo y los trastornos de personalidad. Este tema es de importancia fundamental y está en plena

revisión debido a las semejanzas que ciertos trastornos de personalidad poseen con las variaciones del ánimo, frecuentemente observados en forma conjunta y que a menudo representan un difícil diagnóstico diferencial. Esta situación repercute en los tratamientos de los pacientes, donde el empleo de estabilizadores y otras medidas terapéuticas juegan un rol de importancia en estas circunstancias. El análisis efectuado por la Dra. Luna es iluminado presentando el tema desde varias perspectivas.

El artículo sobre psicoeducación en los trastornos bipolares compara dos grupos de pacientes en que se ha incorporado una nueva variable, cual es la presencia de un tutor, habitualmente un familiar cercano que lo acompaña durante el proceso psicoeducativo. Esta novedosa idea de la cual existe poca o nula experiencia o publicaciones, se constituye en una variante a ser tomada en consideración por las características propias de la enfermedad bipolar debido a sus alteraciones sobre el insight y las dificultades por parte del paciente para alcanzar su plena recuperación no solo sintomática sino también funcional.

Los factores de riesgo de bipolaridad en la infancia incluyen una serie de hechos que pueden ser de utilidad tanto para los especialistas en salud mental de la infancia como de la adolescencia. Este tema ha adquirido importancia para instaurar un inicio precoz del tratamiento además de dilucidar las características clínicas que adquieren los trastornos bipolares en las primeras etapas del ciclo vital, tema en constante revisión.

El tema de los déficit cognitivos en las enfermedades del ánimo acapara cada vez mayor atención en la literatura. Es un hecho que las diferencias con la esquizofrenia en cuanto a la evolución más devastadora de esta última se mantienen, pero los trastornos del ánimo presentan frecuentes alteraciones cognitivas que perduran más allá del uso de medicamentos o de la recuperación clínica una vez cedido el episodio agudo. La prueba de Roscharch, de habitual uso en la clínica, puede ser un instrumento para detectarlas.

El tema de las múltiples formas de presentación de las depresiones es abordado en un artículo que revisa las semejanzas y diferencias que poseen los síndromes depresivos y sus probables etiologías, actualizando una discusión permanente y que está presente en los sistemas clasificatorios y acercamientos conceptuales al paradigma de las depresiones.

Se describe un caso de tratamiento con hormonas tiroideas en altas dosis en depresión refractaria, configurando una resistencia periférica a estas hormonas. Las terapias con hormonas tiroideas ocupan un importante lugar prácticamente en todos los algoritmos de procedimientos terapéuticos. El uso de megadosis es una interesante alternativa en algunos pacientes. Tal es el caso de la descripción clínica de una paciente que responde a altas dosis.

En la sección arte y trastornos del ánimo se presenta un estudio acerca de las vinculaciones entre los rasgos de personalidad de Robert Schumann y su creatividad musical, aspecto de interés para comprender las relaciones entre la enfermedad y la genialidad en autores que han legado para la humanidad su obra artística.

Un informe breve destaca la alternativa de emplear antipsicóticos en las depresiones resistentes, hecho clínico no poco común en la práctica clínica. Finalmente, en la sección comentario de libros se efectúa un interesante comentario sobre la medicalización de la sociedad y las consecuencias que esto conlleva en el abordaje de las patologías.

Esperamos que los artículos sigan estimulando a los lectores como también a los autores, cuyos trabajos poseen cada vez mayores facilidades para dar a conocer sus estudios e investigaciones.

Los Editores

ARTÍCULO ORIGINAL

El Trastorno límite de la personalidad y su comorbilidad con el trastorno bipolar

Iris Luna M.⁽¹⁾

Bordeline personality disorder and its comorbidity with bipolar disorder

Borderline personality disorder (BPD) is a complex mental disorder associated with severe functional impairment, and a high rate of mortality by suicide. For BPD, key psychobiological domains include impulsive aggression, associated with reduced serotonergic activity in the brain, and affective instability, associated with increased responsivity of cholinergic systems. There are strong genetic influences on traits that underlie BPD, such as neuroticism, impulsivity, anxiousness, affective lability, and insecure attachment. Predictors of poor prognosis include history of childhood sexual abuse, early age at first psychiatric contact, chronicity of symptoms, affective instability, aggression, substance abuse, and increased comorbidity. BPD and bipolar disorder co-occur, but their relationship is not consistent or specific. There are overlaps but important differences in phenomenology and in medication response.

Key words: *Bordeline personality disorder, bipolar disorder, comorbidity.*

Resumen

El trastorno de personalidad límite es un complejo trastorno mental asociado con un grave deterioro funcional, y una alta tasa de mortalidad por suicidio. Por personalidad límite, los ámbitos psicobiológicos clave incluyen la agresión impulsiva, asociada con la disminución de la actividad serotoninérgica en el cerebro, y la inestabilidad afectiva asociada con el aumento de la respuesta de los sistemas colinérgicos. Hay fuertes influencias de los rasgos genéticos que subyacen a la personalidad límite, como neuroticismo, impulsividad, ansiedad, labilidad afectiva e inseguridad del vínculo. Predictores de mal pronóstico incluyen historia de abusos sexuales en la infancia, primer contacto psiquiátrico precoz en la vida, cronicidad de los síntomas, inestabilidad afectiva, agresión, abuso de sustancias, y una aumentada comorbilidad. La personalidad límite y el trastorno bipolar pueden co-ocurrir, pero su relación no es consistente o específica. Si bien hay superposiciones también hay importantes diferencias en la fenomenología y en respuesta a la medicación.

Palabras claves: *Trastorno de personalidad fronteriza, trastorno bipolar, comorbilidad.*

Introducción

“La conducta explosiva de algunos pacientes límite gravemente enfermos toma la forma de puesta en acto (enactment) de es-

tallidos afectivos repetitivos y sistemáticos. Las comunicaciones verbales del paciente, sesión tras sesión, están salpicadas de afectos intensos que dominan momentáneamente el cuadro, para cambiar rápidamente a un tipo dife-

⁽¹⁾ Especialista en salud mental y dependencias (CES). Departamento de Psicología, Universidad Católica de Colombia, Bogotá.

rente de explosión afectiva. Bajo estas circunstancias se pone en acto una situación crónicamente caótica que puede transmitir la impresión de que el paciente siente cada una de las afirmaciones del terapeuta como algo traumático: la disposición del paciente a sentirse traumatizado se pone en acto de forma constante y monótona sesión tras sesión” (Otto F. Kernberg, 2003).

Si definimos la personalidad como el conjunto de rasgos emocionales y conductuales estables y predecibles que caracterizan a una persona en su vida diaria, la consideración de trastorno de personalidad aparecería cuando dichos rasgos se muestran inflexibles e inadaptados causando deterioro funcional significativo o malestar subjetivo en el paciente.

Dentro del grupo de trastornos de personalidad caracterizados por exhibir una conducta dramática, agresividad impulsiva, conductas autodestructivas y emotividad, se destaca el llamado *trastorno límite de la personalidad* (TLP), que como veremos a lo largo del texto, genera gran sufrimiento, inestabilidad afectiva, incertidumbre y deterioro en la calidad de vida de los pacientes con un importante riesgo de mortalidad por suicidio y conductas auto lesivas.

Este trabajo se enfoca precisamente en la revisión del Trastorno límite de la personalidad, la comorbilidad con el Trastorno bipolar (TB) y el papel que el trastorno borderline juega dentro del llamado espectro bipolar.

El trastorno límite de personalidad

Definición: El trastorno límite de personalidad (TLP) se ubica dentro del eje II en el DSMIV- TR formando parte de los trastornos del grupo B (individuos teatrales, emocionales y/o impulsivos); a este conjunto de patologías también pertenecen los trastornos antisocial, histriónico y narcisista de la personalidad.

El TLP se caracteriza por una *inestabilidad* sobresaliente que invade muchos, sino todos, los aspectos del funcionamiento del individuo, incluidos sus relaciones interpersonales, imagen corporal, identificación sexual, emociones y conductas¹; por otra parte, estas personas presentan alteraciones marcadas en control de los impulsos, desarrollan conductas auto lesivas, tentativas de suicidio y abuso de sustancias, todo lo cual lleva a un deterioro de su funcionamiento personal, familiar y social².

Como en todos los trastornos de personalidad, las características mencionadas ya son detectables durante la adolescencia (aunque se haga el diagnóstico en la edad adulta) y se mantienen en una gran variedad de situaciones, como expresión de un “estilo de vida” y de la manera característica que el individuo tiene de relacionarse consigo mismo y con los demás³, acompañándose generalmente de grados variables de tensión subjetivas y dificultades en la adaptación social, académica y laboral.

Como resumen y núcleo del funcionamiento del TLP, algunos autores han señalado que se encuentra una intolerancia marcada a la soledad que es experimentada por los pacientes como una pérdida aterradora de la propia identidad y que se refleja en el patrón de relaciones interpersonales así como en las conductas impulsivas de paso a la acción; también se ha descrito en estos individuos, un gran temor a la intimidad, lo que intenta explicar de alguna manera la alternancia entre la idealización y el rechazo que marca con gran frecuencia las relaciones interpersonales⁴.

Se sabe que los pacientes con TLP se convierten a menudo en una carga para sus parientes, amigos y colegas y existe un riesgo importante de que induzcan psicopatología en sus hijos⁵. Muchos sujetos con TLP son inteligentes y talentosos, pero en muchos casos el trastorno les impide el desarrollo normal, suelen tener problemas para culminar sus estudios, en general son desempleados o desempeñan trabajos por debajo de sus capacidades¹⁻⁷.

Las personas con el TLP casi siempre acusan altos niveles de disforia y sufrimiento psíquico⁸, generalmente en el contexto de estrés interpersonal. Algunos buscan la ayuda de un psiquiatra o médico general quejándose principalmente de ansiedad, síntomas depresivos, pérdida de control de los impulsos e ideación suicida. Otros, sintiéndose molestos por el rechazo (real o percibido) de los demás, intentan suicidarse o provocarse a sí mismos lesiones físicas (cortes, quemaduras, golpes), necesitando intervenciones médicas de emergencia.

Cuando estos pacientes son sometidos a situaciones de estrés importante, pueden presentar cuadros disociativos, ideas de referencia o actos impulsivos desesperados (incluyen

abuso de sustancias psicoactivas, promiscuidad, conducción imprudente de vehículos)⁹.

Estas personas son vistas a menudo por los médicos de atención primaria; tienden a visitar con frecuencia al médico por crisis repetidas o quejas difusas pero en términos generales no cumplen con las recomendaciones del tratamiento. Como menciona el especialista en este tema: Otto Kernberg, el clínico tratante del paciente límite se ve enfrentado a tormentas afectivas y explosiones de ira, de difícil manejo dentro de las sesiones terapéuticas.

Al realizar la historia clínica en forma cuidadosa suele encontrarse un patrón constante de mala regulación emocional y del comportamiento asociados a trastornos importantes del "attachment" adulto que suele estar acompañado por una historia de trauma por abuso emocional, físico y /ó sexual ó negligencia en las etapas tempranas de la vida^{10,11,12,13}.

Diagnóstico y cuadro clínico

El TLP se hace manifiesto entre los 18-25 años de edad, es más dramático en el sexo femenino y el diagnóstico se hace cuando se presentan en el paciente al menos 5 de 9 criterios del DSM IV-TR¹⁴. (Tabla 1).

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10)³ incluye un trastorno similar al límite, tal y como se concibe en el DSM. Sin embargo, esta caracterización se denomina

"**Trastorno de personalidad emocionalmente inestable**". La clasificación CIE divide esta categoría en dos subvariedades ó tipos. Ambas comparten un patrón general de impulsividad y pérdida de autocontrol. Existe inestabilidad afectiva, poca capacidad para planificar las cosas y explosiones de ira intensa con "explosiones" comportamentales periódicas.

1. **El tipo impulsivo** manifiesta básicamente características de inestabilidad emocional y falta de control de impulsos. Son frecuentes los comportamientos amenazadores o las explosiones de violencia, especialmente cuando estos individuos son sometidos a la crítica.
2. **El tipo límite:** se caracteriza por presentar una autoimagen alterada y poco definida, acompañada de sentimientos crónicos de vacío, así como una tendencia a implicarse en relaciones intensas e inestables que desencadenan crisis emocionales frecuentes y se asocian a esfuerzos titánicos por evitar el abandono y a amenazas de suicidio o comportamientos auto lesivos³⁻⁷.

Aaron Beck y Freeman (1990)¹⁵, han estudiado y abordado el TLP desde una perspectiva *cognitiva*. De este enfoque se destacan los esfuerzos para mejorar la comprensión de las llamadas "*creencias disfuncionales*" que controlan las respuestas emocionales y

Tabla 1. Criterios diagnósticos del TLP DSM IV TR 14

Un patrón generalizado de inestabilidad en las relaciones interpersonales, autoimagen y afectividad, y una notable impulsividad, que se manifiestan a inicios de la edad adulta y se presentan en diversos contextos, como lo indican 5 o más de los siguientes ítems:

1. Esfuerzos frenéticos para evitar un abandono real o imaginario
Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de auto mutilación que aparecen en el criterio número 5
2. Patrón de relaciones interpersonales intensas e inestables caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación
3. Alteración de la identidad: Autoimagen o sentido de sí mismo afectada y persistentemente inestable
4. Impulsividad en al menos dos áreas, que es potencialmente dañina para sí mismo (p. ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida)
5. Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamiento de automutilación
6. Inestabilidad emocional debida a una notable reactividad en el estado de ánimo (p. ej., episodios de intensa disforia, irritabilidad o ansiedad, que suelen durar unas horas y rara vez unos días)
7. Sentimiento crónico de vacío
8. Ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira (p.ej., muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes)
9. Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves

conductuales patológicas de los individuos que padecen del TLP.

Desde la terapia cognitiva se destacan algunas premisas.

1. Las características más destacables en los pacientes con TLP son la intensidad de las reacciones emocionales, la variabilidad en el estado de ánimo y la florida sintomatología que presentan.
2. Según Pretzer (1990)¹⁶. Durante el abordaje del paciente suelen salir a la luz 3 creencias básicas que parecen desempeñar el papel central en el trastorno: a) **“El mundo es peligroso y malo”**, b) **“Soy muy vulnerable e impotente”**, c) **“Soy intrínsecamente inaceptable”**. El primer supuesto, en combinación con el segundo, conduce a un elevado nivel de vigilancia y a desconfianza interpersonal excesiva.
3. Estos pacientes presentan un pensamiento **dicotómico**¹⁷ (tendencia a evaluar las experiencias en términos de categorías mutuamente excluyentes. P. ej. bueno o malo, éxito ó fracaso, merecedor de confianza o traidor). No son capaces de valorar las experiencias dentro de un continuum. El efecto del pensamiento es llamado en blanco o negro y lleva a interpretaciones extremas de hechos que normalmente se situarían en un punto intermedio. Desde el punto de vista cognitivo, las evaluaciones extremas de las situaciones provocan respuestas emocionales extremas y acciones extremas.
4. En el TLP se evidencia un¹⁸ **débil sentido de identidad** (p. ej. un auto esquema pobremente articulado). La combinación paradójica de supuestos dependientes (la creencia del paciente de ser débil e incapaz, mientras los demás son fuertes y capaces) y supuestos paranoides (la creencia de que no se puede confiar en los otros) alimentan la conducta interpersonal e inestable y extrema del paciente con personalidad limítrofe. Este individuo frecuentemente alterna entre engancharse a las personas y apartarla con desconfianza. Según esta teoría el pensamiento dicotómico contribuye a la tormenta emocional y a la tendencia de toma de decisiones extremas. La incapacidad para valorar las cosas con matices contri-

buye a los cambios de estado de ánimo extremos¹.

5. Arntz (1994)¹⁹. Sugiere en su trabajo que la manera en que se procesa el **abuso infantil** lleva a la formación de los supuestos claves y las características cognitivas propias del trastorno. Este autor propone una integración entre la terapia cognitiva de Beck (“el aquí y el ahora”) y un trabajo de procesamiento del abuso infantil (que busca corregir las conclusiones patológicas que produjo este abuso de ellos).

Según Young²⁰, el modo del niño maltratado o abandonado denota el estado de desesperación en el que se puede situar el paciente frente al abandono y abuso experimentados en la infancia (o la amenaza del mismo). Así que las creencias nucleares típicas son que los demás son malos, no se puede confiar en ellos y que nos abandonarán o castigarán especialmente cuando se intima. Otras creencias nucleares son: “mi dolor no cesará jamás”, “siempre estaré solo”, “no le importo a nadie”.

En forma resumida se podría afirmar que el TPL está caracterizado por: (Tabla 2).

Epidemiología

El TLP es relativamente común; se ha

Tabla 2

- Inestabilidad de las relaciones, emociones y autoimagen
- Intenso temor al abandono
- Agresividad e impulsividad marcada
- Propensión a lesionarse a sí mismo o intentar auto eliminarse

Pensamientos o creencias típicas asociados con el TLP

- “No soy nada sin ti”
- “Moriré si me dejas”
- “Si te vas, me mataré”
- “Te odio, te odio, TE ODIO”
- “Te amo tanto que haría cualquier cosa o sería cualquier cosa por ti”
- “Me siento vacío en mi interior como si no supiera quien soy”

Tomado de: Larsen JR, Buss M D en Psicología de la personalidad 2º edición²¹

reportado como el 1% - al 2% en la población general²², 6% en la población de atención primaria²³, entre 10% y 20% de paciente psiquiátrico de consulta externa y el 15% y 20% de pacientes hospitalizados por causas psiquiátricas²⁴. La edad de inicio del trastorno se establece entre los 18 - 25 años de edad⁹; y en cuanto a la distribución por sexo del TLP, según Torgersen²⁵, no hay diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres; pero en otras publicaciones²⁶ se menciona que este trastorno es más frecuente en las mujeres que en los hombres; El DSM-IV-TR publica que el TLP es diagnosticado predominantemente en mujeres (cerca del 75%)²⁷.

Los pacientes con TLP en general presentan fracasos en sus relaciones de pareja y es frecuente verlos solteros, divorciados o viviendo solos; por otra parte, estos individuos tienen una mala calidad de vida (pobre sensación de bienestar, falta de autorrealización, problemas de relación con los demás, pérdida de redes de apoyo social, eventos vitales negativos frecuentes)²¹.

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que entre el 55% y el 85% de personas con TLP que se auto-agravan (auto mutilación) también intentan suicidarse²⁸; así, en el TLP se ha determinado un riesgo suicida del 5% - 10%, o es 500 a 1.000 veces más frecuente que en la población general²⁹⁻³¹.

Etiopatogenia del TLP

Los abordajes biológicos en el estudio de la personalidad pueden identificar diferencias individuales tanto de causa genéticas como medioambientales.

Los aspectos de los TLP que más comúnmente tienen correlatos biológicos son aquellos involucrados en la regulación de los afectos, las conductas impulsivas, la organización cognitiva y la ansiedad e inhibición. Para el Trastorno límite de la personalidad, los dominios psicobiológicos claves incluyen la agresividad impulsiva, asociada con una actividad serotoninérgica reducida en el cerebro, y la inestabilidad afectiva asociada con una respuesta aumentada de los sistemas colinérgicos³².

Parece claro, al menos, que hay influencias genéticas muy fuertes sobre los rasgos que subyacen al Trastorno Borderline de la

Personalidad, tales como el neuroticismo, la impulsividad, ansiedad y labilidad afectiva.

A continuación revisaremos algunos aspectos actuales acerca de la etiopatogenia del TLP.

1. Hallazgos neuroanatómicos

Es conocido que algunas experiencias traumáticas (abuso infantil) o de negligencia durante el periodo de neurodesarrollo son capaces de alterar varias áreas y funciones cerebrales, y esto predispone a su vez a la aparición de conductas violentas por parte de los individuos. Dependiendo del momento del desarrollo, naturaleza y grado de maltrato recibido, así como también la presencia o ausencia de factores atenuantes o ambientes propicios para la resiliencia; el desarrollo cerebral podrá ser afectado de manera diferencial por estos eventos³³⁻³⁵.

En un trabajo reciente de revisión se consignaron los siguientes hallazgos relacionados con los estudios de neuroimagen publicados en revistas científicas y que están relacionados con el TLP³⁶.

Los Estudios con PET han demostrado que los pacientes con TLP tienen un metabolismo disminuido en la corteza frontal dorso lateral, corteza anterior del cíngulo, ganglios basales, tálamo, el lado derecho de la corteza temporal ventromedial, corteza posterior del cíngulo, hipocampo, y área izquierda del cuneus en la corteza occipital^{37,38}. Otros estudios han mostrado un hipermetabolismo en el giro cingulado anterior, giro frontal superior, Giro frontal in-

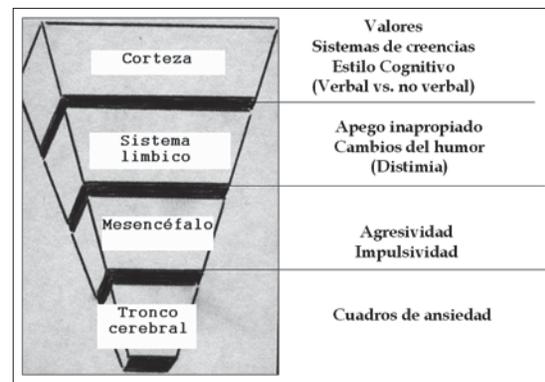


Figura 1. Combinaciones malignas. Experiencias traumáticas durante el neurodesarrollo. Fuente: Perry BD incubated in terror: neurodevelopmental factors in the 'Cycle of violence' 1997.

ferior derecho y región opercular del giro precentral derecho. Por otra parte, estudios con PET han mostrado hiperactivación de la corteza prefrontal dorso lateral bilateral y el cuneus derecho y una disminución en la activación en la corteza prefrontal medial en aquellos pacientes con TLP que presentaron "scripts" (esquemas conductuales automatizados) de abandono. Estos datos sugieren que, en pacientes con TLP, las áreas cerebrales que son empleadas para regular y controlar las emociones tienen un bajo metabolismo y que la activación de las áreas límbicas, cuando esta se presenta es desmedida. Lo anterior podría reflejar una falla en el pensamiento racional para controlar el pensamiento emocional, llevando por consiguiente a una inestabilidad emocional que es característica del TLP³⁹. Los estudios de MRI han demostrado que los individuos con TLP tienen un volumen reducido en su lóbulo frontal, hipocampo bilateral, amígdala bilateral, corteza orbito frontal izquierda, corteza anterior derecha del cíngulo⁴⁰, y corteza parietal derecha, con un incremento en el volumen del putamen⁴¹. El giro cíngulo de los pacientes con TLP presentan un volumen anormal, en las áreas de Brodman 24 y 31 hay una reducción de la materia gris y un incremento del volumen de la materia blanca; las personas que padecen de TLP pero no han sido sometidas a estrés psicológico serio muestran una reducción de materia gris en el área 24, pero no en la 31; aquellos pacientes con TLP y estrés psicológico serio tienen una importante reducción de materia gris en ambas áreas. Estos datos señalan anomalías en las estructuras del sistema límbico, particularmente áreas involucradas en el afecto negativo. A pesar de que la causalidad no puede ser inferida, estos datos sugieren que los cambios anatómicos se asocian a los cambios psicológicos en estos individuos³².

Las lesiones de la corteza orbito frontal producen una conducta desinhibida o social inadecuada e irregularidades emocionales^{42 43}. Las características del TLP incluyen la impulsividad e inestabilidad afectiva⁴⁴. Se realizó un estudio en donde se incluyeron 19 pacientes con TLP, 23 pacientes con lesiones estructurales de la corteza orbito frontal, 20 pacientes con lesiones en la corteza prefrontal, sin compromiso orbito frontal, y 39 sujetos sanos (control); a estos individuos se les apli-

caron las medidas de la personalidad, emoción, impulsividad, de percepción del tiempo, sensibilidad a los reforzadores, y de la memoria de trabajo espacial.

Los pacientes con lesiones de la corteza orbito frontal y los pacientes con trastorno de la personalidad limítrofe obtuvieron semejantes resultados en varias medidas. Ambos grupos eran más impulsivos y manifestaron más conductas inadecuadas, características del TLP, y rabia y menos felicidad que los dos grupos comparados, y ambos grupos eran menos abiertos a la experiencia y tenían una percepción más rápida del tiempo que los sujetos sanos comparados. Los pacientes con lesiones de la corteza orbito frontal y los pacientes con el TLP obtuvieron diferentes resultados en otras medidas. Los pacientes con TLP eran menos extravertidos y concienzudos y más neuróticos y emocionales que el resto de los grupos. Los pacientes con lesiones de la corteza orbito frontal tenían déficit para invertir asociaciones y una percepción más rápida que los sujetos sanos comparados. La disfunción de la corteza orbito frontal puede contribuir a algunas características del trastorno limítrofe de la personalidad, en particular la impulsividad. Otras características del TLP, tales como altos niveles de emocionalidad e irregularidad de la personalidad, no parecen estar relacionadas con el tipo de disfunción producido por el daño de la corteza orbito frontal. Las semejanzas y las diferencias encontradas entre los pacientes con el TLP y los pacientes con lesiones de la corteza orbito frontal pueden conducir a una mejor comprensión de la etiología del trastorno de la personalidad borderline y de las funciones de la corteza orbito frontal⁴³.

2. Enzimas y neurotransmisores

La MAO A es una enzima mitocondrial implicada en la degradación de serotonina y norepinefrina. El gen de la MAO A se puede considerar un candidato "funcional" en el TLP; pues se relaciona con la fisiopatología de la agresión, impulsividad, conductas suicidas y estado de ánimo⁴⁵. En un estudio reciente se sugiere que el gen de la MAO A podría jugar un papel importante en el desarrollo etiológico del TLP.

Algunos mecanismos neurales a nivel molecular, específicamente ubicados en el sistema serotoninérgico (5-HT) y el sistema

hipotálamo-pituitario-suprarrenal asociados a traumas o estresores severos en la infancia pueden contribuir a la aparición de la auto-agresión y la agresión indiscriminada, en el TLP. La presencia de una desregulación crónica en estos sistemas biológicos, que funcionan como reguladores del estrés y las emociones, pueden reforzar el desarrollo de la agresión impulsiva típicos del TLP⁴⁶.

La investigación sobre las bases biológicas del TLP se ha centrado sobre todo en las relaciones entre la agresión impulsiva (impulsivo-reactivo-hostil-afectivo) y la disfunción del sistema serotoninérgico^{47,48}.

Por otra parte, existen evidencias que señalan al gen transportador de serotonina (5-HTT) como un gen candidato para el TLP pues múltiple las líneas de la evidencia han sugerido que desempeña un papel importante en suicidio, comportamiento impulsivo, y labilidad emocional⁴⁹.

Como vimos en un apartado anterior, Los aspectos del TLP de los cuales es factible tener correlativos biológicos son aquellos que involucran la regulación del afecto, los patrones de impulso/ acción, cognitiva y la ansiedad/inhibición. Para el TLP, como se sugirió antes, los puntos clave del compromiso psicobiológico incluyen la agresión impulsiva, asociada a una actividad serotoninérgica cerebral **reducida**, y la inestabilidad afectiva, asociada a una respuesta incrementada de los sistemas colinérgicos. La mala regulación emocional de estos pacientes también se ha correlacionado (pero en un menor grado) con las alteraciones de la transmisión: colinérgica, noradrenérgica y Gabaminérgica⁵⁰.

Hay trabajos que señalan como la disfunción dopaminérgica (DA) se puede asociar con la aparición del TLP^{51,52}. Se realizó una investigación pertinente y se revisaron artículos encontrados a través de: la búsqueda en Medline, libros de texto, referencias bibliográficas y materiales de conferencias entre 1975-2003. La evidencia de la disfunción de DA en el TLP deriva de la eficacia de agentes antipsicóticos típicos y atípicos en casos de TLP, y de los cambios observados en estos pacientes tras el uso de anfetaminas y metilfenidato. Adicionalmente, los estudios en animales y en seres humanos indican que la actividad de la DA juega un papel muy importante en como se procesa la información emocional, control

de los impulsos y la cognición. Los resultados de esta revisión sugieren que la disfunción de la DA está asociada a tres dimensiones del TLP, es decir, de *la mala regulación emocional, la impulsividad y el debilitamiento cognoscitivo-perceptivo*. La limitación primordial de esta hipótesis es que la evidencia analizada es sólo circunstancial. No hay estudios que demuestren directamente la disfunción de DA en el TLP. Si la hipótesis indicada está correcta, la disfunción de DA en el TLP puede resultar de los factores genéticos, de desarrollo, o ambientales que afectan directamente caminos específicos de DA. Alternativamente, la disfunción de DA en el TLP puede ser una respuesta compensatoria a las alteraciones en los sistemas de los neurales primarios que controlan la emoción, control del impulsos, y cognición, y que es mediado por los neurotransmisores principales del cerebro, glutamato, y GABA, o por una o varias vías neuro-moduladoras tales como serotonina, acetilcolina, y norepinefrina⁴³.

Ahora, si hacemos referencia a las conductas de "auto mutilación" o "auto injuria", en los pacientes con TLP, los datos disponibles sugieren un compromiso de los sistemas: dopaminérgico, serotoninérgico y opiáceo; haciendo referencia a este último sistema de neurotransmisores⁵³⁻⁵⁵, algunos autores recomiendan el empleo de medicamentos antagonistas de los opiáceos (Naltrexona) dentro del arsenal terapéutico en estos pacientes con TLP para controlar las conductas auto lesivas.

3. Factores precipitantes del TLP y la teoría del desarrollo

Las teorías más tradicionales y difundidas acerca de la etiología del TLP se han enfocado primordialmente en las llamadas pobres figuras de Attachment y/o las experiencias traumáticas en la infancia⁵⁶. Las revisiones actuales postulan otros factores patogénicos adicionales para este trastorno. El mecanismo propuesto implica una interrupción básica del llamado "hardware neural" que apoya la formación y mantenimiento de una memoria emocional inconsciente, dicha base neural es esencial para la formación de los vínculos (attachment) tempranos en el individuo. Al parecer, esta interrupción temprana tiene efectos sobre el comportamiento futuro y el desarrollo neuronal, conjuntamente. Dentro de este

modelo, la adolescencia se describe como período del cambio intenso que sirve como el punto clave para el inicio del TLP.

El TLP se considera como trastorno de la **autonomía**, y se relaciona con unas vulnerabilidades biológicas y estructurales predisponentes sumadas a un tipo de relaciones sociales y familiares (entornos familiares desestructurados y, en muchos casos, con antecedentes de maltrato físico o psicológico) que no logran brindar apoyo adecuado en las necesidades psicológicas básicas del individuo⁵⁷. La insensibilidad, el desprecio, o el abuso por parte de los cuidadores durante la infancia, es capaz de deteriorar la capacidad del individuo para desarrollar la autonomía y para catalizar un arsenal de procesos, biológicos y psicológicos, que afectan el desarrollo subsiguiente y, en individuos vulnerables, se puede conducir al TLP. Los pilares fundamentales en tratamiento efectivo de estos pacientes incluyen hacer énfasis en la validación y la aceptación de las experiencias del paciente y la implementación de una regulación más reflexiva o más atenta del comportamiento del paciente, siempre buscando mejorar la autonomía⁵⁸.

TLP y su comorbilidad

- **Otros trastornos de personalidad (EJE II):** Estudios recientes muestran como el paciente con TLP con importante riesgo suicida, presenta comorbilidad con otros trastornos de personalidad del grupo B (trastorno histriónico de la personalidad, trastorno narcisista de la personalidad, trastorno antisocial de la personalidad) en donde se ven incrementados la agresión e impulsividad que son considerados predictores de la conducta suicida⁵⁹. Oldham y col⁶⁰, encontraron una importante comorbilidad entre Trastorno histriónico de la personalidad y TLP, Stuart y col⁶¹(1998), describe como el TLP tiene una importante comorbilidad con el resto de trastornos del grupo B y con el trastorno dependiente de la personalidad⁶²; Zanarini y col (1998), menciona que los pacientes con TLP también tienen comorbilidad importante con los trastornos de personalidad dependiente, evitativa y paranoide.
- **EJE I:** La experiencia clínica sugiere que existe un importante porcentaje de pacien-

tes con TLP que también cumplen con criterios de trastornos del Eje I durante el seguimiento médico por consulta externa o cuando son hospitalizados por un motivo psiquiátrico⁶³. Existen numerosos estudios de corte - transversal documentando la comorbilidad del TLP, principalmente con **trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la conducta alimentaria**^{64,65}. Las observaciones clínicas también han señalado que la concurrencia de algunos trastornos mentales impide o dificulta la recuperación sintomática de individuos con TPL, así como también puede interferir en la adaptación psicosocial de dichos pacientes.

Hasta el 2004, se habían llevado a cabo 17 estudios prospectivos a pequeña escala, para ver el curso del TLP entre 1 - 7 años⁶⁶. Solamente 5 de esos estudios⁶⁶⁻⁶⁹, habían determinado la presencia de cualquier trastorno del Eje I conjuntamente con el TLP.

En estas investigaciones (con algunas limitaciones metodológicas) se ha estimado que los **trastornos del estado de ánimo**, particularmente depresión unipolar, se presentan en forma frecuente; dichos estudios encontraron que 48 - 54% de pacientes con TLP presentaba criterios para un trastorno de ánimo, con una media del 52%⁷⁰. El rango para la depresión mayor fue de 18% al 40% con una media de 29%⁶⁶⁻⁶⁹. El trastorno distímico fue diagnosticado en el 14 -18 % de los pacientes con TLP, con una media del 15%^{66,68,69}.

El llamado "**Espectro bipolar**" se observó en forma menos frecuente; estos autores encontraron dicha comorbilidad en el 7 - 15% de pacientes con TLP, con una media del 9%^{67,70,69}. Vemos como los llamados trastornos por abuso de sustancias fueron bastante frecuentes durante los estudios de seguimiento de estos pacientes con TLP. Se determinaron tasas entre el 14-56% con una comorbilidad media del 52%^{67,69,66}. Los **trastornos de ansiedad** y los **trastornos de la conducta alimentaria** se presentaron como comorbilidad del TLP en forma menos frecuente⁶⁷; presentándose un 7% de trastornos de ansiedad y un 15% de Trastornos de la conducta alimentaria.

Por otro lado, se realizaron 4 estudios retrospectivos a gran escala, haciendo un segui-

miento de pacientes con TLP durante 14 -16 años^{71,72}. Un estudio encontró que los trastornos por abuso de sustancias y los trastornos del estado de ánimo eran relativamente comunes en el seguimiento de estos pacientes⁷³. Un segundo estudio de seguimiento a 27 años, mostró que un 22% de los pacientes con TLP presentaban los criterios diagnósticos del DSM IV para distimia⁷².

Vale la pena mencionar un trabajo reciente, en el que se utilizó una entrevista semi-estructurada (con confiabilidad demostrada) para determinar presencia o la ausencia de los trastornos del eje I como comorbilidad del TLP. Se valoraron 290 sujetos que cumplían los criterios diagnósticos del TLP del DSM-III-R y 72 pacientes que no cumplían estos criterios, pero que cumplían criterios para otros trastornos de personalidad. Por encima del 94% de los pacientes que permanecieron en el estudio fueron valorados buscando trastornos del Eje I durante un período de 2 - 4 y 6 años de seguimiento. Los resultados de este estudio sugieren que los trastornos del Eje I son menos frecuentes con el transcurrir del tiempo en pacientes con severos cuadros iniciales de TLP. Este trabajo también sugiere que el abuso de sustancias psicoactivas se asocia en forma importante con las fallas en la remisión de los síntomas en los pacientes con TLP⁶³.

Curso y pronóstico Del TLP

Un estudio reciente sugiere que los factores que intervienen en el buen pronóstico y remisión de los síntomas principales del TLP es de naturaleza multifactorial, e involucra factores que los clínicos debemos tener presentes como elementos de buen pronóstico: Juventud, ausencia de maltrato físico o sexual durante la niñez, ausencia de antecedentes familiar de abuso de alcohol o sustancias psicoactivas, un buen récord vocacional, ausencia de comorbilidad con trastornos de personalidad de tipo ansiosos, bajos niveles de neuroticismo y buenos niveles de empatía⁷⁴.

Se insiste en que el TLP tiende a remitir con la edad y su curso no es tan ominoso (como se creía) si no se presentan cuadros comorbidos importantes como abuso de sustancias, Trastornos de la conducta alimenticia, trastornos afectivos u otros trastornos de per-

sonalidad, especialmente del grupo B que se asocian a conductas suicidas y auto lesivas⁷⁵.

Recordemos que las manifestaciones de los trastornos de personalidad, incluido el TLP tienen correlatos biológicos importantes, y estos involucran la regulación del afecto, los llamados patrones de impulso/acción, la organización cognoscitiva y la ansiedad/inhibición. Para el TLP, las claves psicobiológicas que debemos tener en cuenta son si duda, *la agresión impulsiva* (reducción en la actividad serotoninérgica cerebral) y *la inestabilidad afectiva* (incremento en la respuesta del sistema colinérgico); también puede existir un componente genético importante para el desarrollo del TLP (factores relacionados con la herencia) tales como niveles de neuroticismo, impulsividad, ansiedad, labilidad afectiva, attachment inseguro, conductas suicidas. Así que el curso de este heterogéneo trastorno de personalidad, depende de algunas variables que han sido estudiadas y que debemos tener en cuenta en el momento de hacerles el seguimiento clínico a estos pacientes.

Los predictores de mal pronóstico incluyen: historia de maltrato, negligencia o abuso sexual infantil, historia de consultas psiquiátricas en edades tempranas, cronicidad de los síntomas, síntomas de marcada inestabilidad afectiva, antecedentes de agresión, abuso de sustancias y comorbilidad con trastornos de personalidad del grupo B o trastornos del Eje I⁷⁶.

Comorbilidad entre TLP y Trastorno bipolar

Caso Ilustrativo:

“L. M” es una mujer de 26 años de edad, con una historia psiquiátrica de 12 años de evolución; período en el cual ha recibido manejo especializado (psicoterapia y medicamentos). Pero siempre de manera irregular e intermitente debido a la pésima adherencia a los tratamientos y cambio constante de terapeutas. A los 14 años se le hizo un primer diagnóstico de trastorno de sobrealimentación (sin purga), sobrepeso y conductas de auto agresión, consistentes en la realización de cortes en la piel de muslos y antebrazos (sin fines suicidas).

A los 16 años fue hospitalizada por primera vez debido a un cuadro de hemorragia digestiva alta, alcalosis metabólica y altera-

ción hidroelectrolítica secundario a un cuadro severo de bulimia nerviosa (atracones, uso de laxantes e inducción de vómito) con persistencia de conductas auto lesivas. El peso corporal estaba en el rango normal.

A los 24 años de edad tuvo un segundo ingreso a una clínica psiquiátrica debido a un intento de suicidio en el que consumió dosis tóxicas de paracetamol con fines letales. Este intento de autoeliminación ocurrió inmediatamente después de haber terminado una relación de pareja de una manera inadecuada y violenta (propinando golpes a su novio, gritando, destruyendo objetos contra las paredes y posteriormente tratando de impedir la salida de su compañero de turno, empleando amenazas, suplicas, y conductas de auto humillación para no ser abandonada).

La paciente permaneció hospitalizada durante dos semanas con un diagnóstico inicial de Trastorno explosivo intermitente e intento suicida; pero después de una valoración a través de una entrevista estructurada para personalidad (SIDP-IV) una anamnesis y observación detallada durante la hospitalización, se hizo el diagnóstico de trastorno límite de personalidad, episodio depresivo mayor, bulimia e intento suicida.

L.M. tenía como antecedentes familiares importantes: el suicidio de la madre cuando ella tenía 4 años, antecedentes de alcoholismo en el padre y hermano. Como antecedentes personales se encontró la burla de sus compañeras del colegio debido a su sobrepeso durante la infancia, al abandono de su padre a los 7 años de edad y el maltrato físico y emocional por parte de su abuela materna con quien vivió desde el abandono de su padre.

La paciente refería inestabilidad emocional, marcada impulsividad, pensamiento dicotómico y poca perseverancia para alcanzar metas personales; además tenía antecedentes de fracaso escolar (hizo hasta 4 grado de educación secundaria), dificultades para planificar y concluir algún proyecto, mencionaba involucrarse en relaciones interpersonales muy intensas e inestables en donde siempre terminaba “abandonada”. Según ella, reaccionaba a la frustración asumiendo conductas de riesgo (promiscuidad, comportamientos bulímicos, consumo de sustancias, conductas auto agresivas), teniendo estallidos de ira extrema y conductas violentas, seguidas por episodios

de tristeza, vacío e incertidumbre de duración variable (entre pocas horas a una o dos semanas).

Hace 8 meses volvió a ser hospitalizada por un episodio psicótico agudo; En esta oportunidad aceptó el consumo (cuatro semanas antes) de 2 tabletas de MDMA (3,4-metilen dioximetanfetamina) asociada a una bebida energizante en una reunión social. Durante esta última hospitalización de tres semanas de duración, presentó un estado de ánimo anormalmente elevado, alternado con disforia y agitación psicomotora severa, ideas delirantes de grandiosidad “Estoy buscando patrocinador para representar a Colombia en Miss Universo”, “Ganaré la corona sin falta”; presentaba además una disminución de la necesidad de horas de sueño, labilidad emocional, verborrea, aceleración del pensamiento, distraibilidad, pésima tolerancia a la frustración, exhibición de conductas violentas y desinhibición cuando se sentía contrariada, además persistían los atracones y vómito auto inducido. Durante gran parte de su internación mantuvo una inadecuada interacción con los profesionales de la salud y los otros pacientes; generando conflictos interpersonales y debatiéndose entre el amor y el odio hacía quienes la rodeaban e intentaban ayudarla.

En esta oportunidad se le hizo el diagnóstico de Episodio Maníaco, Bulimia nerviosa y TLP. Fue manejada inicialmente con Risperidona, Valproato de sodio y clonazepam; y al terminar su hospitalización empezó con sesiones de psicoterapia Cognitivo/ comportamental (Terapia dialéctica comportamental) asociadas a la medicación. Se obtuvieron los siguientes logros después de un año de tratamiento: adherencia al tratamiento farmacológico y psicoterapia, mayor control de los impulsos y manejo de la ira, reducción del pensamiento dicotómico, entrenamiento en habilidades sociales que le permitieron mejorar relaciones interpersonales.

¿Existe una interfase entre el Trastorno límite de la personalidad (TLP) y el Trastorno bipolar (TB)?

Existen defensores para un constructo actual relacionado con el TB (es decir, “espectro bipolar”). Estos investigadores opinan que la labilidad afectiva y los comportamientos

impulsivos característicos en los pacientes con TLP derivan de genes compartidos y que por lo tanto, el TLP tendría que ser reconceptualizado y reclasificado como parte del espectro bipolar^{77,78}. Esta tesis luce interesante y oportuna en este momento que la psiquiatría hace esfuerzos denodados por desarrollar una nosología en la cual los trastornos sean agrupados en espectros basados en la etiología compartida^{79,80}. También suena atractiva porque representa un visión optimista para los pacientes con TLP, ya que se podrían beneficiar de la creciente investigación sobre el tema, especialmente en lo referente al tratamiento farmacológico (buena respuesta clínica con estabilizadores del humor). No obstante, en la actualidad sólo contamos con un cuerpo modesto de investigación metodológicamente aceptable que trate la interfase del TLP y el TB, y en esta investigación, muy pocos aspectos apoyan la tesis de relación del espectro entre estos dos trastornos⁸¹.

En los últimos años, los avances en la investigación del TB y el TLP han llevado a pensar en una interfase clínica entre estas dos patologías⁸². Los progresos en los estudios neurobiológicos del trastorno límite de la personalidad, sugieren que un número considerable de pacientes con este diagnóstico tienen algunas características etiológicas compartidas con el TB. Esta propuesta es apoyada en los estudios enfatizados de la fenomenología en ambas entidades y en factores como: algunos trabajos que sugieren⁸³ la eficacia de los moduladores del ánimo y antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los pacientes con TLP⁸⁴. Sin duda, este campo de estudio es importante debido a la morbilidad asociada y costos para la salud pública generados por el TLP; así que podemos ver una tendencia actual a reformular el TLP como una patología perteneciente al llamado *espectro bipolar*.

Mackinnon y col (2006)⁸⁵, exploraron la relación existente entre las formas de TB con ciclos extremadamente rápidos, en los cuales los síntomas maníacos o depresivos se mezclan o cambian rápidamente, y formas de TLP en los cuales el principal síntoma es la labilidad afectiva. A través de una búsqueda en Medline se localizaron artículos relacionados con los ciclos rápidos en el TB, haciendo énfasis en publicaciones recientes (2001-2004). Los estudios evaluados por este método, sugieren

un número de puntos de superposición biológica y fenomenológica entre el criterio de labilidad afectiva del TLP y los ciclos extremadamente rápidos del TB. En base a estos hallazgos los mismos autores propusieron un modelo para el desarrollo de comportamientos "borderline" basados en el estado de ánimo inestable que ayudaría a dilucidar de que forma las intervenciones somáticas y psicológicas podrían encaminarse a "romper los ciclos" en el desarrollo de la personalidad límite. La revisión de los estudios farmacológicos sugiere que los anticonvulsivantes pueden tener similares efectos estabilizadores del humor tanto en el TLP y el TB con ciclado rápido. Estos autores proponen que un mismo mecanismo podría derivar tanto en formas de TB con ciclado rápido y TLP con alto grado de inestabilidad afectiva y se puede incluso arraigar en la misma etiología genética.

A través de los años el TLP ha sido considerado de diversas formas: como una variante de psicosis, como un tipo de depresión, un tipo de trastorno de estrés postraumático, pero en realidad se han encontrado diferencias significativas entre estos trastornos mentales y el TLP⁸⁶. La propuesta de incluir el TLP dentro del espectro bipolar tiene que ver con asumir que la "inestabilidad afectiva" se desarrolla a través de un mismo mecanismo en ambas categorías de diagnóstico; no obstante, se han visto diferencias importantes en los antecedentes familiares, aspectos fenomenológicos, curso a largo plazo y respuesta al tratamiento del TLP y el TB, asociado esto a estudios de comorbilidad ambiguos. Así que no tenemos evidencia suficiente para respaldar que el TLP esté incluido en el espectro bipolar.

Una revisión reciente de la literatura científica se centró en examinar si el TLP se debe considerar parte del espectro bipolar, así que se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos comorbilidad, fenomenología, prevalencia familiar, respuesta a los medicamentos, curso longitudinal y etiología⁸⁷. Los resultados de esta pesquisa muestran que si bien existe comorbilidad entre el TLP y el TB, esta relación no es constante o específica. Hay algunas superposiciones pero también diferencias importantes e la fenomenología, respuesta a las medicaciones y los estudios familiares sugieren distinciones claras. Los

datos existentes **no apoyan** la teoría “TLP y TB se encuentran dentro del espectro bipolar”, pero sugieren que ambas patologías se pueden traslapar parcialmente. A pesar de esto, algunos investigadores piensan que este tema de la interfase entre el TLP y el TB causará polémica durante algún tiempo, pues sin duda la coexistencia de inestabilidad afectiva y la impulsividad en determinados pacientes podrían generar dudas y discusiones diagnósticas alrededor de ambos trastornos psiquiátricos⁸⁸.

Comorbilidad entre TLP Y TB

La comorbilidad hace referencia a la ocurrencia de dos trastornos en el mismo individuo. Si hacemos una definición literal en este par de trastornos, el diagnóstico de uno no excluye categóricamente el diagnóstico del otro que es potencialmente cómorbo. En el caso que nos compete la comorbilidad clínica es definida como un trastorno psiquiátrico del eje I (TB) que influencia el curso, resolución y respuesta al tratamiento del TLP que es coexistente⁸⁹.

La comorbilidad entre el TB y el TLP puede tener implicaciones terapéuticas importantes. En un estudio retrospectivo de 35 pacientes bipolares, 40% cumplían los criterios para trastorno de personalidad límite. Este subgrupo tuvo con mayor frecuencia una historia de abuso de sustancias y síntomas de TDAH (Trastorno de déficit de atención e hiperactividad) Los síntomas límite (impulsividad, inestabilidad del estado del ánimo) mejoraron ostensiblemente en ambos grupos con el uso de lamotrigina, lo que se correspondía con la mejoría de los síntomas bipolares⁹⁰.

De manera similar, los resultados de otro estudio piloto doble ciego y placebo controlado sugieren como el divalproato de sodio puede ser un medicamento seguro y efectivo en mujeres que presentan un TB II y un TLP, decreciendo la irritabilidad, cólera, volubilidad en sus relaciones de pareja y agresión impulsiva⁹¹. Dado el traslape en los síntomas, es el mejor no diagnosticar desórdenes de la personalidad como comorbilidad cuando los pacientes no están en remisión de sus síntomas⁹².

Algunos estudios han reportado un elevado grado de comorbilidad entre los trastornos

del estado de ánimo, entre los que cobra relevancia el TB y el TLP, y algunas investigaciones sugieren que estos trastornos son transmitidos a través de la herencia. No obstante, existen pocos estudios comparativos de los rasgos de personalidad entre estas entidades para poder determinar si existe una superposición dimensional entre los dos diagnósticos. Henry y col⁹³. Realizaron un estudio para comparar impulsividad, labilidad e intensidad afectiva en pacientes con TLP y TB II y pacientes que no presentan ninguno de estos diagnósticos. Según los resultados de este trabajo: Tanto el TLP como el TB II parecen incluir labilidad afectiva, por lo cual los medicamentos estabilizadores del ánimo son eficaces en ambos trastornos, A pesar de esto, los autores sugieren que el TLP no debe ser de ninguna forma visto como perteneciente a una forma atenuada de trastorno del estado de ánimo.

Gunderson y col⁹⁴, publicaron un trabajo recientemente, que vale la pena mencionar. El propósito de dicho estudio es comprobar si el TLP es una variante del TB examinando los índices de comorbilidad en ambos trastornos, los efectos de la comorbilidad en el curso longitudinal, y si la presencia de cualquier trastorno confiere algún tipo de riesgo para el nuevo inicio de otro. En este trabajo se observó como los pacientes con TLP presentaban una co-ocurrencia perceptiblemente más elevada de TB (19,4%) que los pacientes con otros Trastornos de personalidad. Sin embargo, esta co-ocurrencia no parecía afectar el curso subsiguiente del TLP. Aunque solamente el (8,2%) de los pacientes con TLP desarrollaron nuevos episodios de TB, esta cifra fue más elevada que en pacientes con otros Trastornos de personalidad. Los individuos con otros Trastornos de personalidad y comorbilidad con TB generalmente presentaron una mayor recurrencia de síntomas de TLP (25%) que aquellos pacientes con otros trastornos de personalidad sin concurrencia de TB (10%). Se puede concluir en este trabajo, que hay una modesta asociación entre el TLP y el TB.

La ausencia de una fuerte asociación entre el TLP y el TB, sugerida en este estudio, indica que los clínicos *deban atender a las diferencias*. Los períodos sostenidos de grandeza, la labilidad del humor sin que haya estresores evidentes, o cualquier período de manía ver-

dadero hacen que el TLP sea inverosímil o secundario en esos momentos. Los períodos de la depresión y la irritabilidad son raramente ilustrativos. Los arrebatos de ira a repetición, los intentos de suicidio, o las injurias auto inflingidas que son reactivos a la tensión interpersonal y reflejan una extrema sensibilidad al rechazo de los demás, son axiomáticos del TLP. En presencia de estos síntomas, el diagnóstico de un TB es inverosímil o secundario.

La coexistencia del TB y el TLP en términos generales, complica el diagnóstico psiquiátrico y el manejo clínico del paciente, además, la superposición de los síntomas en los diagnósticos del DSMIV TR obstaculiza la definición y el reconocimiento de una verdadera comorbilidad⁹². Para asegurar una intervención terapéutica oportuna y apropiada, evitando omisiones o complicaciones iatrogénicas, el clínico debe evaluar y hacer un seguimiento cercano de los pacientes con diagnóstico de TB para detectar una comorbilidad como el TLP. Inversamente los psiquiatras debemos tener un alto grado de sospecha para indagar sobre un TB subyacente al evaluar pacientes con inestabilidad en el estado de ánimo e impulsividad como en el caso del TLP.

Referencias

- 1.- Beck T A, Freeman A, Davis D, *et al.* El trastorno límite de la personalidad, en: Terapia cognitiva de los trastornos de personalidad (segunda edición); Barcelona: Editorial Paidós, 2005
- 2.- Cañas de Paz F. El trastorno límite de la personalidad en atención primaria. *Psiquiatría y Atención Primaria* 2004; 5(2): 14-6
- 3.- OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico; Madrid: Meditor, 1992
- 4.- Gunderson J G. Trastorno límite de la personalidad. Guía Clínica; Barcelona: Ars Médica, 2002
- 5.- Weiss M, Zelcowitz P, Feldman R B, Vogel J, Herman M, Paris J. Psychopathology in offspring of mothers with borderline personality disorder: a pilot study. *Can J Psychiatry* 1996; 41(5): 285-90
- 6.- Rothrock J, López I, Zweifel R, Andress-Rothrock D, Drinkard R, Walters N. Borderline personality and migraine. *Headache* 2007; 47(1): 22-6
- 7.- Millon Th. Trastorno límite de la personalidad, patrón inestable en: Trastornos de la personalidad más allá del DSM IV. Barcelona; Editorial Masson, 1999
- 8.- Zanarini M C, Frankenburg F R, DeLuca C J, Hennen J, Khera G S, Gunderson J G. The pain of being borderline: dysphoric states specific to borderline personality disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6: 201-7
- 9.- Hales R E, Yudofsky S. *Essentials of Clinical Psychiatry* (2nd ed); Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2004
- 10.- Gunderson J G. *Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide*. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2001
- 11.- Sar V, Akyuz G, Kugu N, Ozturk E, Ertem-Vehid H. Axis I dissociative disorder comorbidity in borderline personality disorder and reports of childhood trauma. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10): 1583-90
- 12.- Costa P T, Widiger T. *Personality disorders and the five factor models of personality*; Washington DC: American Psychological Association, 1993
- 13.- Minzenberg M J, Poole J H, Vinogradov S. Adult social attachment disturbance is related to childhood maltreatment and current symptoms in borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194(5): 341-8
- 14.- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision)*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000
- 15.- Beck A T, Freeman A. *Cognitive therapy of personality disorders*. New York: Guilford Press, 1990
- 16.- Pretzer J. *Borderline Personality Disorder*, en: Beck AT, Freeman A (eds). *Cognitive therapy of personality disorders*. New York: Guilford Press, 1990
- 17.- Riso W. *Terapia Cognitiva. Distorsiones cognitivas en: Fundamentos teóricos y conceptualización del caso clínico*. Bogotá: Editorial Norma, 2005
- 18.- Streeck-Fischer A. Borderline disorders in childhood and adolescence. *MMW Fortschr Med* 2002; 14; 144(7): 41-4, 46. German
- 19.- Arntz A. Treatment of borderline personality disorder: a challenge for cognitive-behavioural therapy. *Behav Res Ther* 1994; 32(4): 419-30
- 20.- Mc Ginn L K, Young J E. Schema focused therapy. en: PM Salkovskis (ed). *Frontiers of Cognitive therapy*. New York: Guilford Press, 1996
- 21.- Larsen J R, Buss M D. Trastornos de personalidad específicos. en: *Psicología de la Personalidad (2º ed)*. México; Mc Graw Hill, 2005
- 22.- Torgersen S. Epidemiology. In: Oldham M J, Skodol E A, Bender S D (eds) *Text Book of Personality Disorders*. Washington: American Psychiatric Publishing Inc., 2005
- 23.- Oldham J M. Cases From AHRQ WebM&M: Crossing the Borderline CME/CE. *Medscape Family Medicine*. <http://www.medscape.com/viewprogram/6680>. Acceso verificado el 12 de Julio de 2007
- 24.- Gross R, Olfson M, Gameroff M, Shea S, Feder A, Fuentes M, *et al.* Borderline personality disorder in primary care. *Arch Intern Med*. 2002; 162(1): 53-60
- 25.- Torgersen S, Kriglen E, Kramer V. The prevalence of personality disorders in community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-6
- 26.- Sadock B J, Sadock A V. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry* (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 27.- Skodol A E, Bender D S. Why are women diagnosed borderline more than men? *Psychiatr*

- Q 2003; 74(4): 349-60
- 28.- Dulit R A, Fyer M R, León A C, Brodsky B S, Frances A J. Clinical correlates of self-mutilation in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(9): 1305-11
- 29.- Krysinska K, Heller T S, De Leo D. Suicide and deliberate self-harm in personality disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(1): 95-101
- 30.- Fyer M R, Frances A J, Sullivan T, Hurt S W, Clarkin J. Suicide attempts in patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145(6): 737-9
- 31.- Blauner S R. *How I Stayed Alive When My Brain Was Trying to Kill Me: One Person's Guide to Suicide Prevention*. New York: HarperCollins Publishers Inc., 2003
- 32.- Haddad C A, Busnelli M R. Trastorno borderline y su correlato neurobiológico. http://www.alcmeon.com.ar/12/46/05_Haddad.htm. acceso verificado el 10 de Noviembre de 2007
- 33.- Perry B D. Incubated in Terror: Neurodevelopmental Factors in the 'Cycle of Violence' In: J Osofsky (Ed.). *Children, Youth and Violence: The Search for Solutions*. New York: Guilford Press, 1997
- 34.- Perry B D. *Maltreated Children: Experience, Brain Development and the Next Generation*. New York and London: W.W. Norton, 1996
- 35.- Zeanah C H, Scheeringa M, Boris N W, Heller S S, Smyke A T, Trapani J. Reactive attachment disorder in maltreated toddlers. *Child Abuse Negl.* 2004; 28(8): 877-88
- 36.- Lis E, Green Field, Henry M, Guile J M, Dougherty G. Neuroimaging and genetics of Borderline Personality disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32(3): 162-73
- 37.- Brambilla P, Soloff P H, Sala M, Nicoletti M A, Keshavan M S, Soares J C. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res* 2004; 131(2): 125-33
- 38.- Schmahl C, Bremner J D. Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40(5): 419-27
- 39.- Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, *et al.* Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(12): 1115-22
- 40.- Irlé E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(2): 173-82
- 41.- Hazlett E A, New A S, Newmark R, Haznedar M M, Lo J N, Speiser L J, *et al.* Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58(8): 614-23
- 42.- Lieb K, Zanarini M C, Schmahl C, Linehan M M, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; 364: 453-61
- 43.- Tebartz van Elst L, Hessler B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, *et al.* Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 163-71
- 44.- Berlin H A, Rolls E T, Iversen S D. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005; 162(12): 2360-73
- 45.- Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S, *et al.* Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 2007; 17(3): 153-7
- 46.- Gollan J K, Lee R, Coccaro E F. Developmental psychopathology and neurobiology of aggression; *Dev Psychopathol* 2005; 17(4): 1151-71
- 47.- Skodol A E, Siever L J, Livesley W J, Gunderson J G, Pfohl B, Widiger T A. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 951-63
- 48.- Silk K R. Borderline personality disorder: overview of biological factors. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 61-76
- 49.- Ni X, Chan K, Bulgin N, Sicard T, Bismil R, McMain S, *et al.* Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40(5): 448-53
- 50.- Gurvits I G, Koenigsberg H W, Siever L J. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 27-40
- 51.- Joyce P R, McHugh P C, McKenzie J M, Sullivan P F, Mulder R T, Luty S E, *et al.* A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychol Med* 2006; 36(6): 807-13
- 52.- Friedel R O. Dopamine Dysfunction in Borderline Personality Disorder: A Hypothesis; *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(6): 1029-39
- 53.- Winchel R M, Stanley M. Self-injurious behavior: a review of the behavior and biology of self-mutilation. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (3): 306-17
- 54.- McGee M D. Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(1): 32-3
- 55.- Arnold L M, Auchenbach M B, McElroy S L. Psychogenic excoriation. Clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment. *CNS Drugs* 2001; 15(5): 351-9
- 56.- Baird A A, Veague H B, Rabbitt C E. Developmental precipitants of borderline personality disorder. *Dev Psychopathol* 2005; 17(4): 1031-49
- 57.- Kellogg S H, Young J E. Schema therapy for borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 2006; 62(4): 445-58
- 58.- Ryan R M. The developmental line of autonomy in the etiology, dynamics, and treatment of borderline personality disorders. *Dev Psychopathol* 2005; 17(4): 987-1006
- 59.- McGirr A, Paris J, Lesage A, Renaud J, Turecki G. Risk factors for suicide completion in borderline personality disorder: a case-control study of cluster B comorbidity and impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(5): 721-9
- 60.- Oldham J M, Skodol A E, Kellman H D, Hyler S E, Rosnick L, Davies M. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity. *Am J Psychiatry* 1992; 149(2): 213-20
- 61.- Stuart S, Pfohl B, Battaglia M, Bellodi L, Grove W, Cadoret R. The cooccurrence of DSM-III-R personality disorders. *J Pers Disord* 1998; 12: 302-15

- 62.- Zanarini M C, Frankenburg F R, Dubo E D, Sickel A E, Trikha A, Levin A, *et al.* Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 296-302
- 63.- Zanarini M C, Frankenburg F R, Hennen J, Reich D B, Silk K R. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2108-14
- 64.- Zanarini M C, Gunderson J G, Frankenburg F R. Axis I phenomenology of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1989; 30: 149-56
- 65.- McGlashan T H, Grilo C M, Skodol A E, Gunderson J G, Shea M T, Morey L C, *et al.* The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 256-64
- 66.- Senol S, Dereboy C, Yuksel N. Borderline disorder in Turkey: a 2- to 4-year follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997; 32: 109-12
- 67.- Pope H G, Jonas J M, Hudson J I, Cohen B M, Gunderson J G. The validity of DSM-III borderline personality disorder. A phenomenologic, family history, treatment response, and long-term follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(1): 23-30
- 68.- Barasch A, Frances A, Hurt S, Clarkin J, Cohen S. Stability and distinctness of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1484-6
- 69.- Links P S, Heslegrave R J, Mitton J E, Van Reekum R, Patrick J. Borderline psychopathology and recurrences of clinical disorders. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 582-6
- 70.- Akiskal H S, Chen S E, Davis G C, Puzantian V R, Kashgarian M, Bolinger J M. Borderline: an adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 41-48
- 71.- Plakun E M, Burkhardt P E, Muller J P. 14-year follow-up of borderline and schizotypal personality disorders. *Compr Psychiatry* 1985; 26: 448-55
- 72.- Paris J, Zweig-Frank H. A 27-year follow-up of patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42:482-7
- 73.- Stone M H. *The Fate of Borderline Patients*. New York: Guilford, 1990
- 74.- Zanarini M C, Frankenburg F R, Hennen J, Reich D B, Silk K R. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(5): 827-32
- 75.- Paris J. Personality disorders over time: precursors, course and outcome. *J Personal Disord* 2003; 17(6): 479-88
- 76.- Skodol A E, Siever L J, Livesley W J, Gunderson J G, Pfohl B, Widiger T A. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 2002; 51(12): 951-63
- 77.- Akiskal H S: The bipolar spectrum—the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4:1-3
- 78.- Akiskal H S. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 401-7
- 79.- Hudson J I, Pope H G. The concept of affective spectrum disorder: relationship to fibromyalgia and other syndromes of chronic fatigue and chronic muscle pain. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 839-56
- 80.- Kupfer D J, Frank E, Grochocinski V J, Cluss P A, Houck P R, Stapf D A. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 120-5
- 81.- Paris J, Gunderson J G, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders, *Proceedings from the McLean Hospital Conference on Borderline Personality Disorder: New Acceptance and Heightened Optimism*. Boston: McLean Hospital, 2003
- 82.- Smith D J, Muir W J, Blackwood D H. Is borderline personality disorder part of the bipolar spectrum? *Harv Rev Psychiatry*. 2004; 12(3): 133-9
- 83.- Weinstein W, Jamison K L. Retrospective case review of lamotrigine use for affective instability of borderline personality disorder. *CNS Spectr* 2007; 12(3): 207-10
- 84.- Mercer D. Medications in the treatment of borderline personality disorder 2006. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(1): 53-62
- 85.- Mackinnon D F, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8(1): 1-14
- 86.- Paris J. Borderline or bipolar? Distinguishing borderline personality disorder from bipolar spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12(3): 140-5
- 87.- Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry* 2007; 48(2): 145-54
- 88.- Magill C A. The boundary between borderline personality disorder and bipolar disorder: current concepts and challenges. *Can J Psychiatry* 2004; 49(8): 551-6
- 89.- McElroy S L, Altshuler L L, Suppes T, Keck P E, Frye M A, Denicoff K D, *et al.* Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 420-6
- 90.- Preston G A, Marchant B K, Reimherr F W, Strong R E, Hedges D W. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord* 2004; 79: 297-303
- 91.- Frankenburg F R, Zanarini M C. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 442-6
- 92.- Krishnan K R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 1-8.
- 93.- Henry C, Mitropoulou V, New A S, Koenigsberg H W, Silverman J, Siever L J. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *J Psychiatr Res* 2001; 35(6): 307-12
- 94.- Gunderson J G, Weinberg I, Daversa MT, Kueppenbender K D, Zanarini M C, Shea M T, *et al.* Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7): 1173-8

Psicoeducación en el trastorno bipolar. Rol del tutor

Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾, Manuel Fuentes S.⁽¹⁾, Pablo Olguín V.⁽¹⁾, Eduardo Correa D.⁽¹⁾, Luis Risco N.⁽¹⁾, Fernando Lolas S.⁽¹⁾, Andrés Herane V.⁽¹⁾ y Tamara Villalba R.⁽¹⁾

Psychoeducation in bipolar disorder. Tutors role

The present report pretends to evaluate the impact of the application of a psychoeducation model in bipolar patients where the presence of a tutor is incorporated. The protocol consists in the abbreviated version of the bipolar syndrome program of the Clinic Hospital, Barcelona which considers eight sessions with a weekly frequency. Aleatorily, two groups were formed from the University Psychiatric clinic of the University of Chile. In one group (group I) the traditional program is applied, in the other group (group II) the tutor is incorporated to the sessions, and who participates during the whole process. Both groups were made up by type I bipolar patients. Both the patients from group I and group II maintain eutimic scores at the end of the eight sessions. The application of the Moorhead-Ardelt test in Group I shows an average of +0.479, which suggests that the group of subjects manifested a better impression of their actual state after the end of the sessions, while the subjects in group II (with tutor) showed an average of +0.666, which signals a better appreciation of their state at the end of the sessions compared to group I. In regard to OQ-45.2, the Group I showed favorable results, with six subjects from twelve with significant statistical scores ($p < 0.05$). In group II, four from nine subjects presented significant statistical scores for positive change at the end of the sessions, which in average is slightly superior to the group I scores. There were no significant statistical negative scores observed in either group. In the five month monitoring, the group with a tutor showed a better evolution, seven out of nine patients were eutimic, while in the group without a tutor just five out of twelve maintained in these clinical conditions, which signals a better functioning of the group which incorporated a tutor to the psychoeducational sessions.

Key words: Psychoeducation, bipolar disorder, tutor.

RESUMEN

El presente informe intenta conocer el impacto de la aplicación de un modelo psicoeducativo en pacientes bipolares donde se incorpora la presencia de un tutor. El protocolo consiste en la versión abreviada del programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clinic, Barcelona que considera 8 sesiones con una frecuencia semanal. Aleatoriamente, se conforman dos grupos de sujetos bipolares atendidos en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile. En un grupo (grupo I) se aplica el programa tradicional mencionado, mientras que en el otro (grupo II) se incorpora la presencia de un tutor a las sesiones, el que participa durante todas las jornadas. Los dos grupos estuvieron conformados por bipolares tipo I. Tanto los pacientes del grupo I como del grupo II mantienen al término de las 8 sesiones puntajes de eutimia. La aplicación de la prueba de Moorehead-Ardelt en el grupo I muestra un índice promedio de +

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

0,479, lo que señala que el conjunto de sujetos manifestó una mejor impresión de su estado actual luego del término de las sesiones, mientras el grupo II (con tutor) mostró un índice promedio de + 0,666, lo que señala una mejor apreciación de su estado al término de las sesiones con respecto al grupo I. En cuanto al OQ-45.2, el grupo I mostró resultados favorables, con 6 sujetos de 12 con índices estadísticamente significativos ($p < 0,05$). En el Grupo II, 4 de 9 sujetos presentan índices significativos estadísticos de cambio positivo al término de las sesiones, lo que en promedio supera levemente a los apreciados en el grupo I. No se observaron resultados negativos estadísticamente significativos en ningún sujeto tanto del grupo I como del II. En el seguimiento a cinco meses, el grupo con tutor mostró una mejor evolución, pues 7 de 9 pacientes mostraron eutimia, mientras que el grupo sin tutor sólo 5 de 12 se mantenían en estas condiciones clínicas, lo que señala un mejor desempeño del grupo en que se incorporó al tutor a las sesiones psicoeducativas.

Palabras claves: Psicoeducación, Trastorno bipolar, tutor.

Introducción

Los trastornos bipolares son cuadros clínicos con importante repercusión sobre el individuo que los padece y la sociedad. Diversos estudios muestran que los trastornos bipolares están presentes en alrededor del 1% de la población¹, aunque criterios diagnósticos más amplios han elevado estas cifras a valores cercanos al 5%, especialmente al considerar el denominado espectro bipolar, donde se incluyen formas fácilmente reconocibles (bipolares I), todos los demás trastornos cíclicos, la hipomanía, la ciclotimia, los estados mixtos, los virajes por antidepresivos o sustancias psicoactivas y los “falsos unipolares” que se presentan como depresiones atípicas y estacionales. El espectro bipolar *soft* consiste en un continuo, que abarca desde el trastorno bipolar II hasta las depresiones unipolares con algún elemento hipomaniaco, incorporando el temperamento en las manifestaciones de los trastornos del ánimo y sugiriendo que diversos cuadros episódicos y recurrentes pudieran llegar a formar parte de este espectro. Sujetos portadores de entidades tales como esquizofrenia, enfermedad esquizoafectiva y depresiones unipolares bajo una observación más detallada han mostrado una evolución más cercana a la bipolaridad especialmente en depresiones mayores que experimentan además episodios de hipomanías que cumplen con los requisitos propuestos por el DSM IV de bipolares II. Además se encuentran en estos sujetos depresivos episodios hipomaniacos breves de menor duración, que habitualmente cursan desapercibidos y que se

revelan en estudios clínicos rigurosos. Esta situación es de relevancia, pues los cuadros bipolares poseen un curso, pronóstico y tratamiento diferentes que las depresiones mayores u otras entidades depresivas, con intervenciones farmacológicas diferentes y manejo clínico específico. De este modo, en la actualidad existe un mayor interés en estos cuadros tanto por su mayor frecuencia como por las importantes repercusiones individuales y sociales²⁻².

Luego de aparecida una primera fase de manía, existe alrededor de un 90% de probabilidades de experimentar un cuadro maniaco o depresivo posteriormente. El riesgo de suicidio es alto, ya que alrededor del 25% de los pacientes efectúan intentos de suicidio y uno de cada diez fallecerá por este motivo en un período de 30 años. Las cifras señaladas indican que esta enfermedad es de difícil tratamiento y las recaídas son frecuentes, con un alto costo personal y social.

El tratamiento tradicional de los desórdenes bipolares ha sido el farmacológico, tanto en la fase aguda como en la profilaxis. Sin embargo, la farmacoterapia actual no ha logrado la curación definitiva de estos desórdenes, problema que es más frecuente en aquellos con una inadecuada adhesión a los fármacos o ante la aparición de efectos laterales. De este modo, la mantención del tratamiento farmacológico es un desafío por alcanzar en sujetos que por las características de la enfermedad no poseen una plena conciencia de ésta y habitualmente abandonan el tratamiento, con el riesgo de recaídas con consecuencias no solo económicas sino también

en el pronóstico de la enfermedad¹³. Por otro lado, las características asistenciales de los sistemas de salud vigentes impiden que en la gran mayoría de los casos se efectúen procedimientos médicos o del personal de apoyo para prevenir y actuar rápidamente en el caso individual, ya que las acciones habituales consisten solo en un apoyo farmacológico en el ámbito de la consulta médica programada según las capacidades de los servicios asistenciales.

Una alternativa a estas dificultades es la psicoeducación, procedimiento llevado a cabo en grupos de pacientes que reciben una instrucción más acabada sobre su enfermedad y las consecuencias de éstas. La psicoeducación se constituye en una alternativa ante las complicaciones individuales y sociales de esta enfermedad.

La psicoeducación se basa en el modelo médico biopsicosocial de los trastornos mentales que le proporciona al paciente una base teórica y práctica para la comprensión y enfrentamiento de las consecuencias de la enfermedad y le permite colaborar en forma activa con el médico en algunos aspectos de su tratamiento. Se requiere de un nivel menor de pericia en relación a otros abordajes psicoterapéuticos de la enfermedad, por lo que es más barata y sencilla de utilizar. Este aspecto es de relevancia en países donde los costos en salud mental son difíciles de mantener por tiempos prolongados, pues un número mayor de pacientes pueden atenderse bajo esta forma de grupos. Por parte del equipo profesional, sólo se requiere de un conocimiento exhaustivo de la enfermedad, de su tratamiento, empatía y habilidades de comunicación. Los principales objetivos de la psicoeducación son el aumento en las capacidades para lograr el control de la enfermedad, la detección de nuevos episodios y el desarrollo de estrategias para el afrontamiento efectivo de los síntomas, con la consecuente mejoría de la actividad social, laboral y calidad de vida.

Diversos estudios validan la efectividad de este procedimiento. Frank y cols, evaluaron las tasas de incumplimiento de pautas farmacológicas favoreciendo a través de la psicoeducación el enfrentamiento a prejuicios, miedos irracionales y manejo de los efectos colaterales de los fármacos¹⁴. Goodwin y

Jamison encuentran una mejor evolución en aquellos pacientes con tratamiento farmacológico y psicoeducación¹⁵. La psicoeducación mejora el cumplimiento en la toma de fármacos, detección precoz de síntomas, lo que minimiza el riesgo de hospitalizaciones¹⁶. Es una herramienta efectiva para la prevención del suicidio¹⁷. La psicoeducación ha sido comparada con pacientes que no la han recibido, con mejores actitudes hacia los fármacos en los entrenados al respecto¹⁸. Van Gent y cols, encontraron una disminución efectiva del incumplimiento y de las hospitalizaciones en bipolares psicoeducados¹⁹. Akiskal ha observado que las estrategias psicoeducativas son adecuadas para sujetos pertenecientes al espectro bipolar²⁰. Perry señala que la detección precoz de los síntomas es eficaz para la prevención de nuevos episodios y mejoría de la actividad social. Ha probado ser útil en prevenir episodios y mejorar el funcionamiento social²¹.

En resumen, los objetivos principales de la psicoeducación consisten en adquirir conciencia de enfermedad, detección precoz de los síntomas prodrómicos y cumplimiento del tratamiento. Objetivos secundarios son el control de la ansiedad, evitar el abuso de sustancias, lograr regularidad en el estilo de vida y prevenir la conducta suicida. Finalmente, se incrementa el conocimiento y el afrontamiento de las consecuencias psicosociales de episodios pasados y futuros, se optimiza la actividad social e interpersonal entre episodios, se reconocen los síntomas residuales subsindrómicos y se incrementa el bienestar individual.

Colom ha diseñado en Barcelona un esquema de intervención consistente en 21 sesiones (seis meses) que ha mostrado resultados efectivos en pacientes bipolares. Se ha observado una mejoría en la información sobre la enfermedad, disminución de las recaídas de episodios maníacos, depresivos y de las hospitalizaciones, con cifras tres veces menores en pacientes psicoeducados con respecto a los grupos controles²². Recientemente Colom y cols, demostraron que la psicoeducación es un procedimiento que no solo favorece la adherencia al tratamiento farmacológico, sino que influye por si misma en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar. En un estudio de seguimiento a dos años, Colom encontró

que el grupo control sin esta intervención mostró un 92% de recaídas (23 de 25 pacientes), mientras que el grupo con psicoeducación, sólo 15 pacientes recayeron (un 60%), cifras estadísticamente significativas. Este estudio tuvo como grupo control sujetos aleatoriamente incorporados al grupo de psicoeducación y al grupo control, manteniéndose en ambos el tratamiento farmacológico. El grupo control asistió a reuniones grupales sin pautas psicoeducativas²³. De este modo, la intervención psicoeducativa por sí misma se constituye en una instancia válida, ya que sus resultados son más significativos con respecto a grupos psicoterapéuticos basados en la expresión de emociones.

Mediante este programa se alcanzan los objetivos mencionados con mayor probabilidad, el programa permite abarcar y dar información acerca de la mayoría de los aspectos de la enfermedad. Existe una mayor participación activa, mayor cohesión, confianza entre los pacientes con el equipo médico, mayor aprendizaje entre los componentes del grupo y su interacción (modelado), disminuye el estigma entre los sujetos del grupo, se logra una mayor conciencia de enfermedad. El tratamiento exhaustivo que se prolonga por seis meses favorece la estabilidad anímica durante dicho período. Esto es de importancia en pacientes con antecedentes de mayores fases de la enfermedad, se asegura un tiempo de uso de fármacos, abstinencia de drogas y alcohol lográndose el manejo de los síntomas y cumplimiento terapéutico, un mejor enfrentamiento a las situaciones ambientales que acontecen durante la semana y aumenta la red social de los pacientes. Sin embargo, posee también desventajas, pues es probable que un mayor número de pacientes la abandonen debido a su duración prolongada junto a los mayores costos para los servicios de salud. Este factor es particularmente relevante en países con menores recursos económicos, los que deben ser optimizados para atender grandes grupos poblacionales. Por estos motivos, los mismos autores proponen un programa corto que en el plazo de dos meses (8 sesiones) se aborden los aspectos más relevantes del programa abarcando aquellos aspectos de mayor interés y beneficio para los pacientes.

Otro método empleado en el tratamiento en estos pacientes lo constituyen las interven-

ciones familiares. Estas enfatizan la importancia del entorno, tales como las relaciones de pareja y maritales, crianza de los hijos, relaciones sociales. Algunas publicaciones afirman que la intervención familiar ayuda a disminuir el número de recaídas y mejora la sintomatología depresiva, aunque no la maníaca (Miklowitz, 2000). La eficacia de la intervención familiar influye en la mejoría sintomática y en el funcionamiento sociolaboral de los pacientes, funcionamiento general y la adherencia terapéutica. Sin embargo, aun no está establecido cual tipo de intervención familiar en la más adecuada²⁴.

En conclusión, diversas aproximaciones psicoeducativas han mostrado efectividad como coadyuvantes en el tratamiento médico del trastorno bipolar. Estas experiencias muestran que ésta influye en el modelado a través del contacto entre pacientes en una experiencia común grupal que facilita su apoyo mutuo, promueve la conciencia de enfermedad, aumenta la red social y disminuye el estigma vinculado a la enfermedad. Este último punto es especialmente relevante en sujetos portadores de trastornos del ánimo, especialmente los bipolares, pues representan individuos con importantes y graves desajustes conductuales, alteraciones en las relaciones interpersonales, lo que favorece la estigmatización social que influye negativamente tanto en el tratamiento como en la reinserción social y la calidad de vida.

En el presente trabajo se ha incorporado una variable distinta, cual es la participación durante todo el proceso de psicoeducación de un tutor, entendiéndose por éste habitualmente un familiar cercano al paciente y en el caso de no existir, una persona reconocida por el paciente como de importancia en su vida y quehacer cotidiano. En este trabajo se incorporó a un familiar, ya sea algún padre o al cónyuge. El tutor consintió en los propósitos, objetivos y contaba con la plena autorización del paciente para que no solo conociera acerca de su enfermedad, sino también compartiera las preguntas y las vivencias que tanto el mismo paciente como los otros efectúan durante las jornadas psicoeducativas.

La presencia del tutor podría tener como consecuencias que el paciente contara en su proximidad con una persona que estuviera al tanto acerca de la naturaleza de la enfermedad, como también se hiciera parte del trata-

miento tanto farmacológico como de reinserción social y estuviera atento a probables recaídas futuras. De este modo, se crea una instancia de apoyo que compartirá con el paciente el destino de la enfermedad con todas sus consecuencias y vicisitudes, comprometiéndose ambos en la cura. Esto es de importancia, pues la capacidad de hacerse cargo de ella y la conciencia de enfermedad está reducida en los pacientes bipolares aunque se encuentren en eutimia, lo que agrega un factor favorecedor sobre el control de los síntomas y necesidad de mantener tratamientos por largos períodos^{25,26}.

El presente trabajo intentará conocer la aplicación de un modelo psicoeducativo en pacientes bipolares en Chile, comparando dos grupos de pacientes provenientes de un servicio clínico universitario que cuenta con una Unidad de Trastornos Bipolares, especialmente destinada al tratamiento de estos pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados.

Se evaluará el nivel de calidad de vida obtenida durante y después de la intervención psicoeducadora, que será comparada con la previa a la intervención. Se recogerá información referente a la evolución de la sintomatología depresiva y maníaca, durante la intervención como en el período inmediatamente posterior a ella, cinco meses.

Material y Método

Se llevaron a cabo sesiones psicoeducativas basadas en el modelo del programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clinic, Barcelona (Colom y Vieta, 2004) en su versión abreviada, que considera 8 sesiones con una frecuencia semanal. Se conforman dos grupos de sujetos bipolares atendidos en la Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. En un grupo (Grupo I) se aplica el programa tradicional mencionado, mientras que en el otro (grupo II) se incorpora la presencia de un tutor a las sesiones, habitualmente un familiar cercano que participa durante todas las jornadas.

Las modificaciones en el ánimo fueron registradas por medio de las escalas de Hamilton y de Young, ambos instrumentos validados para la lengua española y de uso habitual en la evaluación de la sintomatología anímica presente.

Los pacientes, eutímicos al inicio, presentaban un puntaje menor a 8 puntos en la prueba de Hamilton para Depresión (HAM-D-17) e inferior a 4 puntos en la prueba de Young. No se consideró el tiempo desde su última hospitalización como tampoco se efectuaron diferencias en cuanto al tratamiento farmacológico. Todos los sujetos permanecieron en sus controles médicos habituales y sin la presencia de algún procedimiento psicoterapéutico estandarizado.

Se compararon ambos grupos en cuanto a los índices de calidad de vida (prueba modificada de Moorehead-Ardelt y prueba de medición de cambio OQ-45.2), los que se aplicaron previos a la primera sesión y al término de la última.

El programa de psicoeducación consiste en 8 sesiones de 1 hora con 30 minutos de duración con una frecuencia de una vez por semana, lo que constituye un plazo aproximado de dos meses de duración. Los grandes tópicos a tratar consisten en crear conciencia de la enfermedad, fomentar la adhesión farmacológica, evitar el abuso de sustancias, la detección precoz de nuevos episodios y mantener la regularidad en hábitos y manejo del stress. Las sesiones se configuran del siguiente modo:

El programa corto contiene los siguientes temas:

- 1.- Concepto y causas.
- 2.- Síntomas I: Manías e hipomanías.
- 3.- Síntomas II: Depresión y estados mixtos.
- 4.- Curso y pronóstico.
- 5.- Eutimizantes.
- 6.- Antimaníacos y antidepresivos.
- 7.- Aprendiendo a detectar episodios.
- 8.- Actuación frente a una recaída.

El material psicoeducativo fue impartido por 4 instructores, los que estaban a cargo de los diferentes temas. Estos se exponen a los pacientes, promoviendo la discusión y aprendizaje de los contenidos. Las reuniones semanales fueron mantenidas en un mismo horario y bajo límites de tiempo pre establecidos. El grupo continuaba con su funcionamiento aunque algunos pacientes lo abandonen o deban abandonarlo por probables recaídas.

Se les aplicó un cuestionario socio-demográfico que incluye los ítems de nivel de escolaridad y situación socio-económica.

Muestra

A todos los pacientes atendidos en la Unidad de Trastornos Bipolares se les ofreció la posibilidad de incorporarse al grupo de psicoeducación con la sola limitación de cumplir con el horario destinado a esta actividad por los profesionales de esta unidad. Fueron informados sobre las características de dicho procedimiento, su finalidad, resguardando los aspectos éticos involucrados. Según su grado de interés se procedió a elegir en forma aleatoria a 15 sujetos para la confección del grupo con psicoeducación tradicional y a 15 con la presencia de un tutor.

En ambos grupos el diagnóstico de enfermedad bipolar se efectuó por especialistas y cumplían con los criterios clínicos formulados por CIE 10 y DSM IV. Todos los pacientes poseían al menos una hospitalización donde fueron exhaustivamente estudiados y asegurado su diagnóstico y tratamiento farmacológico. El paciente debía estar en eutimia previo al inicio de las jornadas, lo que fue evaluado tanto clínicamente como por medio de la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D menor a 8) y la Escala de Young (YMRS menor de 4).

Se excluyeron sujetos con dependencia a drogas, retardo mental, daño orgánico cerebral. También se excluyeron sujetos que asistían a algún tipo de psicoterapia o estuvieran

bajo un régimen de estudio con fármacos u otra investigación. No se hizo distinción entre hombres y mujeres, desde los 18 años hasta los 60 años. Se requirió de un nivel educacional con un mínimo acceso a la lecto-escritura. Tanto los sujetos del grupo experimental como de control no efectuaron pagos tanto para ser evaluados como para participar en las sesiones, las que fueron gratuitas. Se mantuvo la confidencialidad de su asistencia tanto al grupo experimental como al grupo control. Los contenidos y finalidades del estudio fueron informados a ambos grupos. Luego de explicar verbalmente en que consistía el estudio, firmaron un consentimiento informado de su participación.

El estudio consistió en tres fases de evaluación durante la implementación de la psicoeducación. La primera consistía en seleccionar la muestra, explicar las finalidades y aplicar las pruebas psicométricas (Hamilton, Young, OQ. 42. y prueba de Morehead). Al término de las jornadas de 2 meses se efectuó la segunda fase, con la aplicación de las mismas pruebas psicométricas, para completar el estudio en los 5 meses posteriores en ambos grupos, consignándose las probables recaídas y los síntomas que presentaron. En las recaídas, se consideraron como tales puntuaciones sobre 8 en la prueba de Hamilton y mayor a 4 en la prueba de Young y se evaluó clínicamente el polo del episodio. (Tabla 1).

Tabla 1. Características socio demográficas de ambos grupos

Grupo 1 (sin tutor)

Total: 12 sujetos, 7 hombres, 5 mujeres
 Edad: entre 18-44 años. Promedio: 25.9 años
 Religión: Evangélicos 2, Católicos 7, sin religión 3
 Educación: Básica 1, Media 3, Universitaria 8
 Trabajo: Estudiantes 5, Profesionales: 3, Empleados 1, Sin trabajo 2
 Educación del que aporta económicamente
 Básica 1, media 6, universitaria 5
 Trabajo del que aporta económicamente
 Profesionales 2, Técnico 5, Empleados 3, Obreros 2

Muestra No 2 (con tutor)

Total: 9, 3 hombres, 6 mujeres
 Edad: entre 21-51 años, promedio 31.7 años
 Religión: Evangélica 1, Católica 5, ninguna 3
 Educación: Básica 0, Media 0, Universitaria 9
 Trabajo: Profesionales 2, Empleados 3, Estudiantes 3, Sin trabajo 1
 Educación del que aporta económicamente
 Universitaria 7, Media 2, básica 0
 Trabajo del que aporta económicamente: Profesional: 4, Empleado 4, técnico 1

Instrumentos aplicados

Escala de Hamilton: Esta escala requiere la evaluación por parte del clínico de la intensidad de los síntomas a través de una entrevista clínica. Contiene 17 ítems que evalúa gravedad de la depresión en diversos parámetros. Es ampliamente utilizada y está validada en su versión en español.

Escala de Young: Define los términos y puntuaciones en forma operativa para la evaluación de las manías, con once índices que incluyen alteraciones del pensamiento, actividad, agresividad y elevación del humor. Posee una alta consistencia interna, es ampliamente conocida y está validada al idioma español.

OQ 42.2: Este cuestionario está diseñado para medir resultados tanto antes y después como luego de cada sesión. Incluye escalas de sintomatología (mide básicamente sintomatología ansiosa, depresiva, reacciones de ajuste), relaciones interpersonales (relaciones más cercanas, familia y pareja) y rol social (conflicto en el trabajo, dificultades en diversos roles). Ha sido validado en Chile, donde demostró ser confiable en su sensibilidad a la psicopatología y al cambio²⁷.

Prueba de Moorehead- Ardelit modificado: Mide la apreciación del estado actual. Consiste en preguntar acerca de ámbitos como autoestima, actividad física, relaciones sociales, empleo, vida amorosa, contestando en parámetros tales como mucho peor, peor, igual, mejor y mucho mejor.

Todos los pacientes pudieron visitar a su psiquiatra en los plazos regulares. Se les solicitó hacerlo en la medida que surgían síntomas de posibles recaídas, donde podrían cambiarse los esquemas de tratamiento y proseguir con la psicoeducación. De este modo, siguieron con sus controles médicos pero sin asistir a otras intervenciones psicoterapéuticas.

Resultados

Los resultados obtenidos fueron analizados respecto a las variaciones que se produjeron en las escalas de ánimo (Young y Hamilton) y en las de calidad de vida.

Para el grupo I se incorporan 15 sujetos, continuando luego de la primera sesión sólo 12. El grupo II estuvo constituido por 15 sujetos, de los cuales 9 continuaron las jornadas

luego de la primera sesión. No hubo deserciones durante el resto del protocolo psicoeducativo.

Tanto los pacientes del grupo I como del grupo II mantuvieron al término de las 8 sesiones puntajes de eutimia tanto en la prueba de depresión de Hamilton como en la de Manía de Young, no observándose recaídas o empeoramiento de los síntomas durante el proceso psicoeducativo.

La aplicación de la prueba de Moorehead-Ardelt en el grupo I muestra un índice promedio de + 0,479, lo que señala que el conjunto de sujetos manifestaron una mejor impresión de su estado actual luego del término de las sesiones, mientras el grupo II (con tutor) mostró un índice promedio de + 0,666, lo que implica una mejor apreciación de su estado al término de las sesiones con respecto al grupo I.

En cuanto al OQ-45.2, el grupo I mostró resultados favorables, con 6 sujetos de 12 con índices estadísticamente significativos ($p < 0,05$). En el Grupo II, 4 de 9 sujetos presentan índices significativos estadísticos de cambio positivo al término de las sesiones, lo que en promedio supera levemente a los apreciados en el grupo I. No se observaron apreciaciones negativas estadísticamente significativas en ningún sujeto tanto del grupo I como del II.

En las subescalas, el grupo I mostró para el total de la muestra cambios favorables estadísticamente significativos. En las escalas específicas, se observan cambios estadísticamente significativos en las de sintomatología y relaciones interpersonales, no así en roles sociales. El grupo II no mostró cambios estadísticos en las tres escalas, como tampoco para el total de la muestra.

El seguimiento clínico a los cinco meses luego de finalizadas las jornadas psicoeducativas en ambos grupos mostró que de los doce sujetos pertenecientes al grupo sin tutor, cinco de ellos se mantenían eutímicos (41,6%), mientras que cuatro habían presentado síntomas anímicos y dos habían sido hospitalizados. No fue posible contar con datos sobre uno de los pacientes que abandonó los controles. En el grupo con tutor, siete de los nueve pacientes permanecían eutímicos (66,6%), pues sólo dos presentaron sintomatología anímica y ninguno fue rehospitalizado, lo que difiere con la evolución del grupo sin tutor.

Discusión

Los trastornos bipolares provocan frecuentes disrupciones en el sistema familiar, lo que podría ser atenuado incorporando al tutor, habitualmente un familiar. El contar con mayores conocimientos y experticia le permite al tutor contribuir no sólo a la estabilización anímica, sino también proporcionar una mayor contención actuando como un apoyo activo frente a las dificultades que experimenta el paciente en el manejo de su enfermedad. Los trastornos bipolares cursan con fluctuantes apreciaciones del *insight*, el que está mayormente alterado en las etapas agudas, pero también durante los períodos de eutimia. El tutor puede representar un modelo o un referente para que el paciente elabore esta incapacidad y se adecue a los requerimientos ambientales, proporcionándole elementos cognitivos y afectivos que están deficitarios.

En publicaciones previas hemos observado que la familia se constituye en un factor de contención, aglutinación, aceptación y modulación de algunos síntomas y actitudes de paciente hacia su enfermedad, como en la epilepsia. En esta enfermedad el paciente considera a la familia como un factor de protección y apoyo para su patología, favoreciendo la adaptación social y menor estigma social con respecto a su padecimiento²⁸⁻³⁰.

De este modo, el tutor, habitualmente un familiar, estará capacitado para enfrentar la problemática de la enfermedad, disminuyendo además la estigmatización familiar y social.

Es necesario mencionar que este vínculo puede tener riesgos si surgen alianzas patológicas o se fomenta la dependencia o existe una pérdida de la intimidad del paciente. Se propone resolver este aspecto en las mismas jornadas psicoeducativas tratando esta problemática, respetando el espacio personal e individual de cada paciente.

Los resultados muestran que ambos grupos tuvieron una apreciación favorable frente al programa psicoeducativo, siendo éste mayor en el grupo con la presencia del tutor. Sin embargo, al término de las sesiones, el grupo sin tutor mostró una mejor evolución en aspectos específicos como la disminución de la sintomatología y mejoría en las relaciones interpersonales por sobre los roles sociales. El grupo II (con tutor) no mostró cifras estadís-

ticamente significativas en las subescalas, pero como se ha afirmado, la apreciación global de sí mismos fue superior al grupo que no contó con la presencia del tutor.

El seguimiento a cinco meses señala que los sujetos pertenecientes al grupo con tutor mostraron una mejor evolución, con la mayoría de los sujetos en eutimia, lo que contrasta con el grupo sin tutor donde se apreció mayor sintomatología anímica, lo que avala las ventajas de incorporar al tutor.

Durante los últimos años en Chile se han desarrollado instancias de tratamiento e intervenciones grupales en depresiones, programa especialmente destinado a mujeres en los niveles primarios de atención³¹. Las cifras de trastornos del ánimo mencionadas para Chile alcanzan al 20,6%, con un 1% de bipolares³². Sin embargo, no se cuenta con programas destinados a los trastornos bipolares cuyas consecuencias sobre el individuo y la sociedad son en oportunidades mayores que las depresiones. De este modo, estos pacientes no cuentan con instancias grupales terapéuticas o de psicoeducación en los actuales programas de salud mental comunitarios o en la atención primaria. De este modo, un programa específico para esta enfermedad puede constituirse en una instancia para ser implementada en el nivel primario de atención, con posibles repercusiones en los programas nacionales de tratamiento y prevención de los desórdenes mentales en Chile. También puede ser de utilidad en el plan de garantías AUGE (Acceso Universal de Garantías Explícitas). Este programa de psicoeducación podría ser aplicado en el nivel primario de atención, constituyéndose en un programa piloto en el campo de la bipolaridad.

El contar con un procedimiento que pueda ser efectuado por especialistas no psiquiatras, psicólogos u otros a través de un sistema grupal incidirá en los costos y beneficios económicos en los sistemas de salud que mediante planes sistemáticos podrían disminuir no solo la morbilidad asociada a la enfermedad, sino también los costos económicos vinculados con las frecuentes recaídas y peor pronóstico resultado de la mayor frecuencia de episodios maníacos o depresivos. Estos hechos justificarían la inversión en la creación de un programa extenso con la incorporación de las unidades de salud mental comunitarias

destinadas a la prevención de los desórdenes mentales.

Nota. Este trabajo contó con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud a la que agradecen sus autores.

Referencias

- 1.- Smith A, Weissman M. Epidemiology. En: Paykel E (Ed.). Handbook of Affective Disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992
- 2.- Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disord* 2002; 4: 11-4
- 3.- Akiskal H S. Subaffective Disorders: Dysthymic, Cyclothymic and bipolar II Disorders in the Borderline Realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4(1): 25-46
- 4.- Akiskal H S, Maser J D. Switching from unipolar to bipolar II. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-23
- 5.- Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, *et al.* The high prevalence of "Soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 63-71
- 6.- Akiskal H S, Hantouche E G, Bourgeois M L. Toward a refined phenomenology of manía: combining clinician-assessment and self report in the French EPIMAN study. *J Affect Disord* 2001; 67: 89-96
- 7.- Hantouche E G, Angst J, Akiskal H S. Factor structure of hipomania: interperetations with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73: 39-47
- 8.- Ghaemi S N, Sachs G S, Chiou A M, Pandurangui A K, Goodwin F K. Is bipolar disorder still underdiagnosed?. Are antidepressant overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44
- 9.- Benazzi F. Bipolar II depression in late life. Prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord* 2001; 251: 32-4
- 10.- Akiskal H S. Validating "hard" and "soft" phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity?. *J Affect Disord* 2003; 73: 1-3
- 11.- Angst J. Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18: 140-54
- 12.- Akiskal H S, Hantouche E G, Allilaire J F, Sechter D, Bourgeois M L, Azorin J M, *et al.* Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65-74
- 13.- Post R M, Speer A M, Obrocea G V, Leverich G S. Acute and prophylactic effects of anticonvulsant in bipolar depression. *Clin Neurosc Res* 2002; 2: 228-51
- 14.- Frank E, Prien R F, Kupfer D J, Alberts L. Implications of non-compliance on research in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 37-42
- 15.- Goodwin F K, Jamison K R. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press, 1990
- 16.- Molnar G J, Feeney M G, Fava G A. Duration and symptoms of bipolar prodromes. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1576-8
- 17.- Vieta E, Colom F. Psicoeducación en los trastornos bipolares. En: Vieta E, Gastó C (Eds). *Trastornos Bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997
- 18.- Peet M, Harvey N S. Lithium maintenance: I. A standard education program for patients. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 197-200
- 19.- Van Gent E M, Zwart F M. Psychoeducation of partners of bipolar manic patients. *J Affect Disord* 1991; 21: 15-8
- 20.- Akiskal H S. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl 1): 46-52
- 21.- Perry A, Tarrier N, Morris R, McCarthy E, Limb K. Randomized controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318: 149-53
- 22.- Colom F, Vieta E. Manual de Psicoeducación para el trastorno bipolar. Barcelona: Ars Médica, 2004
- 23.- Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea J M, Gastó C. Psychoeducation Efficacy in Bipolar Disorders: Beyond Complacency Enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1101-5
- 24.- Miklowitz D J, George E L, Richards J A, Simoneau T L, Suddath R L. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 904-12
- 25.- Ghaemi S N, Hebben N, Stoll A, Pope G. Neuro-psychological aspects of lack of insight in bipolar disorder. A preliminary report. *Psychiatry Res* 1996; 65(2): 113-20
- 26.- Amador X, David A. *Insight and Psychosis*. New York: Oxford University Press, 2004
- 27.- De la Parra G, Von Bergen A. Medición de los resultados en psicoterapia: uso del OQ-45.2, un instrumento validado en Chile. *Gaceta Universitaria* 2006; 2: 208-22
- 28.- Alvarado L, Ivanovic-Zuvic F, Candia X, Ibarra X, Méndez M D. Psychosocial Evaluation of Epilepsy in Chile. *Epilepsia* 1992; 33: 651-6
- 29.- Alvarado L, Ivanovic-Zuvic F, Candia X, Ibarra X, Méndez M D, Alarcón J, *et al.* Funcionamiento Psicosocial en Adultos con Epilepsia. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 1372-1380
- 30.- Ivanovic-Zuvic F, Seeger L. Estigmatización del Paciente Epiléptico. En: Devilat M (Ed.) *Taller de Epilepsia 86*. Santiago de Chile: Soc. de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, 1986.
- 31.- Rojas G, Gaete J, Fritsch R, Rojas M, Araya R. Mujer, depresión y calidad de vida en la atención primaria. *Rev Psiq Clín* 2002; 39 (1): 36-42
- 32.- Fullerton C. Epidemiología de los trastornos del ánimo en Chile y Latinoamérica. En: Retamal P (Ed.). *Depresión. Clínica y Terapéutica*. Santiago: Mediterráneo, 2003

¿Existen factores predictores de bipolaridad en población de alto riesgo para trastorno bipolar?

Patricia González M.⁽¹⁾ y Eduardo Correa D.⁽²⁾

Are there foretelling factors of bipolarity in high risk population for bipolar disorder?

With the arrival of new treatments for the bipolar disorder, it seems fundamental to be able to diagnose in a precocious manner and thus avoid the long term consequences, improving the quality of life of the patients. Studies have become more and more frequent which show the phenomenology of the bipolar syndrome in infancy and adolescence, like strategies in treatment. Special populations constitute the children of bipolar parents; it is known that they have higher probabilities in developing the disorder. The objective of this revision is the investigation of the existence of possible early "markers" in children in high risk (children of bipolar parents), in order to identify early cases, even before the first symptoms. There are available a variety of evaluation instruments, complementary exams which support the diagnose, which are unspecific, that can be used as routine in monitoring; many of them are costly or require special training. It is still of vital importance to have a good anamnesis, giving a complete mental exam, realizing family pedigrees which include affected members, used treatments and clinical response. It is important to recognize the prodromic symptoms of the disorder, more so when they are present in this group (bipolar descendants). There are also therapeutic considerations, since they often present problems of attention, hyperactivity and behavior in this group, not making a differential diagnosis, could lead to the use of stimulants or antidepressives with the risk of triggering or worsening manic episodes.

Key words: bipolar descendants, markers, early bipolarity.

Resumen

Con el advenimiento de nuevos tratamientos para el trastorno bipolar, parece fundamental poder hacer el diagnóstico en forma precoz y así evitar las consecuencias a largo plazo, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Existen cada vez más estudios que apuntan a conocer la fenomenología del trastorno bipolar en la infancia y adolescencia, así como estrategias de tratamiento. Una población especial la constituyen los hijos de padres bipolares, ya que se sabe que ellos tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad. El objetivo de esta revisión es investigar sobre la existencia de posibles "marcadores" tempranos de bipolaridad en la prole de alto riesgo (hijos de padres bipolares), para lograr identificar tempranamente los casos, incluso previo a los primeros síntomas. Existen disponibles una variedad de instrumentos

⁽¹⁾ Psiquiatra Infanto-Juvenil. Diplomado en Trastorno del Ánimo, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

⁽²⁾ Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

de evaluación, exámenes complementarios para apoyar al diagnóstico, que son inespecíficos, que pudieran ser utilizados de rutina en el seguimiento, muchos de ellos de alto costo o que requieren de un entrenamiento especial. Sigue siendo importante obtener una buena anamnesis, realizar un examen mental completo, confeccionar pedigríes familiares que incluyan miembros afectados, tratamientos usados y respuesta clínica. Es importante reconocer los síntomas prodrómicos del trastorno, especialmente cuando están presentes en este grupo (prole bipolar). También existen consideraciones terapéuticas, ya que al presentarse frecuentemente problemas de atención, hiperactividad o de conducta en este grupo, el no hacer un buen diagnóstico diferencial, puede llevar al uso de estimulantes o antidepresivos con el riesgo de gatillar o empeorar episodios maníacos.

Palabras claves: prole bipolar, marcadores, bipolaridad temprana.

Introducción

Previo al inicio del siglo XX la psiquiatría era una disciplina de pacientes adultos. Kanner en 1948 señalaba que los principales textos psiquiátricos de Kraepelin y Bleuler no hacían referencia a la psicopatología infantil. Pudiera ser esta una de las causas que explique el por qué el trastorno bipolar sea una entidad históricamente sub-diagnosticada en los niños y adolescentes.

Se describe que la incidencia de los trastornos bipolares es cercana al 1% para los adultos y adolescentes, pero se desconoce la incidencia en la etapa pre-puberal^{1,2,3}.

Estudios retrospectivos en adultos⁴ reportan que cerca de un tercio de los casos la enfermedad debuta antes de los 14 años, generalmente con un episodio depresivo, no necesariamente cumpliendo con los criterios DSM-IV TR para trastorno bipolar⁵. Estos pacientes presentan un retraso de cinco años entre el inicio de los síntomas y la indicación del tratamiento. Con respecto al inicio en infancia y adolescencia, se postula que comparar características con otros trastornos comunes para ese grupo etareo dificultaría realizar el diagnóstico diferencial. Se describe que los síntomas iniciales se asocian al Déficit Atencional con Hiperactividad (DAH), Trastorno de Conducta (TC) y/o Trastorno Opositor Desafiante. En algunos trabajos se señala una tasa de comorbilidad muy alta: 57-86% DAH y 69% TC⁵, por lo que cabe la duda si realmente son condiciones prodrómicas, comorbidas, o formas de presentación del trastorno bipolar y que por la falta de precisión diagnóstica o traslape se encuentra esta asociación. De ello se desprende que se necesi-

tan desarrollar criterios más finos para el diagnóstico en la infancia y de este modo llegar a tratar en forma precoz a los pacientes y así poder prevenir la expresión completa de la enfermedad.

Por otra parte, existen investigaciones en las que se describen altas tasas de psicopatología en la prole bipolar: Zahn-Waxler y cols⁶, en un trabajo que estudió en forma prospectiva siete hijos de padres bipolares a los 2 y 6 años encontraron un patrón de mala adaptación a los 2 años, que fue comprobado 4 años más tarde. Este patrón se caracterizaba por dificultades en la empatía, evidenciado por problemas en la adopción de roles en los juegos, también modos inusuales de resolución de conflictos (con agresividad o exceso de ansiedad). Estos rasgos se mantuvieron en el seguimiento donde además se evidenció la presencia de baja autoestima, alteraciones en las relaciones interpersonales y dificultades en la regulación de los afectos. Estos hallazgos son semejantes a los encontrados para población adulta.

DelBello y col⁷, mediante una búsqueda *Medline* encontraron 17 trabajos referidos a prole bipolar, describen que entre un 5-67% presentaban trastornos del ánimo y en 5-52% psicopatología no anímica. Esto sugiere un riesgo aumentado con respecto a la población sana, especialmente en los menores de 21 años. Findling y cols⁸, describen que estos niños presentaban más frecuentemente síntomas de manía e hipomanía que los niños sin padres bipolares. También señalan que el tener rápidos cambios en el ánimo puede ser orientador de patología y describe el término "ciclotaxia" para los pacientes que presentan síntomas sub-umbrales de trastorno bipolar

(semejante al acuñado por Meehl en 1989 de esquizotaxia para referirse a los pródromos de esquizofrenia).

Esta alta frecuencia de psicopatología en la prole bipolar, pudiera ser atribuida a las causas del trastorno en sí, pero se mantiene la sospecha de que vivir o ser criado por un padre o una madre enfermo e inestable también puede incidir en estos hallazgos, ya que es una población que está sujeta a altos niveles de estrés, donde frecuentemente se observan prácticas de crianza inadecuadas, altos niveles de expresión emocional, falta de normas. Además, los episodios de descompensación inciden negativamente en el desarrollo infantil, sobretodo si se asocian a períodos de hospitalización prologados de alguno de los padres, durante los cuales se produce inestabilidad y desorganización del sistema familiar.

Los hijos de pacientes bipolares se consideran población de alto riesgo de desarrollar trastorno bipolar y otros trastornos mentales, desde la infancia hasta la vida adulta⁹. Se asocia el inicio precoz del cuadro a antecedentes familiares de trastorno bipolar, presencia de síntomas iniciales depresivos o mixtos, además de la existencia de recurrencias frecuentes de síntomas en el polo depresivo¹⁰. Además la presencia de algún trastorno comorbido en los padres, como abuso de alcohol o trastorno de personalidad límite o antisocial, aumenta el riesgo de TC en los niños. La aparición de alguna patología psiquiátrica en el otro padre también contribuye al desarrollo de psicopatología en los hijos.

Los estudios actuales de precursores de trastorno bipolar están en etapa inicial¹⁰. La mayoría de ellos se basan en estudios retrospectivos de adultos. Lish⁴ describe que los síntomas iniciales más comunes de presentación son ánimo deprimido/desesperanza (33%), manía/ hiperactividad (32%), falta de sueño (24%), cambios de ánimo "*mood swings*" (13%) rabia /irritabilidad (9%), la mayoría de los cuales se evidencian desde la infancia y adolescencia.

Se ha observado que los niños que desarrollan el trastorno presentan en etapas muy tempranas de la vida un patrón de hipersensibilidad sensorial con dificultades en la autorregulación e inestabilidad anímica, además también presentan inestabilidad biológica

de los ritmos de sueño. Esto caracterizaría lo que Greenspan¹⁰ llama "un patrón bipolar de desregulación del ánimo". Henin¹¹ describe riesgo elevado de trastorno de conducta disruptivo y trastornos ansiosos, planteándolos como posibles marcadores. En esta línea investigaciones recientes apuntan a que encontrar problemas en la atención y conducta en hijos de padres bipolares tendría un valor predictivo del desarrollo de bipolaridad en el futuro¹². Además, el aparecer en niños o adolescentes deprimidos episodios psicóticos congruentes con el estado de ánimo, retardo psicomotor o enlentecimiento, junto a una historia familiar de bipolaridad coloca a estos niños en riesgo aumentado de desarrollar episodios maníacos en el futuro. Geller y cols¹³, reportan que un 30% de los niños pre-puberales deprimidos podrían desarrollar el trastorno.

Existen evidencias de factores genéticos con varios genes candidatos, pero que aún no se han identificado. Existe certeza que el trastorno bipolar es una condición altamente heredable, con una probable herencia multigénica y que no sigue un patrón mendeliano. El conocer estos genes tiene importancia en el diagnóstico precoz, pero mucho más en el tratamiento y a esto apunta el desarrollo de la investigación en fármaco-genómica.

Existiría una creencia en aumento de que tratar en forma precoz a aquellos niños con una vulnerabilidad al trastorno, afectaría la tasa de recurrencia, evolución y curso de la enfermedad en el futuro^{8,14}. En adultos se dice que el trastorno bipolar es una enfermedad de buen pronóstico, lo que es discutible ya que el grupo de Lapalme⁹ en su meta-análisis describe que solo un tercio de los pacientes adultos bipolares reciben tratamiento. Además se encuentran tasas mayores de intento de suicidio, abuso de sustancias, también de separación y divorcio.

A continuación se revisaran algunas investigaciones en la bipolaridad pediátrica que pueden ayudar en la detección de predictores o marcadores tempranos del trastorno en la prole de alto riesgo.

I.- Hallazgos en las escalas de evaluación:

Se han empleado diferentes escalas y tests para ayudar al clínico a realizar el diagnóstico, algunas de ellas pueden tener factores espe-

cíficos y que pueden utilizarse de rutina, o bien otras más complejas que se usan sólo con fines de investigación.

Wash-U-Kiddie Sads: Este instrumento fue una modificación del KSADS realizada el grupo de Séller¹⁵ en la Universidad de Washington en Saint Louis, para el estudio de fenomenología del trastorno bipolar pediátrico. La nueva escala significó una expansión de la previa que incluyó agregar la edad de inicio y término de cada síntoma para episodios actuales y a lo largo de la vida, así como una categoría que incluye ciclos rápidos, ultrarrápidos y ultradianos. También se efectuó hizo una modificación de los criterios de manía. Tiene otras categorías como el diagnóstico de TDA y otras entidades según DSM-IV. Este mismo grupo realizó un estudio de validación comprobándose que posee buenas propiedades psicométricas y que puede ser utilizado para la investigación clínica (la necesidad de contar con evaluadores entrenados en la escala complica la masificación de su uso en la practica diaria).

Chang⁵ realizó entrevistas diagnósticas estructuradas a 60 hijos de padres bipolares con uno o ambos padres con trastorno bipolar. Evaluó a los padres con SADS-PL y FH-RDSC (historia clínica estructurada para ver carga familiar) y a los niños mediante WASH-U-KSADS, KSADS-PL, YMRS. Se les asignó a todos nivel de funcionamiento. Encontró que el 55% de los probandos poseía algún diagnóstico del Eje I según criterios DSM-IV: 28% TDA; 15% trastorno depresivo mayor, 15% trastorno bipolar o ciclotimia, 10% trastorno oposicionista desafiante, 3% trastorno obsesivo compulsivo, 3% tics y en un 5% trastornos ansiosos. De los niños con trastorno bipolar, el 88% además tenía como comorbilidad un TDA y ambos diagnósticos, eran más comunes en hombres (no asociado con edad o nivel socioeconómico).

Se encontraron seis a siete síntomas en el WASH-U-KSADS que variaban en intensidad de acuerdo al incremento del riesgo genético: *ánimo deprimido, ánimo eufórico, ánimo irritable o rabioso, reactividad anímica* (entendida como la rapidez con que el estado de ánimo se resuelve con consuelo externo), *labilidad del ánimo* (pasar de un ánimo a otro diferente rápidamente) *grandiosidad, y disminución de*

la necesidad de sueño. Se observó que la severidad de los síntomas no se asociaba con aumento de la carga familiar. La severidad del ánimo irritable, deprimido- rabioso y la reactividad emocional estaban relacionadas con la bi-linealidad (ambos padres con el trastorno). La grandiosidad, ánimo eufórico y disminución del sueño no se asociaban con carga familiar.

General Behavior Inventory (GBI): Reichart y cols¹⁶, usaron este instrumento validado en el diagnóstico de trastornos del ánimo en adultos para administrárselo a adolescentes hijos de padres bipolares. Lo describen como útil para el diagnóstico, pero no encontraron marcadores o características específicas que pudieran predecir el desarrollo precoz del trastorno. Fergus y cols¹⁷, realizaron un estudio donde aplicaron análisis estadístico a los resultados del GBI, encontrando que habían 5 ítems que predecían casos sub-sindromáticos con buena correlación y al examinar las variables de cambios de ánimo de feliz a triste y la presencia de irritabilidad durante un período de ánimo elevado se encontró que eran los mejores predictores de un caso sub-sindromático. Su utilidad sería como *screening*.

Child Behavior Checklist (CBCL): El grupo de Biederman¹⁸ encontró que el cuestionario de Achenbach (CBCL) podía servir en el *screening* de bipolaridad en la práctica clínica, dada la buena correlación clínica de las sub-escalas de: *conducta antisocial, conducta agresiva, quejas somáticas, ansiedad/ depresión y alteraciones de pensamiento* para el diagnóstico de manía pre-puberal. Luego en otro estudio de Faraone¹⁹ efectuó un acabado análisis estadístico y diseñó un "score" basado en la sumatoria de los puntos obtenidos en las escalas de atención, agresión y ansiedad/depresión. Corroboró los hallazgos del trabajo anterior y plantea además que sería útil como herramienta de *screening* en ambientes clínicos y también en la investigación. Se ha usado con éxito para diferenciar TDA de trastorno bipolar.

Screening para Bipolaridad Pediátrica: Tillman & Geller²⁰ incorporaron 92 pacientes con fenotipo de trastorno bipolar de inicio precoz, 81 con TDA más 94 controles sanos. Además del WASH-U-KIDDIE SADS y el Children Global Assessment Scale, se les

administró a los padres una prueba de Conners Abreviada. Mediante un diseño de análisis estadístico que derivó en la siguiente fórmula: $2 \times (\text{puntaje del ítem 8}) + \text{puntaje del ítem 9}$. Este algoritmo proporcionaba un screening rápido, con cut-offs específicos por edad (> 9 entre 7-8 años; > 8 entre 9-10 años y > 6 11-16) con una sensibilidad semejante a la descrita para el *Mood Disorder Questionnaire* utilizado en los adultos. Útil en la clínica como herramienta de aproximación en caso de sospecha y de muy rápida administración.

Rörschach: Singer y cols²¹, encontraron que la prueba de Rörschach era una buena herramienta para ayudar a discriminar entre bipolaridad y unipolaridad describiendo características específicas observables en cada entidad. A modo de ejemplo en la manía es altamente frecuente encontrar alteraciones del pensamiento, en el test de realidad (pero no como en la EQZ) y más respuestas fantasiosas.

Siguiendo esta línea de investigación Osher y cols²², realizaron un trabajo en el que tomó una muestra de 14 niños hijos de padres bipolares asintomáticos al momento de la evaluación, los que fueron pareados con controles normales, por edad y sexo, sin antecedentes familiares para bipolaridad. Describen la presencia de alteraciones del pensamiento (definida según criterios de Exner), menos repuestas de movimiento (lo que pudiera sugerir disminución de la empatía), también encontraron que daban altos puntajes en índice de déficit de habilidades de enfrentamiento (*coping skills*).

Este trabajo tiene el mérito de que sugiere que estas alteraciones estarían presentes varios años antes de la aparición del trastorno (y serían semejantes a las encontradas en parientes de pacientes bipolares adultos). Abre una línea de estudio interesante, ya que se pudiera administrar a la prole bipolar de rutina como una forma de seguimiento previo al inicio de los síntomas. La desventaja radica en que aún no se tiene claro desde que edad sería conveniente su uso, además de requerir que el examinador tenga experiencia en la evaluación proyectiva en menores de 15 años.

II.- Temperamento

Se conoce que el temperamento inhibido a los 21 meses es altamente predictor de altos

niveles de ansiedad a los 7,5 años^{23,24}. En una muestra de adolescentes Windle²⁵ encontró que la inflexibilidad y la distracción se correlacionan con el abuso de sustancias, síntomas depresivos y conducta delictual posterior.

Los niños con trastorno bipolar han sido descritos con características premórbidas de temperamento difícil¹², con ritmos biológicos irregulares, irritabilidad e inflexibilidad. Greenspan ha desarrollado el término de "*niños con patrones bipolares de dis-regulación del ánimo*"¹⁰. Akiskal y cols²⁶, describen la presencia de temperamentos distímicos e hipertímicos entre niños prepúberes con un pariente de primer grado bipolar.

El "*Dimensions of Temperament Survey Revised*" DOTS-R es un instrumento de autorreporte (que se usa en padres y niños con buena concordancia entre ambos) del que derivan nueve características temperamentales que son: *Nivel de actividad general* (puntajes elevados implican niveles aumentados de actividad física y energía), *Nivel de actividad durante el sueño*, *Flexibilidad/ rigidez*, (altos scores implican mayor capacidad de adaptación a nuevas situaciones), *Aproximación / retiro* (los puntuadores tienden a aproximarse más a situaciones nuevas, gente, cosas), *Ritmicidad del sueño* (patrón regular de sueño), *Ritmicidad en las comidas* (mismos hábitos alimentarios diarios), *Ritmicidad en los hábitos diarios* (como horarios para ir al baño, patrón de vigila y niveles de energía), *Orientación en las tareas* (persistir en una tarea sin distraerse) y *Ánimo* (estabilidad en ánimo y afecto).

Chang y cols²⁷, realizaron un estudio con 53 hijos de padres bipolares usando el DOTS-R, más otra batería de pruebas encontrando que la prole bipolar que presentaba diagnósticos psiquiátricos poseía altos niveles de actividad general, baja flexibilidad, bajos puntajes en estabilidad del ánimo y persistencia en las tareas. Además en esta cohorte también estaba presente disminución en la capacidad para adaptarse a nuevas situaciones, altos niveles de actividad, bajo ánimo, los que serían factores premórbidos para variada psicopatología, por lo que no serían específicos para bipolaridad pediátrica. Se plantea un constructo de "*desinhibición conductual*" que se asociaría con el desarrollo de trastornos disruptivos. Shaw y cols²⁸, describen que estos síntomas ya pueden identificarse a los 2

años de vida

Fergus y cols¹⁷, realizaron una investigación en la que se evaluaba la progresión de síntomas a lo largo de la vida, según el reporte de los padres. La muestra estaba compuesta por un grupo hijos de bipolares (n = 78), un grupo con otro diagnóstico psiquiátrico (n = 38) y un grupo asintomático sin patología mental (n = 82). La muestra era homogénea con respecto a la edad y género. Se usó un cuestionario que medía 37 síntomas o categorías sintomáticas, la intensidad se reportaba con una escala de Likert de 0-3, se consideraron positivos todos los ítems que puntuaron 2 ó 3. Realizó un complejo análisis estadístico para mejorar la validez de las asociaciones. Según eso se encontró que 27 de las 37 variables tenían significación estadística. Estas se agruparon en 4 componentes sintomáticos:

Componente I Depresión: incluía 9 características con síntomas depresivos típicos. Esta no era capaz de predecir bipolaridad sino hasta la edad de 8-12 años, similar a lo descrito previamente por Carlson y cols².

Componente II Factor de Irritabilidad/ Descontrol: incluye siete síntomas como pataletas, baja tolerancia a la frustración, impulsividad, aumento de la agresividad, hiperactividad, y patrón de atención disminuido. Aquí se evidenció que el grupo bipolar ya presentaba un síntoma al año de vida y a los 3 años presentaba los 7, aunque la intensidad no era tal como para hacer diagnóstico de trastorno bipolar. Se postuló de acuerdo a los hallazgos que este “cluster” sintomático tiene mucha asociación con los síntomas maniaco-depresivo clásicos vistos en algunos adolescentes y adultos. De allí se desprende el valor predictivo del componente.

Componente II Manía: incluye los síntomas de manía: pensamiento ideo-fugal, lenguaje acelerado, grandiosidad, elevaciones del ánimo leves y moderadas. Este factor solo comienza a tener validez entre los 7-12 años.

Componente IV Psicosis / suicidalidad: que también distingue bipolares de no bipolares, pero a una edad mucho más tardía, a los 9-12 años.

Este trabajo plantea otra línea de investigación en el sentido de hacer estudios prospectivos, pero esto es largo y costoso. Su utilidad sería clínica, ya que poseer criterios de evolución sintomáticos se podría confec-

cionar una especie de “perfil gráfico” de cada sujeto (basado en la forma de registrar síntomas del trabajo original) y poder monitorizar la evolución del paciente.

III.- Genética

El trastorno bipolar sería una condición altamente heredable. Chang y cols²⁹, postulan una heredabilidad de 40-70% basada en estudios de parientes de pacientes bipolares y estudios de gemelos. El grupo de Lapalme⁹ en su meta-análisis encontró mayores tasas de psicopatología en los hijos de padres bipolares presentando tasas elevadas de trastornos emocionales y problemas de conducta en relación a niños con padres sanos.

McGuffin y cols³⁰, estudiaron 30 pares de gemelos monocigóticos y 37 dicigóticos, encontraron una heredabilidad estimada de 85% usando concordancia amplia y 95% con concordancia estrecha.

Lin y cols³¹, en un diseño experimental encontraron que el locus 21q22.13 se relacionaría con el gen PFKL que codifica la enzima *Fosfo-fructoquinasa*, clave en la regulación de la glicólisis y el locus 18p11.2 que contiene al IMPA 2 que codifica para la enzima *Mio-inositol mono-fosfatasa* que participa en la vía de la fosfolipasa C, siendo esta la vía inhibida por los estabilizadores del ánimo. Estos loci podrían contener los genes que codifican para el inicio precoz de la enfermedad, siendo el 18p el que se relaciona con un inicio más tardío que el 21. Este grupo considera a la edad de inicio como un marcador genético de bipolaridad.

Alda³², revisó la genética del trastorno bipolar y plantea a esta entidad como heterogénea, en la cual la susceptibilidad genética puede estar dada por varios loci. En su trabajo se destaca que el trastorno bipolar posee una tendencia familiar, que muestra un patrón de herencia atípico. Se describe la *anticipación* (aumento de la severidad y disminución de la edad de inicio) como un fenómeno visto en la práctica, pero del que no se tiene clara la causa, ya que al tratar de identificar nucleótidos repetidos en el genoma de estos pacientes, no se han encontrado datos que lo expliquen. El *imprinting* como fenómeno epigenético en el que se muestran diferencias entre la herencia vía paterna y materna posee vínculos con la

expresión de alelos metilados. También se postula una posible herencia de tipo mitocondrial. En este sentido el grupo de inicio precoz sería el de alta vulnerabilidad y mayor carga genética.

IV.- Imágenes

Resonancia Magnética Estructural: se describe aumento de intensidad de señal en la sustancia blanca de la corteza frontal y también en zonas sub-corticales. En los niños bipolares se describe menor tamaño de la amígdala, menor tamaño de la sustancia gris del lóbulo parietal y temporal. También disminución de la corteza pre-frontal dorso lateral (DLPFC), aumento de tamaño también en ganglios basales, específicamente en el putamen (implicaría compromiso estriatal). Además se describe disminución del tamaño bilateral y a izquierda en amígdala, y bilateralmente en el hipocampo^{32,33}. Estos hallazgos están referidos a población sintomática, no se han descrito en pacientes hijos de pacientes bipolares, por lo que no se puede establecer su utilidad como marcadores. Dado además el alto costo de estos estudios no se pueden establecer de rutina dentro del protocolo de estudio de la prole bipolar. Es una línea de investigación muy interesante.

Resonancia Magnética Funcional: se han efectuado estudios en la población pediátrica incluyendo hijos de pacientes bipolares. DelBello y cols³⁴, en una comunicación postula la existencia de diferencias en las zonas que se relacionan con el ánimo en la prole bipolar. Reclutó a 17 niños con al menos un padre bipolar, los pareó con población normal por edad, sexo, lateralidad y nivel socio-económico. Evaluó a los niños con el KSADS y a los padres con el SCID-P. Les realizó una resonancia magnética funcional para medir volumen en áreas cerebrales (cortes a 1 mm). Encontró volúmenes del hipocampo mayores en los niños de alto riesgo, lo que sugeriría que existirían anomalías neuroanatómicas semejantes a las de los adultos y que estarían presentes previo al inicio del trastorno. Este es un hallazgo importante a tener en consideración.

Resonancia Magnética con Espectroscopia de Protones: es una técnica no invasiva que da información de los sustratos neuronales:

N-Acetil aspartato (NAA) colina, Mio-inositol, y Creatin fosfoquinasa. El NAA es un amino ácido que se encuentra en alta concentración en las neuronas, no en el tejido glial, por lo que puede ser usado como marcador de la integridad neuronal. La Creatin- fosfoquinasa se distribuye la sustancia gris y blanca y se usa como marcador de la cantidad de tejido cerebral en una determinada región. La relación baja entre NAA/Cr puede indicar densidad o viabilidad neuronal disminuida. El mio-inositol es crucial en la resíntesis de fofo-inositosidos y juega un rol en la homeostasis neuronal. Se ha descrito disminución del NAA en la corteza cerebral pre-frontal dorso-lateral en adultos bipolares, esto se ha comprobado con estudios histopatológicos *post mortem*^{24,33}.

En este contexto Chang y cols³⁵ reclutaron 15 pacientes, con uno o los dos padres bipolares (TBI o TBII) y 11 voluntarios sanos. Se les administró a todos el WASH-U-KSADS y el KSADS -PL en su módulo afectivo, más entrevista psiquiátrica y evaluación de los videos de las entrevistas. Todos los pacientes recibieron diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y estaban eutímicos utilizando fármacos. Los controles no tenían diagnóstico de patología mental. Se encontró disminución de la relación NAA/Cr en la corteza pre-frontal dorso-lateral derecha.

Existen numerosos otros estudios implicando a diferentes regiones cerebrales, dado que las áreas analizadas son diferentes según la hipótesis de la investigación y al pequeño tamaño de las muestras, no se puede aún generalizar estos datos, pero pueden ser útiles para monitorizar el tratamiento, como marcador de rasgo, para ver efecto de la medicación y como posibles marcadores de riesgo. Es necesario profundizar muchos aspectos aún.

V.- Otros “marcadores”

Anomalías en el Examen Neurológico: Dickstein y cols³⁶, describen alteraciones en el examen neurológico (“soft signs”). En un estudio en que incorporaron 27 pacientes bipolares pediátricos, los que fueron comparados con controles normales y pacientes con TDA.

Se encontró que rendían más lento en las tareas repetitivas y motoras secuenciales (por ejemplo la oposición de los dedos) semejan-

tes a las encontradas en adultos. En esta misma línea, Sigurdsson y cols³⁷, describe que en los niños con un inicio precoz del trastorno existirían más antecedentes de retraso de lenguaje, del desarrollo psicomotor y social, particularmente en el grupo que posteriormente desarrolla síntomas psicóticos. ¿Puede ser extrapolado a la prole? Necesita un estudio prospectivo casos controles.

Prole de Respondedores a Litio v/s No Respondedores: Duffy y cols³⁸, tomó dos grupos de pacientes: uno de hijos de padres con buena respuesta al litio (n = 21) y otro grupo de hijos de padres sin respuesta al litio (n = 15). Los estudió con el KSADS. Los hijos de padres respondedores a litio tendían a manifestarse con enfermedades dentro espectro afectivo, presentaban poca comorbilidad y un curso más episódico, con remisiones. Esta respuesta favorable a la profilaxis con litio sería un marcador que diferenciaría los pacientes, que tendría una base genética. En el grupo de hijos de no respondedores a litio se encontraban más mujeres, existía comorbilidad con variados trastornos psiquiátricos (depresión mayor, trastorno ansioso e incluso un trastorno por abuso de sustancias e incluso un paciente cumplía criterios para trastorno de personalidad esquizotípico). Al momento de la evaluación, solo un niño del grupo respondedor presentaba síntomas que pudieran ser catalogados como prodrómicos (irritabilidad episódica). En el grupo respondedor había 5 niños con un curso recurrente de síntomas que “van y vienen”, que incluía labilidad emocional e irritabilidad. De este trabajo se desprende que es necesario tomar una cuidadosa historia familiar, que incluya fármacos y respuesta a ellos como una herramienta práctica de rutina que pueda ayudar al tratamiento ser un factor que puede predecir la evolución y curso de la enfermedad en adolescentes.

Enuresis / Encopresis: la enuresis y la encopresis son trastornos frecuentes en la población general con una prevalencia de 0,7% - 3,5% para encopresis y 4,9% - 8% para la enuresis según el estudio. Son comorbilidad frecuentemente encontrada en los grupos de pacientes con TDA y bipolaridad pediátrica, pero sub-diagnosticada.

Klages y cols³⁹, examinaron 268 pacientes (93 con TB pediátrico, 81 con TDA y 94 controles sanos). Se les administró el WASH-U-

KSADS y el “*Psychosocial Schedule for School Age Children Revised*” a los niños y sus padres.

La enuresis se encontró con mayor frecuencia en el grupo bipolar (21,5%) y con TDA (22,2%) que en los sujetos sanos. Ninguno de los pacientes enuréticos recibía litio, por lo que se descartó como efecto adverso. En la mayoría de los casos la enuresis era nocturna.

La encopresis fue de 15,1% en los pacientes bipolares. En los pacientes encopréticos destacaba una relación madre-hijo con mayores niveles de hostilidad.

En ambos grupos el trastorno de la eliminación se inició antes de la instalación del cuadro maniaco. En un trabajo de Hollis y cols⁴⁰, donde se compararon precursores en esquizofrenia y psicosis afectivas, describen asociación entre síntomas negativos, enuresis e incontinencia urinaria durante los episodios psicóticos. Esto fue interpretado como la existencia de un mecanismo neural común que involucraría aspectos del funcionamiento de la corteza pre-frontal. Es necesario realizar más estudios para clarificar este hallazgo, ya que no se ha descrito para individuos asintomáticos, como es el caso de la prole bipolar, sino para pacientes con cuadros clínicos y ver cual es la asociación temporal entre los síntomas.

Alteraciones cognitivas: existe evidencia creciente de compromiso cognitivo en pacientes bipolares, sobretodo en un grupo de pacientes en que se describe un menor rendimiento en las evaluaciones neuro-psicológicas y que estaría asociado a los períodos de enfermedad⁴¹. También se describen alteraciones independientes del estado, lo que llevaría a pensar que pudiera más bien constituir un marcador de rasgo de la enfermedad. Los estudios apuntan a que no existiría un perfil único y que predominantemente existirían alteraciones en la función ejecutiva, la memoria y la atención sostenida.

Es importante en este sentido ver si en la prole bipolar se pueden identificar estos mismos fenómenos. Klimes-Dougan y cols⁴⁰, en un estudio de hijos de madres bipolares y de madres con depresión encontró que en el grupo de bipolar existirán alteraciones en la memoria perceptual, en la atención sostenida y falta de flexibilidad cognitiva semejantes a los encontrados en adolescentes portadores de trastor-

no bipolar. Esta es un área para investigación ya que existen muy pocos trabajos publicados en la prole bipolar.

Conclusiones

De lo expuesto en esta revisión se desprende que la respuesta a la pregunta inicial sería que hasta la fecha no existen síntomas y signos patognomónicos o "marcadores" específicos de bipolaridad pediátrica.

Frente a la sospecha del cuadro en la población de riesgo existen disponibles una variedad de instrumentos de evaluación y exámenes complementarios, los que siendo inespecíficos, son de utilidad para postular el diagnóstico. Si bien estos pueden ser utilizados en la práctica, tienen el inconveniente de no estar disponibles rutinariamente por su alto costo o por necesitan ser administrados por personal entrenado. De este modo, obtener una buena anamnesis, realizar un examen mental completo, confeccionar pedigrís familiares que incluyan miembros afectados, tratamientos usados y respuesta clínica siguen siendo de primordial importancia para el diagnóstico del trastorno bipolar en la infancia.

Es importante reconocer los síntomas prodrómicos del trastorno, especialmente cuando están presentes en este grupo (prole bipolar) o cuando existe una bi-linealidad (ambos padres portadores de un TB).

Si aceptamos el modelo de *kindling* al dejar sin tratamiento a estos niños se corre el riesgo de desarrollar episodios maníacos y depresivos. Se necesitan nuevos estudios prospectivos y de casos/ controles para evaluar este fenómeno.

De esta revisión también se desprende la importancia de tener presente las consideraciones terapéuticas, toda vez que la aparición de problemas de atención, hiperactividad y conducta en niños y al no efectuarse un buen diagnóstico diferencial, se puede cometer el infortunio de indicar estimulantes o antidepresivos que acelerarían la expresión fenotípica de un episodio anímico con el riesgo de agravar el curso natural de la enfermedad y comprometer el normal desarrollo evolutivo del menor.

Referencias

- 1.- Weissman M M, Leaf P J, Tischler G L, Blazer D G, Karno M, Bruce M L, *et al.* Affective disorders in US communities. *Psychol Med* 1988; 18(1): 141-53
- 2.- Carlson G, Kashani J. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affect Disord* 1988; 15(3): 219-26
- 3.- Lewinsohn P, Klein D, Seeley J. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(4): 454-63
- 4.- Lish J D, Dime-Meenan S, Whybrow P, Price R A, Hirschfeld RM. The national depressive and manic-depressive association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31(4): 281-94
- 5.- Chang K, Steiner H, Ketter T. Psychiatric phenomenology of child and adolescent offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(4): 453-60
- 6.- Zahn-Waxler C, Mayfield A, Radke-Yarrow M, McKnew D, Cytryn L, Davenport Y. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 506-9
- 7.- DelBello M P, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3: 325-34
- 8.- Findling R, Youngstrom E, McNamara N, Stansbrey R, Demeter C, Bedoya D, *et al.* Early symptoms of mania and the role of parental risk. *Bipolar Disord* 2005; 7: 623-34
- 9.- Lalonde M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a Metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 623-31
- 10.- Greenspan S, Glovinsky I. *Bipolar Patterns in Children*. Bethesda: Interdisciplinary Council on Developmental and Learning Disorders, 2002
- 11.- Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs G, Hirshfeld-Becker D, Siegel R *et al.* A. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled Study. *J Affect Disord* 2005; 58: 554-61
- 12.- Carlson G, Weintraub S. Childhood behaviour problems and bipolar disorder: relationship or coincidence? *J Affect Disord* 1993; 28: 143-53
- 13.- Geller B, Fox L, Clark K. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6 -to- 12 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 259-68
- 14.- Post R M, Weiss S R B, Leverich G S, George M S, Frye M, Ketter T A. Developmental psychobiology of cyclic affective illness: implications for early therapeutic intervention. *Dev psychopathol* 1996; 8: 273-305
- 15.- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney J, DelBello M, *et al.* reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for affective disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) Mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2001; 40: 450-5
- 16.- Reichart C, van der Ende J, Wals M, Hillegers M, Ormel J, Nolen W, *et al.* The use of the GBI in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 80: 263-7
- 17.- Fergus E, Miller R, Luckenbaugh D, Leverich G, Findling R, Speer A *et al.* Is there progression from irritability/discontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of

- parents of bipolar children. *J Affect Disorders* 2003; 77: 71-78
- 18.- Biederman J, Wozniak J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mick E, *et al.* CBCL Clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(4): 464-71
- 19.- Faraone S, Althoff R, Hudziak J, Monuteaux M, Biederman J. The CBCL predicts bipolar disorder in children: a receiver operating characteristic curve analysis. *Bipolar Disord* 2005; 7: 518-24
- 20.- Tillman R, Geller B; A brief screening tool for prepubertal and early adolescent bipolar disorder Phenotype. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1214-6
- 21.- Singer H, Brabender V. The use of Rorschach to differentiate unipolar and bipolar disorders. *J Pers Assessment* 1993; 60(2): 333-45
- 22.- Osher Y, Mandel B, Shapiro E, Belmaker R H. Rorschach markers in offspring of manic-depressive patients. *J Affect Disord* 2000; 59: 231-6
- 23.- Zahn T P, Nurnberger J I Jr, Berrettini W H, Robinson T N Jr. Concordance between anxiety and autonomic nervous system activity in subjects at genetic risk for affective disorder. *Psychiatry Res* 1991; 36(1): 99-110
- 24.- Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 123(1): 26-35
- 25.- Windle M. The difficult temperament in adolescence: associations with substance abuse, family support, and problems behaviours. *J Clin Psychol* 1991; 47: 310-5.
- 26.- Akiskal H S, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt D B. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives: Mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 996-1003
- 27.- Chang K Blasey C, Ketter T, Steiner H. Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring. *J Affect Disord* 2003; 77: 11-9
- 28.- Shaw D, Lacourse E, Nagin E. Developmental trajectories of conduct problems and hyperactivity from ages 2 to 10. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(9): 931-42
- 29.- Chang K, Adelman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. N-Acetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1059-65
- 30.- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(5): 497-502
- 31.- Lin P I, McInnis M G, Potash J B, Willour V L, Mackinnon D F, Miao K, *et al.* Assessment of the effect of age at onset on linkage to bipolar disorder: evidence on chromosomes 18p and 21q. *Am J Hum Genet* 2005; 77(4): 545-55
- 32.- Alda M. Bipolar Disorder: From Families to Genes. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 378-87
- 33.- Pavuluri M, Birmaher B, Naylor M. Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(9): 846-71
- 34.- DelBello M P. MRI Analysis of children at risk for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1-173S
- 35.- Chang K, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N- Acetylaspartate in children with familial bipolar disorder *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1059-65
- 36.- Dickstein D, Garvey M, Pradella A, Greenstein D, Sharp W, Castellanos X, *et al*/Neurologic examination Abnormalities in Children with Bipolar Disorder or Attention -Deficit /Hyperactivity Disorder 2005; 58: 517-24
- 37.- Sigurdsson E, Fombone E, Sayal K Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early -onset bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 121-7
- 38.- Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent of parents with lithium responsive or lithium -nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 431-3
- 39.- Klages T, Geller B, Tillman R, Bolhofner B, Zimmerman B. Controlled Study of Encopresis and Enuresis in children with a Prepubertal and early Adolescent Bipolar I Disorder Phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (10): 1050-7
- 40.- Hollis C. Developmental precursors of child-and adolescent- onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 37-44
- 41.- Núñez P, Correa E, Martínez J C. Disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar En: Correa E, Silva H, Risco L. (eds). *Trastornos Bipolares*. Santiago: Mediterráneo, 2006
- 42.- Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs E A, Martínez P. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 957-65

Rorschach y bipolaridad: Sistema comprensivo como descriptor de deficit cognitivos

Ignacio Vega N.⁽¹⁾ y Luis Risco N.⁽²⁾

Rorschach and bipolarity: a comprehensive system and describer of cognitive deficit

Nowaday, there is an increasing interest in the study of cognitive disturbances which are involving to the bipolar patients. In this article we propose the use of the Rorschach's test like a valid instrument to clarify that kind of deficiency. It is used like a codifying method in the John E. Exner's Comprehensive System.

Key words: Rorschach, comprehensive system, cognitive deficiencia, bipolar disorder

Resumen

En la actualidad existe un interés creciente por el estudio de los déficit cognitivos que afectan a los pacientes bipolares. En este artículo se propone la utilización del test de Rorschach como herramienta válida en la clarificación de tales déficit. Se utiliza como método de codificación el Sistema Comprensivo de John E. Exner.

Palabras claves: Rorschach, sistema comprensivo, déficit cognitivos, trastorno bipolar.

Introducción

Los dominios cognitivos que presentan mayor compromiso en pacientes con Trastorno Bipolar son aquellas funciones relacionadas con atención sostenida, memoria y control ejecutivo¹. Estas deficiencias persisten a lo largo de las distintas fases de la enfermedad¹, incluidos los períodos de remisión².

Al combinar los datos de estudios disponibles sobre bipolares eutímicos, se encuentra un daño relativamente marcado en aspectos de función ejecutiva y memoria verbal³. Al ser comparados con un grupo control, los bipolares en remisión obtuvieron un peor rendimiento para estas mismas funciones².

Aspectos como duración de la enfermedad, número de episodios maníacos y presencia de síntomas psicóticos, influyen notoriamente en la intensidad y modalidad de presentación de los déficit mencionados². En una investigación realizada por Vedel y cols⁴, pacientes con episodios recurrentes demostraron estar significativamente más deteriorados que aquellos con un solo episodio y también más deteriorados que los controles. De esta manera, el curso clínico de la enfermedad adquiere relevancia en la estimación y descripción de los déficit cognitivos que afectan a sujetos bipolares².

Las disfunciones típicas del trastorno están relacionadas con la planificación y organiza-

⁽¹⁾ Psicólogo, Diplomado en Psicología Clínica Escuela de PostGrado Universidad de Chile.

⁽²⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

ción de estrategias adecuadas para recuperar la información⁵ y con los procesos que permiten el más alto nivel de pensamiento, como son la solución de problemas, la autorregulación y la flexibilidad, entre otros¹.

Rorschach y Trastorno Bipolar

Una revisión exhaustiva de las variables que componen la Triada Cognitiva perteneciente al Sistema Comprensivo⁶ podría ser de mucha utilidad en la descripción de disfunciones cognitivas que afectan a personas con Trastorno Bipolar. La Técnica Psicodiagnóstica de Rorschach (1921) entregaría información complementaria a la otorgada por una prueba neuropsicológica en el sentido de clarificar el significado funcional del déficit³.

Diversas publicaciones^{7,8} estudian el uso del Rorschach en el diagnóstico y comprensión del trastorno bipolar. Mandel y cols⁷, analizan una muestra de 35 bipolares utilizando el Sistema Comprensivo⁶, encontrándose diferencias que dan cuenta de una predisposición genética característica de estos pacientes. Cabe agregar que se trató de sujetos en estado eutímico, lo que demuestra que las diferencias pueden ser medibles aún cuando los pacientes están libres de enfermedad afectiva.

El Rorschach también se ha evaluado como herramienta para diferenciar trastorno unipolar y bipolar⁸, encontrándose que la técnica tendría utilidad en diferentes diagnósticos de trastornos del ánimo. De particular importancia es el hecho de que individuos bipolares, -tanto depresivos como maníacos- mostraron un alto nivel de desorden cognitivo, no siendo el caso de los depresivos unipolares.

El diagnóstico diferencial de las alteraciones del humor a partir del Rorschach ha sido motivo de discusión entre los diversos autores⁹. Históricamente se ha definido un "Síndrome Clásico de Depresión"⁹ que se encuentra principalmente en las psicosis maniaco depresivas y también "sorprendentemente" en las depresiones exógenas casi puras. Las restantes formas de depresión contienen sólo aspectos específicos del Síndrome Clásico⁹.

El Sistema Comprensivo dispone de dos índices (Depresión e Inhabilidad Social) capaces de describir ciertos tipos de alteraciones

del ánimo¹⁰. El Índice de Inhabilidad Social se relaciona con un déficit de recursos a nivel interpersonal y ha sido de mucha utilidad en el diagnóstico de depresiones mayores¹⁰. Junto al Síndrome Clásico, estos índices añaden elementos de importancia en la comprensión de los trastornos del ánimo¹⁰.

Analizar separadamente la función cognitiva de estos pacientes utilizando el Sistema Comprensivo, significaría un avance en el abordaje integral de los trastornos del ánimo y puntualmente del Trastorno Bipolar.

Sistema Comprensivo: Triada Cognitiva

El Sistema Comprensivo⁶ ha contribuido a unificar los criterios de tabulación de la Técnica Psicodiagnóstica de Rorschach¹¹ y se está utilizando crecientemente en los trabajos de investigación a nivel nacional¹². Se caracteriza principalmente por el uso de tablas normativas para la contrastación de un gran número de variables¹³. Estas tablas actúan como referentes en la distribución de los puntajes de acuerdo a edad, características geográficas y socio demográficas¹³. Fueron confeccionadas en base a una muestra de 700 adultos estadounidenses no pacientes¹³. A nivel nacional, se han realizado estudios tentativos hacia una estandarización, como el de Vinet¹³ que utilizó una muestra de 150 protocolos.

Para evaluar déficit cognitivos, el Sistema Comprensivo incluye lo que Exner¹⁴ denominara Triada Cognitiva. La triada está formada por tres agrupaciones de variables que se pueden tabular a partir de los resultados del examen de Rorschach. Estas son: Procesamiento, Mediación e Ideación. Cada una de ellas representa un aspecto específico del funcionamiento cognitivo¹⁵. El Procesamiento se relaciona con el recogimiento o registro de la información. La Mediación incluye variables que informan acerca del ajuste o grado de convencionalismo de los datos registrados. Por último, la agrupación de la Ideación habla de cómo la información es conceptualizada y utilizada por el sujeto¹⁵.

Procesamiento. Esta agrupación incluye la variable Lambda (L) que se refiere a la "proporción de respuestas de forma pura"¹³ dadas por un sujeto. Aquellas respuestas que

se basan exclusivamente en la forma de la mancha y no en aspectos como el color, los clarososcuros, la perspectiva y la difuminación, serán respuestas que contribuyen a incrementar el puntaje L. Un sujeto con Lambda alto justifica sus respuestas principalmente en función de la forma. Se trata de personas que favorecen el control intelectual (representado por la forma) y evitan procesar emociones (representadas por los colores). Cuando L es alto, estamos en presencia de un sujeto que sobre simplifica sus percepciones, omitiendo o dejando pasar en muchos casos información que podría ser relevante. Cuando L es bajo, significa que el examinado recopila demasiada información y no discrimina entre lo que es relevante y lo que es accesorio¹⁴.

La Calidad Evolutiva (DQ) es una variable que se relaciona directamente con la capacidad intelectual¹⁴ puesto que evalúa las habilidades de análisis y síntesis de un sujeto¹⁴. Cada respuesta recibirá una Calidad Evolutiva (DQ) dependiendo de lo logrados que estén los procesos descritos.

El esfuerzo por organizar y la motivación puesta en responder al test (variable Zd) deberá estar en el rango -3 y +3 para ser adecuada¹⁴. Si es inferior a -3 la persona posee un estilo hipo incorporador¹⁴, lo que significa que no recoge suficientes datos relevantes del campo estimular y que por lo mismo se precipita en responder¹⁴. Cuando el valor de Zd es mayor que +3 estamos en presencia de un estilo hiper incorporador¹⁴, o sea, se trata de sujetos perfeccionistas que repasan una y otra vez la información recogida¹⁴.

Mediación. Esta fase evalúa el grado de convencionalismo de las respuestas¹⁴. Las respuestas populares (P) son aquellas que la mayoría de la gente da frente a cada una de las diez láminas. Esto nos habla de la capacidad del sujeto “de ver las cosas como los demás”¹⁴. Interesa la cantidad de respuestas populares y en qué láminas se dan¹⁴. De la misma manera será importante “el modo y la calidad” en que es utilizada la forma en las respuestas¹⁴. Se calcula el porcentaje de respuestas dadas utilizando percepciones comunes (X+%, F+%), el porcentaje de respuestas que si bien son poco usuales, pueden ser vistas con relativa facilidad (Xu%), y finalmente la proporción de respuestas muy apartadas de lo habitual (X-%). La secuencia de res-

puestas que se apartan de lo habitual (X-%) además proporciona información cualitativa acerca de los procesos de recogida de información¹⁴.

Ideación. Esta instancia da cuenta de cómo el sujeto conceptualiza la información ya recogida y traducida por los procesos descritos¹⁴.

Para conocer el tipo vivencial que un sujeto posee, se deben cuantificar las respuestas de contenido humano (H) a lo largo de todo el protocolo y la suma ponderada del color cromático (0,5FC+ 1,0CF+ 1,5C). El resultado se expresa como relación y se denomina Erlebnistypus (EB): M: 0,5FC+ 1,0CF+ 1,5C. Esta relación nos habla sobre si el sujeto prefiere usar la ideación o las emociones a la hora de resolver problemas¹⁴. El estilo vivencial introversivo tenderá a usar siempre la ideación aunque no sea lo más apropiado¹⁴. Por su parte, el estilo extratensivo opera básicamente con las emociones en la toma de decisiones y la búsqueda de soluciones¹⁴.

El siguiente paso es conocer el Índice de Intelectualización. Cuando es positivo, habla de una “tendencia a neutralizar el efecto negativo de las emociones”¹⁴. Se calcula sumando las respuestas de contenido artístico (Art.) a las respuestas de contenido Antropológico (Ay) y a esto se agrega el doble de las respuestas de Código Especial Abstracto (AB). Se expresa así: 2AB + (Art. + Ay). El Código Especial Abstracto (AB) se utiliza en aquellas respuestas que incluyen “una representación simbólica clara y específica”⁶.

Por último, se debe poner mucha atención en lo que en Sistema Comprehensivo se conoce como Códigos Especiales Críticos⁶. Se trata de códigos que detectan la presencia de “lapsus, deslizamientos o fallas lógicas en el curso de la ideación”¹⁴. Estos códigos son los siguientes: Respuesta Desviada, Verbalización Desviada, Combinación Incongruente, Contaminación y Lógica Inadecuada. Cada uno de ellos representa distintos grados de desorden cognitivo.

Discusión

Las variables que integran la triada son homologables a los déficit cognitivos que acompañan al Trastorno Bipolar. Más que medir, estas variables describen los “patrones de ejecución” que el paciente pone en funcio-

namiento al responder al test. Los patrones de ejecución son funciones cognitivas que tienen representación a nivel cortical. Si estas funciones sufren un daño o deterioro, la ejecución en tareas de interés se verá afectada¹⁶.

Para el caso del Trastorno Bipolar, el Rorschach describiría bajo qué patrones el deterioro cognitivo repercute en la vida cotidiana del paciente y dependiendo del contexto. Si hacemos el ejercicio de contraponer los déficit con la Triada de Exner, obtendremos un valioso material acerca del tratamiento que estos pacientes dan a la información en el momento de procesarla. La triada nos describiría cuáles mecanismos median los inputs y los outputs de estos sujetos, en lo relacionado con procesamiento, mediación e ideación.

Al responder a una prueba como el Rorschach, el sujeto pone en funcionamiento los “procesos controlados de atención”, vale decir, aquellos “especialmente adecuados para enfrentarse a situaciones novedosas y relativamente problemáticas...”¹⁶. El Rorschach siempre constituye una experiencia nueva y estresante para quien lo rinde. Los estímulos presentados consumen la atención del sujeto y no responden a rutinas pre-establecidas. Esto en contraposición a tareas que requieren la utilización de “procesos automáticos”, como por ejemplo conducir un vehículo¹⁶.

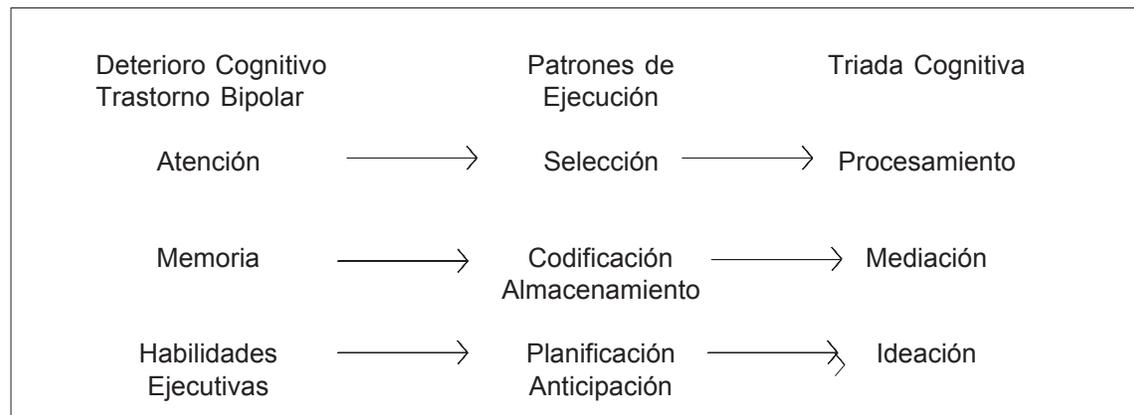
La atención es, ante todo, un proceso selectivo que permite escoger la información y operar con ella. Esto corresponde a lo que sucede cuando la persona se basa en un área específica o en la totalidad de la mancha para emitir su respuesta. La zona o localización escogida nos habla del grado de complejidad de los procesos selectivos y atencionales del

paciente. Por otro lado, las cualidades del estímulo consideradas al emitir su respuesta (forma, textura, color y sombreados) otorgan inteligencia a este proceso de selección. El esquema o expectativa del paciente se conjuga con las propiedades del estímulo y da lugar a un filtro que recoge los datos.

La memoria se relaciona directamente con la Mediación Cognitiva (ver cuadro). El patrón en este caso, tiene por función la codificación o traducción de la información. Todo proceso de selección incluye el almacenamiento de una determinada clave de símbolos. Para el Sistema Comprensivo, esta función se lleva a cabo luego de recogida la información, en la Sección de Procesamiento.

La traducción de los datos se realiza desde la memoria sensorial a la memoria de corto plazo y posteriormente, a la memoria de largo plazo¹⁶. Este circuito sufre distorsiones, dependiendo de los prejuicios, valores y creencias del sujeto. Las variables que componen la Mediación, nos hablan del grado en que una persona distorsiona sus percepciones al hacer el tránsito descrito.

Las funciones ejecutivas están relacionadas con la Ideación (ver cuadro). El cómo un sujeto conceptualiza la información, se relaciona directamente con las capacidades de planificación y de anticipación. Además, el control ejecutivo implica un “monitoreo” de las propias conductas y por tanto, el grado de ajuste perceptual¹⁶. Para este fin, la sección de Ideación es de mucha utilidad y particularmente, el análisis de los Códigos Especiales Críticos (Respuesta Desviada, Verbalización Desviada, Combinación Incongruente, Contaminación y Lógica Inadecuada), es decir,



aquellos que representan el grado en que el sujeto distorsiona sus percepciones¹⁴.

Conclusiones

El Sistema Comprensivo hace viable la utilización del Rorschach en la comprensión de déficit cognitivos. La Triada describe los patrones corticales que han sido objeto de estudio de la Ciencia Cognitiva, en su intento por ver al cerebro como sustrato de las capacidades psicológicas superiores. Esto podría introducir cambios sustantivos en el tratamiento de patologías psiquiátricas cuyo deterioro cognitivo es poco conocido en detalle.

Los trastornos del ánimo, y en concreto la depresión bipolar, requieren de un abordaje integral que facilite su descripción fenomenológica. El Rorschach enriquece tal abordaje puesto que constituye una herramienta innovadora para la descripción de estas patologías si es que se extraen conclusiones acerca de los procesos cognitivos a partir de sus datos. Esto es particularmente relevante en el caso de cada paciente y también en el ámbito de conocer cuáles son los circuitos cognitivos más afectados por la enfermedad. Incorporar datos acerca del compromiso cognitivo específico de los pacientes bipolares al plan de tratamiento podría resultar de gran utilidad en muchos casos, en especial en aquellos en los cuales resulta difícil que la condición de eutimia se corresponda con la plena asunción de los roles sociales y personales que el paciente desempeñaba antes del episodio. La utilización de datos del Rorschach concernientes a los aspectos cognitivos del procesamiento de la realidad podría así ser de gran utilidad en la dimensión tanto teórica como empírica en el enfoque de los Trastornos Bipolares. En el futuro, en la planificación de una batería de test psicológicos para estos pacientes podría ser de gran utilidad incorporar la Técnica Psicodiagnóstica de Rorschach, y más específicamente, los factores relacionados con el

análisis cognitivo provisto por el Sistema Comprensivo de Exner.

Referencias

- 1.- Núñez P, Correa D. Abordaje integral del paciente bipolar: el rol de las disfunciones cognitivas. *Trastor ánimo* 2005; 1(2): 149-56
- 2.- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M *et al.* Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 224-32
- 3.- Robinson L J, Ferrier I N. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 6: 224-32
- 4.- Vedel L. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-38
- 5.- Bagnati P M. Disfunción Cognitiva en el Trastorno Bipolar: más allá del síntoma psiquiátrico. *Revista Argentina de Neuropsicología* 2004; 2: 26-32
- 6.- Exner J E. Manual de Codificación del Rorschach: para el Sistema Comprensivo. Madrid: Psimatica, 2003
- 7.- Mandel B, Last V, Belmaker R H, Rosenbaum M. Rorschach markers in euthymic manic depressive illness. *Neuropsychobiology* 1984; 12 (2-3): 96-100
- 8.- Singer H K, Brabender V. The use of the Rorschach to differentiate unipolar and bipolar disorders. *J Pers Assess* 1993; 60(2): 333-45
- 9.- Bohm E. Manual del Psicodiagnóstico de Rorschach. Madrid: Ediciones Morata, 1988
- 10.- Campo V. Estudios clínicos con el Rorschach en niños, adolescentes y adultos. Buenos Aires: Paidós, 1995
- 11.- Zegers, B. El Rorschach: una técnica para la evaluación de la personalidad. *Psykhé* 1996 (5) 1: 23-37
- 12.- Burckhardt C. El test de Rorschach en la práctica clínica. *Trastor ánimo* 2006; 2(2): 121-9
- 13.- Vinet E. El Sistema Comprensivo del Rorschach en una muestra de no-pacientes: estadísticos descriptivos y su interpretación psicológica. *Revista Terapia Psicológica* 2000; 6 (34): 143-56
- 14.- Exner J E, Sendín C. Manual de Interpretación del Rorschach: para el Sistema Comprensivo. Madrid: Psimatica, 1995
- 15.- Vinet E. El Sistema Comprensivo del Rorschach: un método sistemático de evaluación de la personalidad. *Revista Terapia Psicológica* 1995; 3 (23): 35-41
- 16.- Álvarez M A, Trápaga M. Principios de Neurociencias para Psicólogos. Buenos Aires: Paidós, 2005

La Depresión, ¿una enfermedad o un síndrome?

Cristián Chaparro C.⁽¹⁾

Depression, disease or syndrome?

Depression seems to be a heterogeneous in the clinic, laboratory findings, prognosis, treatment and comorbidity. Today's attitude of considering depression as one entity impresses as less than ideal, not permitting investigations to reach more uniform conclusions. The available literature on the symptomatic classifications of depression is analyzed. The findings strongly suggest that there are two types of clinical depression with peculiarities that identify them. It is advised to consider the clinical types both for clinical practice as well as investigation.

Key words: depression, classification, neurovegetative symptoms, diagnosis.

Resumen

La depresión parece ser un cuadro heterogéneo en la clínica, hallazgos de laboratorio, pronóstico, tratamiento y comorbilidad. La actitud actual de considerarla una sola entidad impresiona como poco idónea y no permite que la investigación llegue a conclusiones más uniformes. Se analiza la literatura disponible acerca de las clasificaciones sintomáticas de los cuadros depresivos. Los hallazgos sugieren con fuerza que existe más de dos tipos clínicos de depresión con peculiaridades que los identifican. Se sugiere considerar los tipos clínicos tanto para investigación como en la práctica clínica habitual.

Palabras claves: depresión, clasificación, síntomas neurovegetativos, diagnóstico.

Introducción

Lo que la psiquiatría llama trastornos depresivos dentro de la clasificación nosológica actual (y que llamaremos depresión a secas, considerando los hallazgos de Angst en relación con el espectro depresivo y la coexistencia de distintos cuadros anímicos en la población)¹, es una idea familiar y al mismo tiempo desconocida, incluso para aquellos dedicados a su estudio y atención clínica.

A pesar de los esfuerzos de los investiga-

dores que han dedicado su atención a este cuadro, de la aplicación de avanzadas y complejas técnicas estadísticas y de laboratorio, de los manuales de diagnóstico estadístico y de los cientos de artículos publicados, permanecemos en una penumbra con respecto a este desorden. Sus características principales permanecen difusas e inestables en el tiempo y no parece que se podrán dilucidar a corto plazo. Por otro lado, la promesa de su control a manos de fármacos, psicoterapia, terapia electroconvulsiva y otras técnicas no ha sido

⁽¹⁾ Centro Médico San Joaquín. Depto de Psiquiatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

satisfecha y su prevalencia se extiende a lo largo de toda la humanidad.

Múltiples contrastes en distintos aspectos del cuadro han sugerido diferentes tratamientos, pronósticos y mecanismos relacionados. De ahí el nombre del artículo; ¿es realmente enfermedad o sólo un síndrome en el cual existen varias identidades particulares que tienen características específicas? La respuesta le otorgará al clínico pronósticos, tratamientos y consideraciones diagnósticas avaladas por bases mucho más sólidas de las que poseemos.

A continuación se expondrán los antecedentes y los hallazgos más significativos sobre la clasificación sintomatológica de los cuadros depresivos.

Metodología

Se realizó una búsqueda en el buscador Medline con los siguientes términos: *nosology and depression; melancholia; subtype and depression; atypical and features and depression; atypical and depression*. Se accedió a setenta y cinco artículos publicados en revistas impresas o digitalizadas halladas en las bibliotecas de las Universidades de Chile y Católica de Chile.

Del concepto

Los modernos manuales diagnósticos y estadísticos nos llevan de inmediato al concepto de trastorno, que en nuestro idioma significa alteración leve de la salud². El término deriva del inglés *disorder*, que se puede traducir como dolencia, aflicción o enfermedad leve³. Consideramos de importancia esta definición, ya que nos lleva a la idea implícita de la falta de conocimiento acerca de su naturaleza morbosa. Así, un trastorno puede ser una conducta disruptiva como el juego patológico o puede ser un cuadro de innegable compromiso "somático" como el Trastorno Esquizoafectivo.

El término depresión es relativamente nuevo, lo usa E. Kraepelin para denotar un tipo de cuadro mental que distingue de la demencia precoz: la psicosis maníaco depresiva. Este autor acepta que este cuadro podría estar engendrado en hechos vividos de carácter adverso y sin un rasgo hereditario, pero los

considera una excepción. Posteriormente, A. Meyer utiliza esta expresión para señalar un cuadro parecido a la melancolía y que él atribuye a factores psicosociales más que biológicos y que carece de sus síntomas vitales. Se hace evidente que ambos autores tienen una idea bastante distinta del cuadro que describen y de sus implicancias y esto nos lleva a considerar la validez del constructo actual de los cuadros depresivos.

Es interesante destacar que en un siglo el número de diagnósticos de depresión han proliferado exponencialmente. Así es como la descripción de Kraepelin abarca cinco descripciones (la psicosis maníaco-depresiva con la *Melancholia simplex* y *Melancholia gravis*, la melancolía involutiva y la depresión de origen psicogénico)⁴. El DSM-IV-TR, en cambio presenta diez y ocho cuadros con síntomas depresivos (Desde la Demencia vascular con estado de ánimo depresivo hasta el Trastorno de personalidad límite). Esta expansión diagnóstica es propio de un sistema nosológico ecléctico y basado fundamentalmente en conclusiones de comités de expertos, cuyo nivel de evidencia es calificado como de los menos recomendables por su falta de rigurosidad científica y no ha resultado eficaz como herramienta para el estudio de estos cuadros, tanto en su identificación como en su diferenciación, resultando claro que esta clasificación no han puesto el acento en su clínica.

Los intentos de clasificar los cuadros depresivos han sido múltiples y abarca los problemas nosológicos de la psiquiatría en general: ¿son enfermedades o formas de reacción vivencial?, ¿son entidades nosológicas independientes o constructos arbitrarios?, ¿tienen una clasificación dimensional o categorial?, ¿deberían clasificarse por su sintomatología, su patogénesis o su etiología?, ¿corresponderá realmente a una sola entidad mórbida?

Históricamente en la depresión se ha usado distintas clasificaciones, muchas ya olvidadas por no contar con suficiente apoyo empírico e institucional que las sostenga:

Lewis (1934), siguiendo la escuela de Mapother, afirmó que la evolución de las depresiones es independiente del perfil sintomático en un temprano estudio cuantitativo y avala la idea de la unidad de las depresiones (La idea unitaria se pudo en duda al aparecer los primeros antidepresivos y comprobar que

había distintos perfiles de respuesta). Las clasificaciones dicotómicas han sido por lejos las más propuestas: 1) endógeno o exógeno (Moebius, 1893); 2) psicótico (o endógeno) versus neurótico (o reactivo) de Roth; 3) vital versus personal (Van Prag, 1965) y 4) fisiológica (S) versus psicológica (J) (Pollitt, 1965); todas recalcan la diferente presentación en relación o no a sucesos vitales y gravedad del cuadro. La clasificación de Robin y Guze (1971), las aísla en primarias o secundarias, siendo las últimas en presencia de otros cuadros mentales o físicos.

Overall (1966), postula una tipología depresiva según su respuesta a psicofármacos. Sus hallazgos indican que habría tres tipos: ansiosos, hostiles y con retardo psicomotor. El primer grupo respondería mal a antidepresivos y mejor a fenotiazinas y los últimos responderían mejor a antidepresivos tricíclicos (Nota: hay tricíclicos que no son AD). Posteriormente, Paykel (1971), postula (en base a un análisis estadístico de múltiples variables) una clasificación de la depresión en cuatro grupos con pronóstico distinto: psicóticos, ansiosos, hostiles y jóvenes con trastorno de personalidad. Este autor, estudia 85 mujeres con depresión tratadas con tricíclicos durante cuatro semanas, concluyendo que en su muestra las de perfil ansioso tienen más episodios previos y su respuesta es significativamente menor a tricíclicos, las de sintomatología psicótica tienen mucho mejor respuesta a tricíclicos que los otros grupos y que la dicotomía neurótico/psicótico no era significativa a la hora de pronosticar la respuesta a antidepresivos (como tampoco lo era la tipología de Overall)⁵. Otros autores han propuesto clasificaciones en cinco y más tipos, incluso hasta trece distintos (Rümke, 1960). Después, Winokur y Kielholz (1972), postularon diversas tramas de clasificación de los estados depresivos.

Por otro lado, se sugirieron sistemas dimensionales (amparados en estudios de análisis factoriales): Kendell (1968), en una dimensión (psicótico-neurótico) y Eysenck (1970), en dos dimensiones (Psicoticismo y neuroticismo).

Parker (2000), sugiere tres tipos de depresión: psicótica, melancólica y no-melancólica. Las dos primeras como entidades categoriales y la tercera como un modelo dimensional⁶. Actualmente el DSM-IV TR establece que los especificadores de rasgo de los episodios

depresivos son: crónico, con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con síntomas atípicos y de inicio en el posparto. Esta clasificación no incluye el episodio con síntomas psicóticos y usa la evolución, la clínica y aspectos contingentes en forma mezclada.

Según su carácter sintomático y curso, los cuadros depresivos se pueden clasificar en: catatónicos, psicóticos, melancólicos, atípicos, de patrón estacional, de inicio en post parto, crónicos y de inicio precoz. Los subtipos que han demostrado mayor componente hereditario y validez como cuadro diferente parecen ser psicótico, atípico, melancólico, de inicio precoz y estacional⁷.

Ya establecido que la bipolaridad es una entidad afectiva con características particulares⁸, la pugna continúa hasta nuestros días con los mismos combatientes (unitarios versus binarios y tipológicos versus dimensionales) y con los mismos planteamientos: 1) los cuadros depresivos son varios entes independientes; 2) las depresiones son todas el mismo cuadro con diversas características y 3) la depresión se establece en una dimensión cuyos polos tienen distinta clínica⁹.

Desarrollo

Desde el punto de vista biomédico una enfermedad tiene una etiología, un mecanismo fisiopatológico, una clínica particular, una evolución determinada, una historia natural, un pronóstico y hallazgos anatomopatológicos congruentes. La psiquiatría ha intentado, infructuosamente hasta el momento, demostrar todas estas cualidades en sus entidades nosológicas depresivas. Distintos autores consideran que la búsqueda ha sido insuficiente debido justamente al sistema de clasificación que usamos. Se expondrán y discutirán a continuación hallazgos que pueden iluminar el conocimiento sobre la depresión, basada en su carácter eminentemente clínico.

I Etiología

1) Eventos adversos

A pesar de una amplia literatura en torno al origen psicogenético de ciertas depresiones¹⁰, es necesario recordar que la relación con eventos vitales precipitantes no diferencia

a los subgrupos de depresiones, ya que eventualmente todos, ante un interrogatorio cuidadoso, tendrían algún factor gatillante¹¹. Sin embargo, se ha sugerido que los pacientes no melancólicos tienen tasas de eventos vitales adversos significativamente mayores que los melancólicos en relación con el primer episodio depresivo¹².

2) Genética

La herencia es un factor estudiado con perseverancia, pero pocos investigadores consideran las diferencias sintomatológicas en sus publicaciones. Un estudio realizado en 3.423 pares de gemelos uni y bivitelinos muestra la validez de dos tipos de depresión, la típica (o melancólica) y la atípica. Además concluyen que hay un gran grupo de pacientes con otros perfiles sintomáticos y que ningún tipo tiene una mayor segregación en univitelinos que bivitelinos¹³. Otro estudio en 1.029 pares de gemelas sugiere que habría siete patrones clínicos, de severidad y de curso. Nuevamente los patrones clínicos sugeridos son los de sintomatología típica (o melancólica) y atípica¹⁴. Estudios familiares han insinuado mayor relación familiar para la depresión atípica y niegan que la melancólica tenga mayor presencia familiar que las otras¹⁵, y se ha indicado que la depresión atípica se caracteriza por alta prevalencia familiar de abuso a alcohol a diferencia de la melancólica¹⁶.

3) Personalidad premórbida

En 1976, Paykel y cols, publican un estudio en 185 pacientes con intención de conocer cómo variables de la personalidad premórbida (evaluados en perfiles obsesivos, histéricos, neuróticos, extrovertidos y orales) podrían relacionarse con la sintomatología de la depresión. Sus hallazgos indican que el perfil neurótico de personalidad se relaciona a la sintomatología neurótica de la depresión (en la dicotomía de la depresión como neurótica [o ansiosa] y psicótica); el perfil histérico de personalidad presenta menos retardo psicomotor, menor compromiso funcional, mayor reactividad al ambiente, menor predominio matutino, mayor irritabilidad y menor insomnio medio. Otro dato que concluye el estudio es que los depresivos más jóvenes presentan significativamente mayores tasas de perfiles neuróticos, histéricos, orales y obsesivos¹⁷.

La depresión atípica, dentro de los trastornos afectivos, es única en su definición, ya que incluye un criterio de rasgo (sensibilidad al rechazo) y criterios o marcadores de estado (hiperfagia, hipersomnias, reactividad del estado de ánimo y abatimiento). Por este rasgo que se considera para su diagnóstico, se ha estimado una relación entre la depresión atípica y trastornos de personalidad (particularmente los evitativo y límite) o un artefacto producido por criterios diagnósticos compartidos.

Al evaluar rasgos de 160 depresivos al momento del diagnóstico y 14 semanas después, los de perfil atípico (n = 26) varían significativamente en la presencia de neuroticismo, rabia-hostilidad, aprensión por uno mismo, impulsividad, sensación de vulnerabilidad y dificultad para decidir¹⁸. Los datos recogidos en la National Comorbidity Survey (1994) sugieren una asociación entre la atipicidad, baja autoestima y mayor dependencia interpersonal¹⁹. En la misma línea, otras investigaciones relacionan al patrón atípico con trastorno de personalidad por evitación²⁰, histérico y límite¹⁷.

A pesar de varias publicaciones que indican que la melancolía se relaciona pobremente con los trastornos de personalidad, a diferencia de otros subgrupos, el estudio más grande que relaciona depresión y eje II (con una muestra de 260 pacientes), no encontró diferencias en la frecuencia total de trastornos de personalidad, siendo el cluster C el más frecuente (aunque en su muestra no hubo diferencias de género, edad inicio, número episodios previos ni tasas de cuadros ansiosos entre los melancólicos y no-melancólicos)²¹. Contradictoriamente el otro gran estudio que incluye el tema, la cohorte de pacientes depresivos del cantón de Zurich, el subgrupo atípico mostró mayores tasas de neuroticismo, agresividad e impulsividad como rasgos premórbidos²².

4) Estilos cognitivos

No habría diferencias entre la depresión de perfil melancólico y atípica en sus estilos cognitivos: la percepción de fortaleza y alivio, calidad de vida ni estilos cognitivos usados para enfrentar el estrés²³. Sin embargo, las mujeres con perfil atípico tendrían la percepción de estar sometidas a mucho más estrés que las que no tienen ese perfil depresivo. Las

mujeres deprimidas tienden a percibirlo más que los varones deprimidos independiente de su patrón sintomatológico²⁴. Los autores consideran que las mujeres tienen mayor estrés en las dificultades interpersonales y tienen mayor reactividad fisiológica y que los estilos cognitivos son diferentes en la población de depresivos y distímicos comparados con controles sanos.

5) Otros

El perfil atípico se relaciona potentemente con antecedentes de abuso físico y sexual en la infancia²⁵, manía, crisis de pánico, abuso de sustancias, bulimia, rasgos antisociales y mayor inestabilidad anímica²⁶.

En el trastorno afectivo estacional hay una relación importante entre la radiación solar y la latitud, en él predomina el perfil atípico en los episodios depresivos invernales, pero no es un perfil único y faltan estudios para caracterizarlo de manera más sistemática.

La antigua melancolía involutiva, equivalente a la Demencia vascular con estado de ánimo depresivo, predomina el perfil melancólico, pero tampoco tiene una clínica exclusiva²⁷.

La depresión de inicio precoz parece tener una alta prevalencia familiar, un patrón atípico más frecuente y una evolución con alta recurrencia de episodios, pero adolece de un patrón de síntomas particular y estudios que completen su caracterización.

II FISIOPATOLOGÍA

1) Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.

La anomalía biológica más consistentemente hallada en la melancolía es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y se caracteriza por hipercortisolismo, hiperplasia adrenal y funcionamiento anormal en su feedback negativo. Este eje es el centro del sistema endocrino que responde al estrés (Rubin y cols, 2001). La anormal respuesta a la prueba DEX/CRH, es decir niveles relativamente altos de CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) ante la administración de dexametasona, tiene una sensibilidad de 80% para diferenciar los sujetos con depresión melancólica de los controles sanos y su permanencia después de la respuesta clínica se relaciona a recaídas²⁸. (Para

mayores antecedentes de este test sugiero los artículos de Fink M., y Coryell W. en *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007; (433)).

La hiperalerta que comparte la melancolía y el estrés, mediante la activación del eje HHA y del sistema noradrenérgico, sería responsable de la ansiedad, baja de libido, anorexia, despertar precoz e intermedio del sueño. Habría una activación del Locus Cerúleus donde la noradrenalina (NA) es el neurotransmisor más implicado en la reacción de alarma así como del sistema liberador de corticotrofinas. La NA parece activar al eje HHA y la Amígdala (centro relacionado con la emoción y memoria), así como inhibiría la corteza medial prefrontal. El CRH tendría un rol en las respuestas de miedo en la Amígdala. Los pacientes con melancolía tienen niveles de cortisol más elevados que los controles, los niveles de NA y CRH en líquido cefalorraquídeo también estarían más elevados, pero los niveles plasmáticos de ACTH no serían diferentes a los de los controles. Estos hallazgos no están relacionados con la vigilia ni con ciclos circadianos²⁹.

Se considera que la depresión con características melancólicas es el correlato clínico de la hiperactividad del eje HHA, con actividad acrecentada de la amígdala e hiperfunción noradrenérgica. Recientes estudios confirman estos hallazgos y también los sugieren para la depresión psicótica³⁰. En relación a la hipercortisolemia del grupo melancólico, se ha apuntado a una falta de afinidad o de plasticidad del receptor de glucocorticoides tipo 2, debido a que los pacientes depresivos que cursan con niveles de corticoides más elevados no presentan síndrome cushinoide³¹.

Por otro lado, diversos autores consideran que los síntomas asociados a la depresión atípica (hipersomnia, hiperfagia, letargia y fatiga) se relacionan con una hipofunción del eje HHA, con un mayor feedback negativo por cortisol e hipofunción noradrenérgica³². La depresión atípica presentaría niveles plasmáticos de ACTH más elevados y cortisol más bajos que los controles sanos³³. Este cuadro depresivo sería mucho más común en el síndrome de Cushing (en el cual el 50% de los pacientes no tratados presentan depresión). En la depresión atípica no se ha podido relacionar los valores de niveles de cortisol y ACTH con síntomas depresivos³⁴ y la disminución de niveles de CRH (a diferencia de la depresión

melancólica) se ha observado en otros cuadros como la Bulimia, trastorno afectivo estacional, síndrome de fatiga crónica y depresión postparto, cuadros que tienden a presentarse con un perfil depresivo atípico¹⁹. Un estudio muestra que el patrón atípico, a diferencia de controles sanos y melancólicos, tendrían un exagerado feedback negativo del eje HHA³⁵. La edad sería una variable importante en este tema. Los depresivos jóvenes tienden a presentar hipofunción de el eje HHA, más que hiperfunción, lo que ocurre con mayor frecuencia a mayor edad. Este dato se correlaciona con la prematuridad de presentación de los síntomas atípicos.

Existiría una correspondencia entre la relación entre las alteraciones del eje HHA y los neuromediadores. Si se mide el nivel plasmático de Cortisol al administrar desipramina parenteral (que estimula la liberación de Cortisol) a pacientes deprimidos, aquel nivel sería significativamente más alto en la depresión atípica, lo que se interpretaría como la indemnidad de las vías noradrenérgicas, a diferencia de la depresión con otro perfil en que la desipramina no logra producir ese efecto³⁶. La administración oral del aminoácido Tiramina estimula la liberación de norepinefrina desde el terminal presináptico. En pacientes melancólicos, uni o bipolares, sintomáticos o eutímicos, el nivel urinario de Tiramina conjugada después de su administración es más baja en pacientes con otro perfil depresivo y de los controles normales. Esto reforzaría la idea de la falta de perturbación de las vías noradrenérgicas en la depresión atípica³⁷.

La hiperactividad del eje HHA llevaría a mayor actividad de vías noradrenérgicas y, por lo menos en parte debido al aumento de cortisol, una disminución en la acción del autoceptor 5HT-1a, lo que explicaría la menor respuesta a antidepresivos serotoninérgicos. Por otro lado, la hipoactividad del eje HHA, relacionada al perfil atípico, comprometería vías serotoninérgicas, pero sin compromiso del autoceptor mencionado²⁸.

Además se ha descrito que un mayor nivel de corticoides es más característico de la presentación psicótica que de la melancólica y que su hiperactividad en el eje HHA persistiría a pesar de la recuperación clínica de la depresión psicótica³⁸.

El hipercortisolismo se ha asociado a cam-

bios en la inmunidad celular. Hasta el momento no se ha podido diferenciar claramente melancólicos y atípicos por su perfil de citokinas; el nivel de Interleukina 1- β estaría aumentado en la distimia, pero no diferencia los subgrupos sintomáticos³⁹. La aplicación de Interferón- α se ha relacionado a episodios depresivos predominantemente melancólicos. Se ha manifestado que los pacientes que desarrollan cuadros depresivos son los que responden a la administración de este interferón con aumento de niveles plasmáticos de ACTH y Cortisol⁴⁰. Los hallazgos inmunológicos sugieren que la depresión melancólica y la atípica presentan una elevación de células natural killers e Interleukina 2 con respecto a los cuadros distímicos y los sujetos control, sin embargo la melancolía tiene un recuento significativamente mayor con respecto al cuadro atípico y su actividad citotóxica estaría disminuida con respecto al cuadro atípico, también habría diferencia en el recuento de linfocitos CD4 (éste incluso permanecería elevado aun después de la remisión clínica. No se hayan diferencias en IL-4, recuento de linfocitos CD3, CD8, CD19 y CD16/CD56)^{41,42}, sin embargo, los autores reconocen que estos valores pueden ser influenciados por distintas variables como el dormir, tabaco, dieta, etc. Por último la forma atípica tendría una tasa menos elevada de IL-2 que los melancólicos³¹.

2) Tiroides

Con respecto a la función tiroidea no hay diferencia entre el perfil atípico y el melancólico, sin embargo se ha sugerido que el primero tiene niveles significativamente mayores de anticuerpos antimicrosomales que el segundo⁴³.

3) Neuromediadores

También se ha insinuado que la Dopamina sería el neuromediador que podría marcar diferencias entre los subtipos de depresión. En depresivos psicóticos se ha encontrado un nivel de actividad bajo de dopamina a hidroxilasa. Esta actividad estaría procurada genéticamente, por lo que se ha sugerido como marcador de rasgo para este tipo de depresión. Además se ha descrito que un mayor nivel de corticoides se relaciona con la depresión psicótica más que con la melancólica y que la hiperactividad del eje HHA persistiría a

pesar de la recuperación clínica³⁸. En depresivos con enlentecimiento psicomotor la función dopaminérgica presináptica en el núcleo Caudado izquierdo de se ha descubierto notoriamente disminuida, mientras en los controles sanos y depresivos con impulsividad no hay alteraciones⁴⁴. Otro hallazgo en la misma línea de investigación propone que los niveles de ácido homovanílico (metabolito de dopamina) se encuentran reducidos en las depresiones que cursan con retardo psicomotor. (Malhi, 2005).

4) Funciones corticales

A pesar de que el compromiso cognitivo en la depresión es algo habitual, los estudios al respecto han sido contradictorios. Sin embargo, al considerar el perfil sintomático se podría encontrar un modelo. Los melancólicos muestran peor rendimiento en pruebas de función ejecutiva, velocidad psicomotora, aprendizaje y memoria, en comparación con los no melancólicos y controles sanos⁴⁵.

La predominancia hemisférica también marcaría una diferencia: en los sujetos normales hay una diferencia a favor de la actividad en el hemisferio derecho (oído izquierdo) para tareas de percepción auditiva dicótica no verbal. En pacientes melancólicos se evidencia un cambio de predominio al hemisferio izquierdo, sin embargo, en la depresión atípica esto no se presenta y el perfil es más cercano al grupo control no deprimido. El hallazgo se hace de más valor al tratar a estos pacientes con antidepresivos; la mayor predominancia izquierda predice mejor respuesta a antidepresivos (tricíclicos y fluoxetina) y la predominancia derecha se relaciona con una respuesta antidepresiva similar a placebo²⁰. Por otro lado, la TEC unilateral es significativamente más efectiva si es administrada en el hemisferio derecho y se considera que es altamente efectiva en la depresión con síntomas melancólicos y psicóticos, siendo menos efectiva para los atípicos²⁰.

5) Alteraciones electroencefalográficas del sueño

Los hallazgos de disminución del sueño de ondas lentas y la duración total del sueño no-REM, la menor latencia del REM y aumento de densidad del REM se relacionan con el patrón melancólico. Los estudios indican que

el CRH tiene un efecto pro-vigilia, de interrupción del sueño, reduce el sueño de ondas lentas y aumenta las de frecuencia rápida; el GHRH (hormona liberadora de hormona del crecimiento) mejora la continuidad del sueño y promueve el sueño de ondas lentas, por lo que se sugiere que la predominancia hipotalámica de CRH sobre GHRH aumenta el cortisol plasmático (que sería un factor positivo sobre el sueño REM), disminuye el GH y explicaría estos fenómenos del sueño en melancólicos. No hay claridad en torno al rol que pudiera tener la Vasopresina y ACTH en la regulación del sueño⁴⁶.

Gold y cols (1998), han postulado que la menor latencia en el sueño REM de los depresivos se debe a un esfuerzo del organismo por compensar el estado de alerta crónico producido por la hipersecreción de CRH. Si la depresión atípica está asociada a hiposecreción de CRH, estos pacientes no presentarían este patrón de sueño. Los hallazgos han sido contradictorios y muestran tanto una menor latencia en el REM en la depresión atípica (y también melancólica) como también una ausencia de este patrón electrosomnográfico en la misma población. Pareciera existir una relación inespecífica entre la desregulación del eje HAA y la menor latencia del sueño REM.

En la depresión atípica no se compromete la continuidad del sueño y otros cambios en el EEG de sueño se relacionarían con los síntomas ansiosos^{27,47,48}. Otro marcador depresivo del sueño, la "Tasa de sueño Delta", relaciona su menor cuantía a la mayor recurrencia en mujeres jóvenes, que sufren frecuentemente depresiones atípicas (Armitage et al, 2001).

III Sintomatología, evolución, severidad y suicidio

1) Sintomatología

Se puede considerar que entre el 90 y 95% de los depresivos cursan con ánimo depresivo, la anhedonia entre el 65 y 76%, en el 67% ambos síntomas y en el 5% ninguno de éstos. El ánimo deprimido, sin embargo no proporciona mucha especificidad al diagnóstico, ya que está presente en otras condiciones como una experiencia ante la adversidad vital, enfermedades físicas o psíquicas, etc. Los síntomas que han demostrado estar más estre-

chamente relacionados con la depresión en los análisis factoriales son la anhedonia y lo que se ha llamado “suicidalidad”⁴⁹.

Lamentablemente no todos los episodios depresivos son clasificables con las actuales denominaciones. Sólo una fracción de los pacientes sufren episodios clínicamente identificables y hasta un tercio de todos los episodios no podrá ser clasificado como melancólico ni atípico¹⁰.

Los síntomas atípicos serían más frecuentes en mujeres, salvo la sensibilidad al rechazo (que no tiene diferencias por sexo). El perfil atípico tiene una duración mayor de síntomas, pero no tendría un inicio más temprano⁵⁰.

El retraso psicomotor es el síntoma más consistentemente característico del episodio depresivo mayor y de la melancolía y es más prominente en el trastorno bipolar que en monopolar, sin embargo su ausencia no es un buen indicador de perfil no melancólico⁵¹.

2) Evolución

La depresión atípica tendría igual severidad que la no atípica, pero mostraría episodios significativamente más largos¹⁸.

La evolución a seis meses es igual en la depresión melancólica y la atípica, en cuanto a intensidad sintomática y frecuencia de recaídas^{52,53}. Sin embargo, un estudio prospectivo de 110 pacientes muestra que los síntomas melancólicos en adultos y adultos mayores se relacionan con menores tasas de recuperación a 4 años y medio⁵⁴, hallazgos que son compartidos por el estudio de Zurich²².

Lee y Murray (1988), en un seguimiento de 18 años a una cohorte de pacientes con antecedentes de depresión, no consideran que haya una evidente división entre psicótico y neuróticos en cuanto a su morbilidad y mortalidad, sin embargo, observan que los “endógenos” tienen una evolución menos favorable⁵⁵. Posteriormente, estos hallazgos son avalados por otro estudio sigue a 133 pacientes por 15 años y concluye que los “neuróticos” tienden a ser más jóvenes y con menos hospitalizaciones, pero la tasa de recurrencias, la incapacidad y la tasa de suicidios es igual que en el grupo de “endógenos”⁵⁶. Otras publicaciones indican que la ideación suicida es notoriamente más frecuente en la depresión atípica⁵⁷.

3) Estabilidad sintomática

Hay muy pocos estudios sobre la estabilidad de los síntomas en los episodios depresivos: el más antiguo es un trabajo prospectivo de una cohorte de 74 pacientes e indica que la atipicidad sería estable (90%), así como los síntomas “típicos” (65%); sólo un 24% cambiaría su patrón en el episodio siguiente⁵⁸. O’leary en 1996 sugirió que la depresión con rasgos “endógenos”, a diferencia de la “neurótica”, tenía un riesgo menor de recaídas, mayor de recurrencias y de rehospitalizaciones, pero no encontró diferencias en sus tasas de suicidio.

En un estudio muy significativo por su tamaño muestral (43.000 pacientes calificados como endógenos, neuróticos y reactivos) y su duración de hasta 24 años se describió que los melancólicos tendían a debutar mayores edades, que los endógenos tendían a mantener su diagnóstico en el tiempo (74%), no así los neuróticos(28%) ni los reactivos (40%); los neuróticos tienen una tasa de recaídas significativamente mayor (dos veces que los endógenos) y los reactivos tienen la menor probabilidad de recaída y los tres grupos no se diferencian en su tasa de suicidio (6%). Los autores concluyen la poca validez del concepto de depresión neurótica y reactiva⁵⁹.

En el Ontario Health Supplement Dataset (estudio comunitario sobre 8.116 encuestados) la prevalencia de vida de síntomas atípicos en el grupo de pacientes con antecedentes depresivos es de 11,3% y además otro 5,8% tiene también episodios “típicos”⁶⁰. Este hallazgo indicaría que una buena proporción de los depresivos atípicos experimentarían otro tipo de episodios.

Finalmente Angst, en un estudio de seguimiento a 20 años de 192 episodios depresivos, encontró una estabilidad de 32% para la melancolía, 15% para la atípica, 29% de episodios mixtos (melancólicos-atípicos) y un 24% de episodios inespecificados²².

Es sorprendentemente la escasez de publicaciones sobre la depresión bipolar. Se considera que eventualmente todo depresivo bipolar tendrá perfil melancólico⁴. Los bipolares tienen episodios psicóticos con el doble de frecuencia que los unipolares y la melancolía estaría presente en el 68,7% (*versus* el 36,9% en los monopulares)⁶¹.

IV Tratamiento

Este tema ha marcado la pauta en torno a las diferencias en la clínica de las depresiones. La aparición de la terapia electroconvulsiva y los tricíclicos que evidenció que los pacientes melancólicos respondían mejor al tratamiento que los pacientes "neuróticos". Posteriormente, Quitkin (1975), observó que pacientes depresivos con patrón neurovegetativo inverso respondían mucho mejor a IMAO clásicos. Los estudios más significativos en el tema sugieren lo siguiente:

En la depresión resistente los depresivos melancólicos tienden a estar en una proporción mucho mayor que la esperada⁶².

La respuesta a tratamiento antidepressivo es distinta para la melancólica, psicótica y la atípica, pero no para la distimia⁶³. Esto nos confirmaría los hallazgos de J. Angst en torno a que los cuadros afectivos pertenecerían a un espectro afectivo indiferenciado. Los antidepressivos tricíclicos serían más efectivos en la melancolía sólo después de los 40 años de edad, en particular en hombres. Los que desarrollan cuadros melancólicos antes de esa edad responderían mejor a ISRS, en especial mujeres^{64,65}. Los tricíclicos serían menos efectivos en la depresión atípica, e incluso su respuesta en este grupo sería igual a placebo⁶⁶.

Un reciente meta análisis sobre el tratamiento agudo en la depresión atípica sugiere que los IMAO no serían más efectivos que los ISRS, aunque se incluyen estudios con moclobemida y se le supone menos efectiva que los IMAO clásicos⁶⁷.

La depresión no melancólica tendría una respuesta "real" (sin considerar un efecto placebo del orden del 51% y remisión espontánea de 24%) a antidepressivos de sólo el 25%, mientras que la psicótica y melancólica tendrían una respuesta a placebo entre 10 y 20%⁶⁸. Otro estudio indica una respuesta a placebo de 46% de la D. atípica y entre 20 y 30% para la melancólica⁶⁹.

La terapia electroconvulsiva es un tratamiento más efectivo que antidepressivos en depresión psicótica⁷⁰. Son factores que se asocian a mejor respuesta: La edad más avanzada (O'Connor et al 2001), síntomas catatónico o psicóticos (Petrides et al 2001), así como también el polo melancólico-psicótico. Por otro lado, la mayor duración del episodio

(Prudic et al 1996) y la presencia de trastorno de personalidad empobrecen la respuesta (Parker et al 2001).

La psicoterapia (conductual, cognitiva conductual e interpersonal) no demostraría más efectividad entre los tipos típico y atípico⁶⁶.

En el trabajo más notable en este tema, Ayuso efectúa un meta análisis sobre 102 estudios sobre el tratamiento de los cuadros depresivos. Concluye que la depresión psicótica responde mucho mejor a la mezcla de anti-psicóticos y antidepressivos heterocíclicos y particularmente a terapia electroconvulsiva (95%). La depresión melancólica responde mejor a antidepressivos heterocíclicos y en menor medida a psicoterapia. Finalmente, la depresión atípica responde más a IMAO clásicos y psicoterapia y en menor cuantía a ISRS⁶³.

Discusión

Al considerar las presentaciones clínicas como pivote para clasificar, inevitablemente se debe considerar el rol que juegan y su influencia sobre el patrón de síntomas las variables culturales, por ejemplo mayor somatización, en ciertos estratos sociales y países⁷¹.

Las clasificaciones basadas en la clínica en medicina tienen menor jerarquía que las fisiopatológicas o anatomopatológicas. La psiquiatría debe usar la primera a falta de una base de conceptos que le permitan alguna de las últimas. El método nosográfico de la medicina indica que las enfermedades son entidades morbosas discretas con límites claros entre unas y otras. En psiquiatría aun no podemos aplicar este procedimiento con seguridad. Las disputas en torno a la nosotaxia de la depresión han sido las vanguardias de cada postura teórica para toda la psiquiatría.

La nosología imperante en la psiquiatría actual, de predominio empírico, sólo ha alcanzado logros parciales. Su aplicación, con el modelo estadístico, ha sido exitosa en otros campos de la medicina, pero con la gran diferencia de que estas especialidades contaban con una fisiopatología y una anatomopatología que avalaba sus descubrimientos. Para hacer una comparación, si desde este modelo (empírico-estadístico-basado en consenso de expertos) se estudiara la endocar-

ditis bacteriana, producida por el *Streptococo Viridans*, podríamos considerarla como varias enfermedades distintas por sus disímiles presentaciones clínicas y evoluciones. La neumonía, por su parte, podría pensarse como una sola enfermedad por presentar una presentación clínica particular y responder habitualmente a la penicilina, a pesar de que sabemos que el cuadro es causado por múltiples agentes etiológicos. El edema cardiogénico y renal sólo se pudieron diferenciar al iniciar el uso de los digitálicos. Éste es el mejor punto de comparación con los cuadros depresivos ya que como los distintos edemas, comparten síntomas, pero responden a distintos fármacos porque obedecen a diversas etiologías.

Estamos lejos de encontrar síntomas patognomónicos en la depresión y las alteraciones electroencefalográficas, respuesta a antidepresivos, estabilizadores del ánimo o a terapia electroconvulsiva son datos que no han cooperado en su identificación.

Como sugiere Eysenck, las posibilidades de clasificar la depresión son: 1) unitaria y categorial; 2) unitaria y dimensional; 3) binaria y categorial y 4) binaria y dimensional. Las dos últimas tendrían más validez apoyados por estudios estadísticos (Eysenck, 1970). Hasta el momento los datos apoyan diversas hipótesis, pero no se ha logrado que las basen contundentemente o desmientan otras, lo que tendría más valor desde el punto de vista epistemológico.

Al parecer habría al menos tres cuadros distinguibles en la depresión: psicótico, melancólico y atípico. A pesar de los estudios que demuestran la validez del constructo de la depresión atípica, entre los que destaca el del Cantón de Zurich⁷², existe cuestionamiento sobre la idoneidad del concepto del DSM-IV.

En un estudio sobre depresión atípica se estudió la interdependencia y consistencia interna de la depresión atípica. La hipersomnia y el rechazo al rechazo demostraron una débil relación, así como el abatimiento con el aumento de peso. El resto de los síntomas no evidenciaron correlación significativa y la consistencia interna total fue débil. Los autores sugieren que este patrón depresivo es una condición residual y heterogénea, pudiendo ser de carácter dimensional o un cuadro de sintomatología depresiva en trastornos de

ansiedad en los que la sensibilidad al rechazo y el abatimiento serían más frecuentes⁷³. Se ha sugerido también que la hipersomnia y la hiperexia podrían ser síntomas únicos para la definición de depresión atípica, con una sensibilidad y especificidad suficientemente adecuadas para su diagnóstico⁷⁴.

Probablemente la depresión atípica es un grupo heterogéneo. La anormalidad del eje HHA sugiere un trastorno de estado, sin embargo la persistencia después de su recuperación clínica y hallazgos sobre una peculiar lateralidad cerebral insinúan un trastorno de rasgo. La hipersensibilidad al rechazo la relaciona a la disforia histeroide y a los trastornos de personalidad. Además esta hipersensibilidad al rechazo (rasgo) se superpone a síntomas ansiosos (estado) y es prácticamente imposible distinguirlos. Una proporción de la literatura considera que la depresión atípica es biológicamente indistinguible de los controles normales, sin embargo aun no se responde al porqué estos pacientes responden mucho mejor a los IMAO. La hipofunción del eje HPA es una explicación promisoriosa para este cuadro.

La melancolía también presenta dificultades en su diagnóstico y se considera que síntomas casi patognomónicos de ella no soportan el peso de los análisis. Su más fiel síntoma sería el compromiso psicomotor.

La gran comorbilidad de los cuadros depresivos con otros cuadros psíquicos hace posible que un sujeto pueda experimentar diferentes cuadros depresivos a lo largo de su vida. (en otras palabras: un paciente melancólico podría padecer depresión "reactiva" o "involucional" sin que dejara de sufrir el primer cuadro).

Una posibilidad es que los cuadros depresivos comprendan dos tipos categoriales jerárquicos (psicótico y melancólico) y una condición residual y heterogénea no melancólica⁶⁸. Se ha sugerido modelos estructurales y funcionales que relacionan perfiles sintomáticos y cierta fisiopatología en neuromediadores. (Figura 1).

La depresión psicótica y la melancólica comparten sintomatología semejante (compromiso motor y culpa desproporcionada por ejemplo) y un patrón de respuesta a antidepresivos y terapia electroconvulsiva similar, además de menor respuesta a placebo. Sin embargo, su

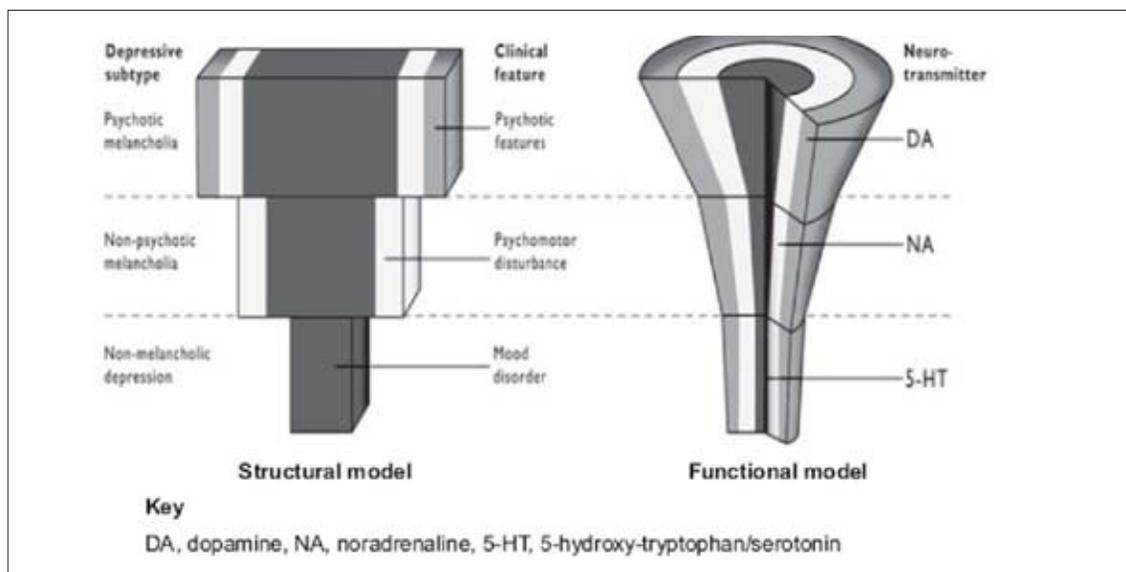


Figura 1. (extraído de Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005 Feb; 111(2): 94-105).

respuesta exclusiva a antidepresivos marca la diferencia: 25 a 33% en la primera y alrededor del 70% en la segunda.

Las limitaciones en este estudio incluyen: 1) la frecuente falta de especificidad en las agrupaciones (por ejemplo atípico v/s no atípico, melancólico v/s no-melancólico) que hace difícil cotejar datos; 2) las constantes mutaciones diagnósticas y las múltiples caracterizaciones de ellas (la depresión neurótica poseería una multitud de manifestaciones distintas que pueden ser contradictorias incluso, la depresión melancólica por ejemplo tiene al menos cuatro definiciones); 3) Los estudios centrados en marcadores biológicos habitualmente tienen muestras pequeñas que hacen difícil apreciar su impacto; 4) Un buen número de estudios tienen un diseño retrospectivo, lo que condiciona los hallazgos a nomenclaturas distintas y la capacidad mnésica de los entrevistados.

Conclusiones

La falta de hallazgos fisiopatológicos y la diversidad de las evoluciones pueden deberse a que la mayoría de las investigaciones ha obviado la heterogeneidad de los cuadros clínicos incluidos en las muestras.

Hay antecedentes que avalan la distinción entre al menos tres tipos de cuadros depre-

sivos: melancólicos, psicóticos y no-melancólicos. Hay dudas sobre la coherencia interna del perfil atípico.

No es posible concluir con los datos existentes si esta distinción fuera categorial o dimensional.

Consideramos fundamental contar con un modelo diagnóstico no unitario que permita investigación basada en la clínica para encontrar variables que identificaran más específicamente a cada síndrome depresivo, hallar una fisiopatología asociada y acredite tratamientos más precisos y efectivos para cada uno.

Referencias

- 1.- Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 1997; 45(1-2): 31-9
- 2.- Diccionario de la Lengua Española. Madrid, Real Academia Española, 2006
- 3.- Merriam-Webster's Collegiate Dictionary. New York, Merriam-Webster, 2005
- 4.- Goodwin F K, Jamison K R. Manic Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 1991
- 5.- Paykel E S, Depressive typologies and response to amitriptyline. *Br J Psychiatry* 1972; 120: 147-56
- 6.- Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1195-203
- 7.- Rosenberg R N. The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease, 3rd Edition. Rosenberg RN, Prusiner S, DiMauro S. *et al* (Eds)

- Ed. Butterworth Heinemann, 2004
- 8.- Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19 (suppl 2): 47-52
 - 9.- Heerlein A, Ortuño F. La escala de Newcastle para la clasificación de la depresión. Un estudio comparativo. *Anales de psiquiatría* (1989) 5 (2): 57-62
 - 10.- Kay D W, Garside R F, Beamish P, Roy J R. Endogenous and neurotic syndromes of depression: a factor analytic study of 104 cases. Clinical features. *Br J Psychiatry* 1969; 115 (521): 377-88
 - 11.- Joiner T E Jr, Walker R L, Pettit J W, Pérez M, Cukrowicz K C. Evidence-based assessment of depression in adults. *Psychol Assess* 2005; 17(3): 267-77
 - 12.- Mitchell P B, Parker G B, Gladstone G L, Wilhelm K, Austin M P. Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *J Affect Disord* 2003; 73(3): 245-52
 - 13.- Sullivan P F, Prescott C A, Kendler K S. The subtypes of major depression in a twin registry. *J Affect Disord* 2002; 68(2-3): 273-84
 - 14.- Kendler K S, Eaves L J, Walters E E, Neale M C, Heath A C, Kessler R C. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(5): 391-9
 - 15.- Joiner T E Jr, Walker R L, Pettit J W, Pérez M, Cukrowicz K C. Evidence-based assessment of depression in adults. *Psychol Assess* 2005; 17(3): 267-77
 - 16.- Coryell W. The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 31-6
 - 17.- Paykel E S, Klerman G L, Prusoff B. A. Personality and symptom pattern in depression. *Br J Psychiatry* 1976; 129, 327-34
 - 18.- Chopra K K, Bagby R M, Dickens S, Kennedy S H, Ravindran A, Levitan R D. A dimensional approach to personality in atypical depression. *Psychiatry Res* 2005; 134(2): 161-7
 - 19.- Sullivan P F, Kessler R C, Kendler K S. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(10): 1398-406
 - 20.- Posternak M. Biological markers of atypical depression. *Harv Rev Psychiatry* 2003; 11:1-7
 - 21.- Tedlow J, Smith M, Neault N, Polania L, Alpert J, Nierenberg A, *et al*, Melancholia and axis II comorbidity. *Compr Psychiatry* 2002; 43(5): 331-5
 - 22.- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Rossler W. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 72-84
 - 23.- Ravindran A V, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Stress, coping, uplifts, and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. *J Affect Disord* 2002; 71(1-3): 121-30
 - 24.- Farabaugh A H, Mischoulon D, Fava M, Green C, Guyker W, Alpert J. The potential relationship between levels of perceived stress and subtypes of major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(6): 465-70
 - 25.- Levitan R D, Parikh S V, Lesage A D, Hegadoren K M, Adams M, Kennedy S H, *et al*. Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(12): 1746-52
 - 26.- Sullivan P F, Kessler R C, Kendler K S. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 1998; 155(10): 1398-406
 - 27.- Saed S A, Bruce T J. Seasonal affective disorders. *Am Fam Physician* 1998; 57(6): 1340-6, 1351-2
 - 28.- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness: Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord* 1982 Jun; 4(2): 93-101
 - 29.- Wong M L, Kling M A, Munson P J, Listwak S, Licinio J, Prolo P, *et al*. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(1): 325-30
 - 30.- Carroll B J, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham N E, Wilson W H, Iranmanesh A, *et al*. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 90-103
 - 31.- TG Dinan. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 365-71
 - 32.- Antonijevic I. Depressive disorders- is it time to endorse different pathophysiologies? *sychoneuro-endocrinology* 2006; 31: 1-15
 - 33.- Anisman H, Ravindran A V, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and Dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 1999; 4(2): 109-111
 - 34.- Dorn L D, Burgess E S, Dubbert B, Simpson S E. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol* 1995; 43(4): 433-42
 - 35.- Levitan R D, Vaccarino F J, Brown G M, Kennedy S H. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(1): 47-51
 - 36.- Asnis G M, McGinn L K, Sanderson W C. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *Am J Psychiatry* 1995; 152(1): 31-6
 - 37.- Harrison W M, Cooper T B, Stewart J W, Quitkin F M, McGrath P J, Liebowitz M R, *et al*. The tyramine challenge test as a marker for melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(7): 681-5
 - 38.- Coryell W, Winokur G, Shea T, Maser J D, Endicott J, Akiskal H S. The long-term stability of depressive subtypes. *Am J Psychiatry* 1994; 151(2): 199-204
 - 39.- Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 2003; 17 Suppl 1: S119-24
 - 40.- Capuron L, Raison C L, Musselman D L, Lawson D H, Nemeroff C B, Miller A H. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7): 1342-5

- 41.- Schlatter J, Ortuño F, Cervera-Enguix S. Lymphocyte subsets and lymphokine production in patients with melancholic *versus* nonmelancholic depression. *Psychiatry Res* 2004 Oct 30; 128(3): 259-65
- 42.- Ravindran A V, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Psychosom Med* 1998; 60(3): 283-9
- 43.- Fountoulakis K N, Iacovides A, Grammaticos P, St Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004; 15:4-6
- 44.- Martinot M, Bragulat V, Artiges E, Dolle F, Hinnen F, Jouvent R, *et al.* Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2): 314-6
- 45.- Naismith S L, Hickie I B, Turner K, Little C L, Winter V, Ward P B, *et al.* Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(6): 866-77
- 46.- Steiger A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev* 2002; 6(2): 125-38
- 47.- Quitkin F M, Rabkin J G, Stewart J W, McGrath P J, Harrison W, Davies M, *et al.* Sleep of atypical depressives. *J Affect Disord* 1985; 8(1): 61-7
- 48.- Wager S, Robinson D, Goetz R, Nunes E, Gully R, Quitkin F. Cholinergic REM sleep induction in atypical depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27(4): 441-6
- 49.- Joiner T E Jr, Walker R L, Pettit J W, Pérez M, Cukrowicz K C. Evidence-based assessment of depression in adults. *Psychol Assess* 2005; 17(3): 267-77
- 50.- Posternak M A, Zimmerman M. Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Res* 2001; 104(2): 175-81
- 51.- Sobin C, Sackeim H A. Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 4-17
- 52.- Mulder R T, Joyce P R, Frampton C M, Luty S E, Sullivan P F. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 95-100
- 53.- Kessing L V. Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 85-9
- 54.- Tuma T A. Outcome of hospital-treated depression at 4,5 years. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 224-8
- 55.- Lee AS, Murray R M. The long term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 741-51
- 56.- Kiloh L G, Andrews G, Neilson M. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 752-7
- 57.- Matza L S, Revicki D A, Davidson J R, Stewart J W. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(8): 817-26
- 58.- Nierenberg A A, Pava J A, Clancy K, Rosenbaum J F, Fava M. Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episodes? *Biol Psychiatry* 1996; 40(8): 691-6
- 59.- Kessing L V. Endogenous, reactive and neurotic depression-diagnostic stability and long-term outcome. *Psychopathology* 2004; 37(3): 124-30
- 60.- Levitan R D, Lesage A, Parikh S V, Goering P, Kennedy S H. Reversed neurovegetative symptoms of depression: a community study of Ontario. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 934-40
- 61.- Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord* 2000; 59: 217-24
- 62.- Malhi G S, Parker G B, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell P B. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(4): 302-9
- 63.- Ayuso-Gutiérrez J L. Depressive subtypes and efficacy of antidepressive pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6 Suppl 2: 31-7
- 64.- Joice P R, Mulder R T, Luty S E, Mackenzie J M, Rae A M. A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 20-3
- 65.- Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3): 168-70
- 66.- Stewart J W, Garfinkel R, Nunes EV, Donovan S, Klein D F. Atypical features and treatment response in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Dec; 18(6): 429-34
- 67.- Henkel V, Mergl R, Allgaier A K, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006; 141(1): 89-101
- 68.- Malhi G S, Parker G B, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(2): 94-105
- 69.- Stewart J W, McGrath P J, Quitkin F M, Klein D F. Atypical depression: current status and relevance to Melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 58-71
- 70.- Birkenhager T K, Pluijms E M, Lucius S A. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disord* 2003; 74(2): 191-5
- 71.- Sartorius N. Cross-cultural research on depression. *Psychopathology* 1986; 19 (suppl 2): 6-11
- 72.- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord* 2002; 72(2): 125-38
- 73.- Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry* 2002; 159(9): 1470-9
- 74.- Benazzi F. Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(6): 288-93

Depresión refractaria y resistencia periférica a hormona tiroidea: el efecto de altas dosis de triyodotironina

Sergio Gloger K.⁽¹⁾, Carlos Fardella B.⁽²⁾, Rocío Artigas B.⁽²⁾, Marcela Jiménez M.⁽²⁾ y Carlos Ibáñez P.⁽¹⁾

Refractory depression and peripheral resistance to thyroid hormone: the effect of high doses of triiodothyronine

We describe a 39-year-old woman with a severe chronic mood disorder, refractory to antidepressive treatment, who showed a marked improvement after a self prescription of very high doses of liothyronine (T_3). A modified Refetoff protocol was carried out to study the rol of high doses of thyroid hormones on her clinical and biochemical responses. Depression severity and change was assessed by the HAM-D and MADRS rating scales. Sequencing of thyroid receptors $TR\alpha1$ and $TR\beta1$ was done and no abnormal findings were obtained. At the final stage of the study plasma T_3 and free T_3 were >800 ng/dl (80-180) and 1.409 pg/dl (230-420), respectively. No changes in the cardiovascular parameters, alkaline phosphatase isoenzymes or ferritine were observed. An improvement in mood was confirmed by a marked drop in the rating scales scores (HAM-D 24 to 8; MADRS 40 to 11). These results support the existence in this patient of a peripheral resistance to thyroid hormone (RTH) and the response of depressive symptoms to high dosis of T_3 . Screening for RTH in refractory chronic depression may provide access to alternative and more efficacious treatments for this psychiatric condition.

Key words: refractory depression, triiodothyronine, peripheral resistance to thyroid hormone.

Resumen

Describimos el caso de una mujer de 39 años portadora de un trastorno del ánimo crónico y refractario a tratamiento, que experimentó una marcada mejoría de sus síntomas depresivos luego de auto-prescribirse altas dosis de liotironina (T_3). Se le sometió a un protocolo de Refetoff modificado a fin de estudiar los efectos de altas dosis de hormona tiroidea en sus síntomas clínicos y en variables bioquímicas. La severidad y cambio en la intensidad de la depresión se evaluó mediante la aplicación de las escalas HAM-D y MADRS. Se secuenciaron los receptores de hormona tiroidea $TR\alpha1$ y $TR\beta1$, sin hallazgos anormales. Al final del estudio los niveles plasmáticos de T_3 y T_3 libre fueron >800 ng/dl (80-180) y 1.409 pg/dl (230-420), respectivamente. No hubo cambios en los parámetros cardiovasculares, fosfatasas alcalinas ni ferritina. Una marcada mejoría del ánimo fue confirmada por la disminución de los puntajes de las escalas aplicadas (HAM-D 24 a 8; MADRS 40 a 11). Estos resultados apoyan la existencia de una resistencia periférica a hormona tiroidea (RHT) en esta paciente y la respuesta de los síntomas anímicos a altas dosis de liotironina. La búsqueda de RHT en pacientes con depresión crónica refractaria podría dar acceso a tratamientos alternativos más eficaces para esta condición psiquiátrica.

Palabras claves: Depresión refractaria, triyodotironina, resistencia periférica a hormona tiroidea.

⁽¹⁾ Centro de Investigación Clínica PsicoMédica.

⁽²⁾ Facultad de Medicina, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

La enfermedad tiroidea puede cursar con síntomas similares a una enfermedad psiquiátrica o bien ambas condiciones pueden coexistir. Se ha descrito una frecuencia aumentada de enfermedad tiroidea en pacientes con trastornos del ánimo y trastornos por ansiedad, lo cual ha sido corroborado en población chilena^{1,2}. En el hipotiroidismo son frecuentes la astenia psicomotora, el letargo, la somnolencia y trastornos cognitivos como pérdida de memoria y de la capacidad de concentración, los que también son muy frecuentes de observar en la enfermedad depresiva³. Si nos remontamos a las descripciones clínicas iniciales de los “trastornos del ánimo” los síntomas somáticos forman parte del cuadro a caracterizar. Es difícil pasar por alto la similitud de estos síntomas con los observados en el hipotiroidismo; por ejemplo Falret a mediados del siglo XIX en su artículo sobre la “*folie circulaire*” se refiere a un paciente en los siguientes términos: “*Los procesos del pensamiento y sus movimientos son muy lentos, esto puede resultar excepcionalmente en un completo cese de toda la actividad intelectual ...La cara es pálida, decaída, sugiriendo melancolía más que ansiedad... El apetito está disminuido, la digestión es igualmente lenta y la defecación es laboriosa*”⁴. Desde la corriente fenomenológica autores contemporáneos han planteado la distinción de “tres grupos o complejos sintomáticos fundamentales”, que en mayor o menor medida deben encontrarse en todo síndrome depresivo auténtico: el cambio de la experiencia de la corporalidad que comprende síntomas como el decaimiento, la falta de ánimo y de fuerzas, el segundo se agrupa en torno a un cambio en la ritmicidad biológica (anorexia, constipación, bradicardia y otros) y un tercer grupo en torno al complejo de inhibición-agitación (dificultad en concentrarse y pensar, estupor, agitación, etc.)⁵; como se aprecia, todos ellos relacionados directamente con la corporalidad.

A su vez, síntomas psíquicos habituales en la depresión están presentes incluso en la primera comunicación de Gull sobre “hipotiroidismo”, época en la que aún no se relacionaba esta enfermedad con la glándula tiroidea, sino que al igual que la enfermedad de Graves, era considerada hasta fines del siglo XIX como un “padecimiento del sistema nervioso” “*La Sr. B, tras el término de su pe-*

riodo catamenial, devino imperceptiblemente más y más lánguida; la mente previamente activa e inquisitiva, asumió una indiferencia dócil y pasiva, que se corresponde con su languidez corporal”⁶.

En las últimas décadas las hormonas tiroideas han sido relacionadas con los trastornos del ánimo debido a los efectos terapéuticos observados en algunos pacientes depresivos, así como por los efectos negativos al discontinuar su uso. Aún no están claros los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas modifican los síntomas depresivos. Se han postulado tres hipótesis principales de esta acción en el sistema nervioso central (SNC), basados en estudios de la expresión del receptor de hormonas tiroideas en humanos y en estudios experimentales en animales. Los receptores de triyodotironina (T_3) serían muy abundantes en la amígdala y en el hipocampo, regulando “hacia arriba” la expresión de mielina, neurotrofinas y sus receptores, factores de transcripción y reguladores de clivaje y proteínas, todos los cuales están involucrados en los mecanismos de señalización intraneuronales⁷⁻¹¹. Por otro lado las hormonas tiroideas modularían la expresión de los receptores α y β adrenérgicos postsinápticos de la corteza cerebral y cerebelo, jugando un papel relevante en la regulación del ánimo y la conducta¹². Un nuevo mecanismo de acción recientemente señalado estaría relacionado con la regulación de las concentraciones intracelulares de serotonina. Estudios en animales han demostrado que tanto la administración crónica como aguda de T_3 induce un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica, reduciendo la sensibilidad de los autoreceptores 5-HT_{1A} y elevando la sensibilidad del receptor 5-HT₂. Existe una posible correlación en humanos entre los niveles plasmáticos de serotonina y las concentraciones de T_3 circulante. Siguiendo con esta idea, también se ha visto que la serotonina cerebral está disminuida en el hipotiroidismo y aumentada en el hipertiroidismo. Más aún, esta baja en los niveles intracelulares de serotonina causa un aumento de la concentración de hormona liberadora de TSH (TRH), completando un circuito de retroalimentación entre la tiroidea y el SNC¹²⁻¹⁵.

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un síndrome de presentación clínica variable, caracterizado por una respuesta dis-

minuida a la hormona tiroidea en sus tejidos blanco, a pesar de los altos niveles de hormonas circulantes encontrados en los pacientes afectados. A la fecha se han descrito algo más de 1.000 casos que parecen corresponder a RHT. Se han identificado tres subtipos: generalizado, presente en la mayoría de los casos, quienes presentan niveles altos de T_3 y de tiroxina (T_4) y un aumento de la hormona estimulante del tiroides (TSH), que responde a la TRH hipotalámica. Los pacientes con RHT hipofisiaria presentan una TSH no suprimida que responde a TRH, a pesar de los elevados niveles séricos de hormonas tiroideas. Los pacientes con resistencia periférica presentan niveles normales de TSH y de hormonas tiroideas a pesar de lo cual son hipometabólicos y manifiestan signos de hipotiroidismo^{16,17})

Los efectos biológicos de las hormonas tiroideas están mediados por efectos genómicos y no genómicos. Los primeros ocurren en el núcleo¹⁸ y los otros en los receptores de membrana^{19,20}. La RHT es heredada como una enfermedad autosómica dominante y la mayoría de los casos reportados han sido relacionados con la mutación del gen $TR\beta$ ²¹. Hoy en día es sabido que tanto la RHT generalizada como la RHT hipofisiaria son causadas por la misma mutación, lo que sugiere que el diagnóstico se establecería por criterios clínicos más que genéticos. La mayoría de las mutaciones están localizadas en los dominios de unión a la hormona y de bisagra, lo que sugiere que las mutaciones en estas regiones podrían explicar la menor respuesta de los receptores tiroideos a los niveles circulantes de hormonas tiroideas. El gen $TR\alpha$ humano está ubicado en el cromosoma 3p24.3 y codifica para las variantes N-terminal b1 y b2. La región que contiene exones comunes 5-10 ha sido caracterizada en detalle¹⁸. Exones específicos codificadores de dominios $TR\beta 1$ y $\beta 2$ N-terminal han sido identificados¹⁸ y el gen $TR\alpha$ también ha sido implicado en el origen de la RHT, especialmente en los órganos en que $TR\alpha 1$ es dominante como corazón, hueso y el cerebro, en donde la acción de hormona tiroidea está mediada por $TR\alpha 1$, sugiriendo la posibilidad que la RHT de las enfermedades psiquiátricas pudiesen involucrar a este gen²². El gen $TR\alpha$ humano está ubicado en el cromosoma 17 q11.2 y contiene 10 exones que ocupan 27 Kb de ADN.

En relación a los sistemas de clasificación de las enfermedades psiquiátricas en uso se ha planteado que habría que revisar el diagnóstico de los trastornos del ánimo incorporados en las clasificaciones internacionales (DSM y CIE), ya que dentro de esta categoría existen subgrupos de pacientes que debieran ser identificables y distinguibles del resto. Basados en la evidencia acumulada de cómo los tratamientos eran efectivos para algunos pacientes pero no para todos por igual, ya desde fines de los años 60 se ha considerado poco adecuado tratar a los pacientes depresivos como si estos padecieran de una sola y única enfermedad²³⁻²⁶. Una revisión de 33 estudios que evaluaban el tratamiento farmacológico en pacientes deprimidos no pudo encontrar una formulación diagnóstica con fuerza pronóstica suficiente²⁷). Además, la pobre validez de las clasificaciones actuales quedó claramente en evidencia por los diagnósticos sorprendentemente distintos formulados por psiquiatras estadounidenses e ingleses entrevistando a un mismo pacientes^{28,29}. La experiencia clínica cotidiana avala la frágil validez de nuestros actuales sistemas de clasificación, lo que se expresa en la dificultad de establecer límites precisos entre entidades nosológicas independientes, numerosos diagnósticos para un mismo paciente y una alta variabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo.

Reportamos el estudio en profundidad de una paciente portadora de un trastorno del ánimo de evolución crónica y refractaria a tratamiento, que mejoró tras el uso de dosis suprafisiológicas de L-T3 y en la cual se estableció la presencia de una RHT periférica. A fin de confirmar la presencia de una RHT y la mejoría clínica de los síntomas anímicos, se le sometió a un protocolo de estudio con dosis crecientes de L-T3, evaluando parámetros bioquímicos y psiquiátricos. También se buscó la presencia de mutaciones en genes $TR\beta$ y $TR\alpha$ para identificar las bases moleculares de la RHT clínica observada. Además, se estudió la presencia de autoanticuerpos anti-T3 en el suero de la paciente y de sus parientes cercanos.

Sujetos y Métodos

Caso clínico

Nuestra paciente es una mujer soltera de 39 años (68 Kg. de peso, 1.63 cm. de altura,

índice de masa corporal IMC 25,6 Kg/m²), proveniente de una familia estable de cuatro miembros, padres de origen europeo y dos hijas mujeres, quien presentó episodios depresivos a repetición desde los 8 años de edad. Los síntomas depresivos en el período de vida adulta fueron los característicos para criterios de depresión mayor recurrente, excepto una clara modulación por eventos ambientales. Entre sus antecedentes destacan tres intentos de suicidio, 14 sesiones de terapia electroconvulsivante y numerosos esquemas de tratamiento con fármacos antidepressivos, generalmente bien tolerados, con respuestas pobres o parciales a distintos tratamientos únicos o combinados. A lo largo de los años recibió las siguientes clases de fármacos: antidepressivos (amitriptilina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y bupropion); benzodiazepinas (clonazepan, clordiazepoxido y diazepam), antipsicóticos (tioridazina, risperidona y ziprazidona) y estabilizadores del ánimo (carbonato de litio y carbamazepina). Durante los últimos 10 años estuvo en control médico con tratamiento farmacológico sostenido a cargo de un mismo psiquiatra (SG) y psicoterapia continua. La paciente presentó buena adherencia a las citas, psicofármacos y dosis prescritas, las cuales habitualmente se situaron en los límites superiores de los rangos aceptados. En consideración a la pobre respuesta se utilizaron estrategias de potenciación con litio, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos. Las dosis y la duración de cada uno de estos esquemas de tratamiento fueron consistentes con las convenciones clínicas. Sin embargo, su ánimo nunca alcanzó la eutimia, lo cual estuvo asociado a un importante y continuo -menoscabo en la mayoría de las áreas de su funcionamiento social y laboral, incluyendo la interrupción de sus estudios universitarios, incapacidad de perseverar en un trabajo por más de algunas semanas y de mantener una relación de pareja estable.

La paciente presentaba asimismo sentimientos de vacío interior, un estilo vincular inestable, utilización frecuente de mecanismos psicológicos de idealización y desvalorización, rasgos de identidad difusos, reactividad aumentada ante situaciones de conflicto o frustración, búsqueda de atención y expectativas poco realistas en el nivel de intimidad de sus

relaciones interpersonales, expresión dramatizada de emociones y alta frecuencia de síntomas psicósomáticos; este funcionamiento es compatible con la presencia de un trastorno de la personalidad del cluster B, con un predominio de rasgos de las vertientes histriónica y limítrofe. Lo anterior y la falta de respuesta a tratamiento de sus síntomas anímicos, con frecuencia hicieron dudar si debía atribuirse el ánimo depresivo a un trastorno del ánimo independiente, o bien debía ser atribuido exclusivamente a la labilidad anímica propia de un trastorno de la personalidad. Considerando el inicio temprano de los síntomas y la pobre respuesta a tratamiento, el otro diagnóstico diferencial planteado fue la posibilidad que la alteración del ánimo correspondiera a un trastorno bipolar; sin embargo, a lo largo de la década de tratamiento en que se siguió en forma continua a la paciente no presentó fases hipomaniacas, maníacas ni mixtas, ni hubo activación excesiva ante la exposición a dosis altas de medicación antidepressiva.

En 1997 (31 años) su evaluación médica evidenció un conjunto de síntomas (fatiga, somnolencia, constipación, enlentecimiento psicomotor, astenia acentuada) y signos físicos (piel seca, aumento de peso, cejas ralas, manos frías, pelo seco) compatibles con hipotiroidismo primario (TSH= 10,5 µUI/ml y T₄ libre T₄= 0,8 ng/dl). El anticuerpo anti-TPO fue negativo y la ultrasonografía mostró una glándula tiroides pequeña. Los síntomas clínicos disminuyeron parcialmente tras administrar durante 3 meses dosis de 100 µg/ día de L-tiroxina (L-T₄), pero el trastorno depresivo persistía a pesar de la normalización de la TSH (TSH=1,5 µUI/ml), por lo que se recomendó el uso de terapia combinada: 100 µg/ día de T₄ + 25 µg/ día de liotironina (L-T₃). La paciente notó una mejoría de los síntomas previamente mencionados y también en su estado de ánimo, por lo que decidió por iniciativa propia aumentar progresivamente las dosis de L-T₃ hasta un total de 225 µg/día (casi 10 veces la dosis prescrita inicialmente). Según su testimonio posterior, no presentó molestias y buscaba optimizar la evidente mejoría que fue experimentando. Los análisis bioquímicos mostraron una elevación de T₃ (> 800 ng/dl) y una supresión de TSH (< 0,01 µUI/ml). Cabe hacer notar que el carbonato de litio, entre otros psicofármacos, puede afectar la función

tiroidea¹³ y el hipotiroidismo es uno de los efectos adversos asociados a su uso, probablemente debido a que impide la liberación de la hormona tiroidea, la organificación del yodo y gatilla tiroiditis autoinmune^{13,30}. Sin embargo, el perfil clínico y bioquímico de nuestra paciente parece compatible con RHT, lo que no ha sido descrito como un efecto secundario a fármacos psiquiátricos¹³. Se evaluó también la función tiroidea de los familiares directos de la paciente. Los valores encontrados en el padre fueron compatibles con un hipotiroidismo subclínico (TSH: 7,59 μ UI/ml, F-T3: 380 pg/dl, F-T4: 1,41 ng/dl) y su madre y hermana presentaron valores tiroideos normales (TSH: 0,65 μ UI/ml, F-T3: 360 pg/dl, F-T4: 1,38 ng/dl, y TSH: 1,85 μ UI/ml, F-T3: 420 pg/dl, F-T4: 1,47 ng/dl, respectivamente). El padre estaba en tratamiento por depresión, pero no pudo evaluarse con el protocolo de Refetoff por ser portador de una cardiopatía coronaria.

El propósito y diseño de nuestro estudio fueron explicados a la paciente tras lo cual revisó y firmó un consentimiento informado de acuerdo a las guías de la declaración de Helsinki. Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación ético-científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

Protocolo modificado de Refetoff y mediciones bioquímicas

Con el objeto de certificar la RTH, la paciente fue hospitalizada por 11 días en el Hospital Clínico de la PUC para la realización de un protocolo modificado de Refetoff, consistente en la administración L-T₃ en dosis aumentadas progresivamente cada 3 días, desde 75 hasta 225 μ g/día. Durante el procedimiento se mantuvieron los 100 μ g/d de T₄, como también los psicofármacos según el esquema de tratamiento que recibía (escitalopram 30 mg/día, clonazepam 4 mg/día y ziprazidona 120 mg/día). Sus signos vitales se evaluaron cada 4 hrs y los niveles hormonales cada 3 días. Secundariamente, se realizaron estudios moleculares, que incluyeron amplificación del ADN y análisis de secuenciación de TR α y TR β y detección de autoanticuerpos anti-T3. Una descripción más detallada de estos procedimientos y resultados puede encontrarse en una publicación independiente³¹.

Evaluación de síntomas anímicos

Se aplicaron dos escalas de evaluación de síntomas depresivos, el HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) y el MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). El HAM-D de 17 items es un instrumento diseñado para medir la severidad de la enfermedad en adultos ya diagnosticados con un episodio depresivo mayor; un puntaje > 20 se considera como depresión severa³². El MADRS es una escala de 10 items que evalúa la intensidad de los síntomas cardinales de un trastorno depresivo, tales como tristeza, tensión, apetito e ideación suicida. Este instrumento es utilizado comúnmente para detectar cambios en los ensayos clínicos con antidepresivos y se considera un puntaje > 16 como una severidad clínicamente significativa³³.

Resultados

Efectos de la administración de hormona tiroidea exógena en tejidos periféricos

Los efectos de dosis suprafisiológicas de L-T₃ fueron estudiados monitorizando los niveles de hormonas tiroideas, funciones metabólicas y cardíacas, por un período de 40 días en una paciente crónicamente deprimida, según el protocolo de Refetoff modificado (100 μ g/día T₄ + 225 μ g/día de T₃). Al día 11, la paciente regresó a su hogar, con la indicación de mantener estas dosis y fue evaluada 4 semanas después. Los niveles de TSH se mantuvieron suprimidos durante todo el estudio y los niveles de T₄ y T₄ libre tuvieron cambios pequeños. A pesar de los altos niveles de T₃ y T₃ libre alcanzados al final del protocolo de Refetoff modificado, la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca no mostraron cambios significativos. Para evaluar la acción tiroidea en tejidos periféricos, analizamos el cambio en el tiempo de los niveles de fosfatasas alcalinas, isoenzimas óseas y hepáticas y creatinquinasa, todas las cuales se mantuvieron dentro de rangos normales. También analizamos el cambio en el tiempo de las proteínas totales y la albúmina, las que mostraron cambios mínimos, manteniéndose bajas o cercanas a los límites inferiores del rango normal (Tabla 1). Sólo los niveles plasmáticos

de ferritina se mantuvieron bajo el rango normal mostrando un leve aumento tras la administración de 150 µg de T₃, la que no se mantuvo al incrementar la dosis (Tabla 1).

Después de recibir durante 4 semanas dosis de 100 µg/día de T₄ + 225 µg/día de T₃ observamos que los parámetros bioquímicos se encontraban aún dentro de rangos normales, aunque la fracción ósea de la fosfatasa alcalina sufrió un pequeño aumento y los niveles de colesterol disminuyeron después de la cuarta semana de tratamiento (Tabla 1). El monitoreo ambulatorio de presión durante 24 hrs mostró que tanto la PAM como la frecuencia cardíaca se mantuvieron dentro de rangos normales. El peso corporal no se modificó.

Efectos de dosis suprafisiológicas de L-T₃ sobre aspectos psicopatológicos

Al inicio del protocolo de Refetoff modificado nuestra paciente presentaba un trastorno del ánimo de intensidad severa confirmado por un puntaje de 24 en el HAM-D. En contraste, al final del protocolo, cuando las concentraciones de T₃ eran >800 ng/dl y T₃ libre de 1.409 pg/dl, el puntaje del HAM-D cayó a 8 puntos, paralelamente a una evidente mejoría clínica de su ánimo. Además, la reducción en el puntaje MADRS de 40 a 11 puntos confirma que respondió satisfactoriamente a la administración de T₃. También observamos una mejoría significativa de sus síntomas físicos y clínicos de hipotiroidismo. No conta-

Tabla 1. Protocolo de Refetoff modificado: niveles hormonales, parámetros clínicos, bioquímicos y respuesta anímica

Liotironina Día	Basal	75µg 1 a 3	150µg 4 a 6	225µg 7 a 10	225µg 40	Rangos de referencia
Escalas de síntomas depresivos						
HAM-D	24	-	-	8	-	< 20
MADRS	40	-	-	11	-	< 16
Parámetros clínicos						
PAM (mmHg)	97	88	91	93	94	(75-108)
Frecuencia cardíaca	82	84	104	88	70	(60-100)
Hormonas tiroideas						
T3 (ng/dl)	83	338	766	>800	>800	[80-180]
T3 libre (pg/dl)	164	519	901	1.409	1.028	[230-420]
T4 (Ig/dl)	6,7	5,9	6,5	5,7	7,4	[4,3-12,5]
T4 libre (ng/dl)	0,7	0,7	1,1	1,0	0,9	[0,9-1,8]
TSH (µUI/ml)	0,03	0,01	0,0	< 0,01	<0,01	[0,4-4,2]
Perfil bioquímico						
Colesterol (mg/dl)	203	256	250	204	115	< 200
Creatinquinasa (U/l)	Ne	Ne	Ne	31	29	[24-195]
Fosfatasas alcalinas (U/l)	76	88	113	112	90	[30-100]
Fracción ósea (U/l)	35	37	39,5	44,8	48,6	[15-62,4]
Fracción hepática (U/l)	39	43,1	68,9	61,6	37,8	[12,3-66]
Calcio sérico (mg/dl)	8,9	9,5	9,9	9,5	9,0	[8,5-10,5]
Fosforo sérico (mg/dl)	3,7	4,1	4,6	4,8	3,9	[2,6-4,5]
Proteínas totales (g/dl)	5,7	6,3	6,2	6,0	5,5	[6,0-8,0]
Albumina (g/dl)	3,4	3,9	3,8	3,9	3,6	[3,5-5,0]
Ferritina (ng/ml)	6,5	6,1	9,3	7,6	6,7	[12,8-215]

PAM: Presión Arterial Media, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Las concentraciones plasmáticas de estos valores fueron medidas un día antes del inicio del protocolo y al 4º, 7º y 10º día del protocolo modificado de Refetoff. Además se reevaluó a las 4 semanas con tratamiento 100 µg/día T₄ + 225 µg/día T₃. Ne = No evaluado.

mos con escalas seriadas de evaluación durante el periodo del seguimiento tardío debido a que la paciente revocó su consentimiento y continuó su tratamiento con otro profesional. Se obtuvo información clínica a la fecha de esta publicación, que consigna que en los años sucesivos se mantuvo el tratamiento con dosis altas de T_3 y con los mismos fármacos antidepressivos, siendo muy infrecuentes nuevos episodios de depresión (no más de 1-2 por año) y de menor duración y severidad. Más aún, su nivel de funcionamiento social y laboral mejoró ostensiblemente, permitiéndole mantener una relación de pareja por un tiempo mayor a cualquier otro período anterior, a la vez que se encontraba trabajando en un mismo lugar durante varios meses. Sin embargo, habían persistido aquellos síntomas emocionales y conductuales considerados más específicos y propios de un trastorno de la personalidad.

Análisis moleculares de los genes $TR\beta$ y $TR\alpha$

La amplificación por PCR y la secuenciación de regiones *hot-spot* del gen $TR\beta$ se realizó aislando ADN humano de linfocitos de la paciente. En el caso índice no encontramos ninguna alteración (mutación) en los dominios del ADN (exones 5-6) ni en los de unión al ligando (exones 7-10), aunque los análisis genéticos revelaron la existencia de las siguientes variantes nuevas: 1) secuencias intrónicas (IVS)5–26 A/T Heterocigotos (Het); (2) exon 7 C/T Het (Phe245Phe); (3) IVS9–63 T/A Het. Más aún no se encontraron mutaciones en el ADN (exones 5-7) ni en el dominio de unión al ligando (exones 8-10) del gen $TR\alpha$ en nuestra paciente.

Tamizaje de autoanticuerpos anti- T_3

Considerando que la presencia de autoanticuerpos a T_3 puede impedir su unión al receptor y por ende se pueden sobreestimar las concentraciones séricas reales de T_3 , fuimos en busca de la presencia de autoanticuerpos anti- T_3 en todas las muestras del paciente, de los miembros de su familia, en muestras de suero de sujetos sanos y en dos sujetos hipertiroideos con concentraciones de T_3 similares a las del caso índice. Ninguno de

los sueros analizados demostró la presencia de auto anticuerpos anti- T_3 .

Discusión

Este estudio reporta el caso de una paciente portadora de una depresión crónica refractaria, en la cual se documenta una resistencia periférica a hormonas tiroideas y que responde con marcada mejoría de los síntomas físicos y anímicos al utilizar dosis suprafisiológicas de T_3 con niveles de TSH suprimidos en ausencia de síntomas hipertiroideos. Los parámetros cardiovasculares se mantuvieron siempre dentro de rangos normales, aún cuando observamos que la frecuencia cardíaca disminuyó al término del protocolo de Refetoff modificado. Más aún, no se observaron diferencias significativas en los marcadores de remodelación ósea ni en los de metabolismo proteico (fosfatasas alcalinas y su fracción ósea, creatinquinasa, albúmina, calcio sérico y fósforo (Tabla 1).

Sólo algunas casos de RHT periférica han sido reportados^{17,34,35}, pero a la fecha ninguno se ha relacionado con trastornos del ánimo. En uno de estos reportes, los autores realizaron un protocolo de estudio utilizando dosis progresivas de T_3 (50-500 $\mu\text{g}/\text{día}$) en una mujer de 33 años con el antecedente de una tiroidectomía parcial, la que logró el eutiroidismo clínico con las dosis máximas. Los análisis del ADN y del dominio de unión a ligando del gen $TR\beta$ no mostraron diferencias en las secuencias comparadas con un gen $TR\beta$ nativo³⁴. Es sabido que estos dominios son *hot-spots* mutacionales del gen $TR\beta$, pero en nuestro paciente no conseguimos encontrar ninguna mutación que alterara la actividad de $TR\beta 1$ directamente. Sin embargo, sabemos que el 15% de los reportes de RTH no evidenciaron mutaciones de $TR\beta$, lo que sugiere que otros factores serían responsables del fenotipo RTH¹⁷. Como nuestra paciente no tuvo cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca a pesar de las concentraciones de T_3 alcanzadas, analizamos la secuencia del gen $TR\alpha$, que se expresa en el corazón y predomina en las células endoteliales²⁰. Por otra parte, se ha acumulado una creciente evidencia que indica una relación entre los trastornos del ánimo y la acción de T_3 mediada por $TR\alpha$ en modelos animales³⁶. Estudios de ratones

knock-out para TR α han evidenciado daños estructurales y funcionales del hipocampo, lo que abre la posibilidad de relacionar alteraciones del gen TR α y síndromes psiquiátricos en humanos²². Sin embargo, no pudimos demostrar mutaciones del gen TR α en esta paciente. Las únicas regiones que aún no han sido secuenciadas son aquellas que incluyen a los exones 2, 3 y 4 en TR β y los exones 3 y 4 del gen TR β , aunque estas regiones no se relacionan con el ADN ni con el dominio de unión al ligando¹⁸. Sin embargo, no hemos evaluado la posibilidad de un clivaje anormal secundario a las sustituciones descritas en la secuencia de los intrones.

La ausencia de mutaciones en las regiones codificadoras de ambos genes sugiere que polimorfismos en otras regiones de isoformas de TR, mutaciones en cofactores (NCoA-1, NCoA-2, NCoA-3) o desregulaciones de su expresión³⁷ podrían estar involucrados en el fenotipo de RHT periférica. La mayoría de las isoformas del receptor de hormonas tiroideas se asocian a un coactivador proteico, formando un complejo que media la activación transcripcional. En 1999, ratones knockout con falta del coactivador SRC-1, evidenciaron una RHT leve. Sin embargo, esta alteración o cualquier otro defecto postreceptor no han sido nunca descritos en pacientes con RHT³⁸.

Los autoanticuerpos Anti-T₃ fueron testeados debido a que interfieren en las mediciones convencionales de T₃, produciendo una sobreestimación de los valores de T₃³⁹. Existe evidencia que sugiere la presencia de un trastorno autoinmune subyacente en algunos casos de depresión unipolar, con el posible involucramiento de la glándula tiroides⁴⁰. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos autoanticuerpos anti-T₃ en el caso índice.

El efecto de T₃ observado en esta paciente puede ser analizado tomando en cuenta la respuesta de otros pacientes con depresiones refractarias quienes mejoran su ánimo tras la administración de macrodosis de hormonas tiroideas, lo que se conoce como terapia de potenciación⁴¹. En un subgrupo de estos pacientes, la mejoría del ánimo sólo se alcanza con dosis suprafisiológicas y con efectos periféricos menores o casi inexistentes, lo que sugiere la existencia de RHT⁴². Existen varios reportes que documentan la efectividad de dosis suprafisiológicas bien toleradas cuando están

incluidas en un tratamiento antidepresivo o con estabilizadores del ánimo; es interesante focalizar nuestra atención en los leves o casi inexistentes efectos adversos observados en estos pacientes en comparación con los efectos observados en pacientes que cursan con un hipertiroidismo. Existen pocos reportes sobre riesgo cardiovascular en estos pacientes y no hay evidencias de hipertiroidismo aún con el uso prolongado de hormonas tiroideas⁴³. Más aún, no se ha encontrado pérdida de masa ósea e incluso existen algunos estudios que demuestran un aumento en la densidad mineral ósea⁴⁴. La razón de estas respuestas no esperadas aún no está clara, pero es posible que algunos de estos pacientes tengan asociada una RHT parcial, y podrían revertir sus síntomas con el uso de macrodosis de hormonas tiroideas. Lo anterior plantea la posible existencia de subgrupos de pacientes depresivos, particularmente aquellos resistentes a tratamiento, quienes podrían presentar una RHT. Este hallazgo contribuye a cuestionar, en la línea de autores como Fink y Taylor⁴⁵, lo sobreabarcativo del concepto de Trastorno Depresivo Mayor, ya que dentro de esta categoría estarían siendo incluidas entidades tanto etiológica como psicopatológicamente distintas, especialmente cuando consideramos pacientes resistentes a tratamiento. Asimismo, la identificación y tratamiento exitoso de subtipos de cuadros anímicos, puede permitir distinguir mejor aquellos síntomas y conductas atribuibles primariamente a un trastorno de la personalidad, lo cual representa una importante ayuda al manejo clínico, debido a la frecuente asociación de estas dos condiciones.

En resumen, reportamos el caso de una paciente con depresión refractaria y RHT periférica, manifestada primariamente como un hipotiroidismo, cuyos síntomas anímicos regresaron con dosis muy altas de T₃. Este es uno de los primeros reportes en que se asocia la resistencia periférica a hormonas tiroideas con un trastorno depresivo, haciendo énfasis en la importancia de los exámenes de tamizaje y de una evaluación tiroidea en pacientes similares. Diagnosticar una resistencia periférica a hormonas tiroideas es difícil, debido a que los niveles de hormonas tiroideas y de TSH suelen ser normales, por lo que es sugerente pensar que un número indeterminado de pa-

cientes depresivos portadores de resistencia periférica se mantienen sin diagnóstico. Más aún, nuestro estudio puede contribuir a explicar en al menos en parte de los casos, la razón de la exitosa y ampliamente reportada potenciación con hormonas tiroideas en pacientes deprimidos eutiroideos.

Referencias

- 1.- Fardella C, Poggi H, Gloger S, Rojas A, Velásquez C G, Barroileth S, *et al.* Rev Méd Chile 2001; 129: 155-60
- 2.- Fardella C, Gloger S, Figueroa R, Santis R, Gajardo C, Salgado C, *et al.* J Endocrinol Invest 2000; 23:102-6
- 3.- Gloger S, Fardella C, Gajardo C, Figueroa R, Salgado C, Santis R, *et al.* Rev Méd Chile 2001; 129: 187-90
- 4.- Falret J P. Memoire sur la folie circulaire. Bulletin de l'Academic Nationale de Medicine 1854; 19: 382-415
- 5.- Dörr Zegers O. Psiquiatría Antropológica. (2ª edición). Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 1997
- 6.- Gull W W. On a cretinoid state supervening in adult life in women. On a cretinoid state supervening in adult life in women. Trans Clin Soc Lond, 1874; 7: 180-5
- 7.- Kilby M D, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA. Clin Endocrinol 2000; 53: 469-77
- 8.- Howdeshell K L. Environ Health Perspect 2002; 110: 337-48
- 9.- Yen P M. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 327-33
- 10.- Farsetti A, Mitsuhashi T, Desvergne B, Robbins J, Nikodem V M. J Biol Chem 1991; 266: 23226-32
- 11.- Wilcoxon J S, Nadolski G J, Samarut J, Chassande O, Redei E E. Behav Brain Res 2007; 177: 109-16
- 12.- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry 2002; 7(2): 140-56
- 13.- Quiroz D, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. Trastornos del ánimo, psicofármacos y tiroides. Rev Méd Chile 2004; 132: 1413-24
- 14.- Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. Eur J Endocrinol 1998; 138: 1-9
- 15.- Fountoulakis K N, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, *et al.* Peripheral thyroid dysfunction in depression. World J Biol Psychiatry 2006; 7: 131-7
- 16.- Refetoff S, Weiss R E, Usala S J. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 1993; 14: 348-398
- 17.- Refetoff S. The thyroid hormone and its diseases. Disponible en <http://www.thyroidmanager.org>. Verificado el 20 de Octubre de 2007.
- 18.- Zhang J, Lazar M A. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol 2000; 62: 439-66
- 19.- Davis P J, Davis F B, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. Trends Endocrinol Metab 2005; 16 : 429-35
- 20.- Hiroi Y, Kim H H, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, *et al.* Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(38): 14104-9
- 21.- Weiss R E, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primus non nocere. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 401-4
- 22.- Guadaño-Ferraz A, Benavides-Piccione R, Venero C, Lancha C, Vennström B, Sandi C, *et al.* Lack of thyroid hormone receptor alpha1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits. Mol Psychiatry 2003; 8(1): 30-3
- 23.- Klein D F, Fink M. Psychiatric reaction patterns to imipramine. Am J Psychiatry 1962; 119: 432-8
- 24.- Klein D F, Fink M. Behavioural reaction patterns to phenothiazines Arch Gen Psychiatry 1962; 7: 449-59
- 25.- Fink M, Klein D F, Kramer J. Clinical efficacy of chlorpromazine-procyclidine combination, imipramine and placebo in depressive disorders. Psychopharmacologia 1965; 7: 27-36
- 26.- Klein D F. Delineation of two drug responsive anxiety syndromes Psychopharmacologia 1964; 5: 397-408
- 27.- Nelson J C, Charney D S. Delusional and nondelusional unipolar depression: Further evidence for distinct subtypes. Am J Psychiatry 1981; 138(1): 1-13
- 28.- Sandifer M G, Hordern A, Timbury G C, Green L M. Similarities and differences in patient evaluation by U.S. and U.K. psychiatrists. Am J Psychiatry 1969; 126(2): 206-12
- 29.- Spitzer R L, Fleiss J L. A re-analysis of the reliability of psychiatric diagnosis. Br J Psychiatry 1974; 125: 341-7
- 30.- Freeman M P, Freeman S A. Lithium: clinical considerations in internal medicine. Am J Med 2006; 119: 478-81
- 31.- Fardella C E, Artigas R A, Gloger S, Jiménez M, Carvajal C A, Krall P M, *et al.* Refractory depression in a patient with peripheral resistance to thyroid hormone (RTH) and the effect of triiodothyronine treatment. Endocrine 2007; 31: 279-88
- 32.- Hamilton M A. A rating scale for depresión. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62
- 33.- Montgomery S A, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-9
- 34.- Kaplan M M, Swartz S L, Larsen P R. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. Am J Med 1981; 70: 1115-1121
- 35.- Tjørve E, Tjørve M C, Olsen J O, Senum, R, Oftebro H. On commonness and rarity of thyroid hormone resistance: a discussion based on mechanisms of reduced sensitivity in peripheral tissues. Med Hypotheses 2007; 69(4): 913-921
- 36.- Venero C, Guadaño-Ferraz A, Herrero AI, Nordström K, Manzano J, de Escobar G M, *et al.* Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T3 treatment. Genes Dev 2005; 19(18): 2152-63
- 37.- Reutrakul S, Sadow P M, Pannain S, Pohlenz J, Carvalho G A, Macchia P E, *et al.* Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. J Clin Endocrinol Metab

- 2000; 85: 3609-17
- 38.- Weiss R E, Xu J, Ning G, Pohlenz J, O'Malley B W, Refetoff S. Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J* 1999; 18: 1900-4
- 39.- Després N, Grant A M. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44: 440-54
- 40.- Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St. Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 6-14
- 41.- Aronson R, Offman H J, Joffe R T, Naylor C D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842-8
- 42.- Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust. N Z J Psychiatry* 1996; 30: 246-52
- 43.- Bauer M, Hellweg R, Gräf K J, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18(6): 444-55
- 44.- Gyulai L, Bauer M, García-Espana F, Hierholzer J, Baumgartner A, Berghöfer A, *et al.* Bone mineral density in pre-and post-menopausal women with affective disorder treated with long-term L-thyroxine augmentation. *J Affect Disord* 2001; 66 (2-3): 185-91
- 45.- Fink M, Taylor M A. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; (433): 14-20

Modafinilo. ¿Una alternativa para los trastornos del ánimo?

Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾

Modafinil. An alternative for Affective disorders?

Modafinil has been used as a pharmaceutical associated with antidepressives in depressions which have relevant symptoms of fatigue, hypersomnia, or alterations in attention during the acute episode or in the residual symptoms when a total regression is not possible. Due to the specific characteristics of these symptoms, it has been postulated for the treatment of atypical and winter depressions, because of the prevalence of somnolence in these groups. The clinical studies show that Modafinil has a lower risk in turning to mania in the treatment of depressive groups.

Key words: Modafinil, depression, hypersomnia.

Resumen

El modafinilo se ha empleado como fármaco asociado a antidepresivos en depresiones que poseen como síntomas relevantes fatiga, hipersomnia o alteraciones de la atención durante el episodio agudo o en los síntomas residuales al no lograrse la remisión completa. Debido a sus características específicas sobre estos síntomas, ha sido postulado para el tratamiento de depresiones atípicas y depresiones invernales, por el predominio de la somnolencia en estos cuadros. Los estudios clínicos señalan que el modafinilo tendría un menor riesgo de viraje a manía en el tratamiento de los cuadros depresivos.

Palabras claves: Modafinilo, depresión, hipersomnia.

En la actualidad se dispone de variados tratamientos para los trastornos del ánimo mediante el empleo de fármacos, psicoterapias y diversas técnicas biológicas como la fototerapia o la terapia electroconvulsiva. Entre las farmacológicas para el tratamiento de la depresión están las anfetaminas y el metilfenidato, los que sin embargo, no han probado su efectividad en la depresión primaria, utilizándose en depresiones en que predominan la fatiga, letargia o somnolencia. Estos síntomas son habituales en depresiones de causa médica u orgánica, manteniéndose en el presente la controversia si estos efectos clínicos se derivan de sus acciones sobre la depresión

propia tal o por una disminución de los síntomas somáticos. Existe una mayor evidencia a favor de la última hipótesis, además que las anfetaminas y el metilfenidato poseen el riesgo de viraje hacia manías, hecho también observado en depresiones bipolares. El modafinilo se constituye en una alternativa en estas condiciones clínicas, además que como estimulante provoca menor abuso o dependencia¹.

El modafinilo es un agente estimulante que provoca mejoría del alerta, la fatiga, la somnolencia y la narcolepsia. Ha sido aprobado por la FDA americana (*Food and Drug Administration*) para la hipersomnia y en la narcolepsia².

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

Su fórmula química corresponde a la 2-difenilmetilsulfonilacetamida, similar a los agentes simpaticomiméticos como las anfetaminas y el metilfenidato, pero con un perfil farmacológico diferente. Posee un metabolismo hepático con eliminación renal, induciendo al citocromo P450, por lo que interactúa con otros fármacos. Da origen a dos metabolitos, el modafinilo ácido y el modafinilo sulfato.

No está establecido su mecanismo de acción, postulándose efectos sobre el núcleo hipotalámico anterior y áreas adyacentes sin afectar las áreas motoras. Actuaría en el sistema hipocretina y orexina o por receptores histamínicos en el hipotálamo anterior. El modafinilo modula indirectamente a la noradrenalina, influye sobre GABA disminuyendo su salida en el cuerpo estriado. Activa al locus coeruleus vinculado al sistema noradrenérgico y no afecta las vías dopaminérgicas implicadas en los mecanismos de dependencia fisiológica provocados por otros estimulantes.

Su forma de administración es oral con una dosis única diaria, alcanzándose el estado de equilibrio a los 2 a 4 días. Se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2 a 4 horas. Se une a albúminas y posee una vida media de 15 horas. Su dosis varía entre 100 - 400 mg al día con una posología habitual de 200 mg/día³.

Algunos estudios mencionan efectos del modafinilo sobre diversos cuadros clínicos, con disminución de la fatiga y la hipersomnia en la Esclerosis Múltiple⁴, Distrofia Miotónica⁵, espasticidad en la Parálisis General⁶ y en la enfermedad de Parkinson^{7,8}.

Disminuye la sedación provocada por el uso de antipsicóticos, opiáceos o anestesia general. También ha sido empleado para disminuir los efectos cognitivos de fármacos antiepilépticos sobre la atención, vigilancia y actividad psicomotora⁹.

Reduce la impulsividad e hiperactividad en el síndrome de déficit atencional (SDA) en niños y adultos con un perfil de efectos cognitivos favorables sobre la memoria, el desempeño visoespacial y manual.

Estudios en voluntarios muestran mejorías en la atención vinculados a la privación de sueño en sujetos sin patologías, por lo que podría ser empleado en condiciones laborales que impliquen falta de sueño¹⁰.

Uso del modafinilo en depresiones

Se ha empleado principalmente en síntomas tales como alteraciones del sueño (despertar precoz, somnolencia), disminución de la atención, concentración, memoria y en la fatigabilidad. Estos síntomas son frecuentes en las depresiones, por lo que su uso sería de utilidad en estos desórdenes, configurándose en una alternativa a los antidepresivos.

Otro beneficio del modafinilo en las depresiones lo constituye su acción sobre los síntomas residuales. Se entienden como tales aquellos que se mantienen a pesar de aparecer respuesta clínica a un tratamiento antidepresivo. Sólo cuando se ha alcanzado la ausencia definitiva de estos síntomas residuales se concluye que se ha producido la remisión del cuadro. Operacionalmente se definen arbitrariamente por un puntaje sobre 7 en la prueba de Hamilton y su frecuencia varía entre un 20 - 35% de los pacientes tratados.

Estudios del NIMH (*National Institute of Mental Health*, EEUU) señalan que las recaídas en sujetos con síntomas residuales comparados con aquellos con remisión completa es 3,5 veces mayor. Por lo tanto, la presencia de estos síntomas significarán un alto riesgo de recaídas (dentro del mismo episodio) o de recurrencias (nuevos episodios). Además se vinculan a un peor pronóstico con mayor riesgo de suicidio, disfunciones cognitivas, aumento de consultas médicas no psiquiátricas, mayor discapacidad laboral y menor calidad de vida.

Como se ha mencionado, conceptualmente los síntomas residuales forman parte del mismo episodio depresivo y deben ser tratados en el mismo contexto, para evitar la pérdida en la calidad de vida. Los síntomas residuales más frecuentes son alteraciones menores del ánimo, disminución del interés, irritabilidad, apatía, dolores físicos múltiples, alteraciones del sueño (insomnio, somnolencia), fatiga, ansiedad, pesimismo, aumento de la reactividad a los estímulos ambientales.

Ante esta eventualidad se pueden intentar diversas estrategias. Una de ellas es emplear dosis más elevadas del antidepresivo en uso. Otra alternativa es el empleo de agentes farmacológicos asociados mediante combinaciones de dos antidepresivos para obtener un mayor efecto terapéutico. También se puede

cambiar el antidepresivo, sustituyéndolo por otro con un perfil farmacológico distinto. Otras alternativas frente a los síntomas residuales consisten en la combinación de fármacos con psicoterapia o en la potenciación con litio, hormonas tiroideas, buspirona o el uso de fototerapia.

Diversos estudios clínicos muestran efectos favorables del modafinilo en los síntomas residuales de la depresión^{1,11}. Sin embargo, aun se requieren estudios más acabados que aseguren en forma definitiva su beneficio clínico¹².

Otra de sus aplicaciones ha sido como estimulante, debido a sus ventajas de menor dependencia con respecto a otros fármacos psicoestimulantes. Su uso asociado a anti-depresivos es beneficioso, especialmente en síntomas como fatiga y somnolencia en respondedores parciales a ISRS¹¹.

Otra entidad donde el modafinilo puede reportar beneficios es en la depresión atípica (DA). Este cuadro se presenta tanto en depresiones mayores, bipolares I y II y desordenes distímicos con síntomas atípicos, por lo que para el DSM IV se trata de un especificador¹³. Los criterios para depresión atípica según el DSM IV son:

- A.- Reactividad del estado del ánimo.
- B.- 2 (o más) de los siguientes síntomas.
 - 1.- Aumento significativo de peso o del apetito.
 - 2.- Hipersomnia.
 - 3.- Abatimiento (sentir los brazos y las piernas pesadas o inertes).
 - 4.- Patrón de larga duración de sensibilidad al rechazo interpersonal.
- C.- En el episodio no se cumplen criterios para síntomas melancólicos ni para catatónicos.

Estudios comparativos de sujetos que presentan sólo somnolencia diurna y síntomas neurovegetativos inversos con grupos que cumplen con todos los síntomas del DSM IV muestran semejanzas, por lo que una definición simple de este estado mediante solo en la presencia de somnolencia y aumento del apetito se justifica y sería más fácil de utilizar¹⁴. Las características clínicas de las depresiones atípicas incluyen un inicio precoz, mayor frecuencia en mujeres y mayor recurrencia. Estos episodios se caracterizan por ser más prolongados, junto a mayores dificultades en la adaptación social.

La depresión atípica ha sido relacionada con el espectro bipolar, especialmente en mujeres. Se ha descrito mayor hipersomnia en depresiones bipolares que en unipolares, encontrándose una tendencia mayor a las depresiones atípicas en cuadros bipolares II respecto a unipolares^{15,16}.

En un estudio de Akiskal y Benazzi se encontraron vinculaciones de las depresiones atípicas con bipolaridad. Se comparó a 348 sujetos con bipolaridad II (BP II) y 254 depresivos mayores (DM) utilizando el especificador del DSM IV para depresión atípica. La frecuencia de DA alcanzó al 43% para el total de la muestra, principalmente en bipolares II. Se observó que a mayor número de episodios de DA en una depresión unipolar se encuentran mayor número de familiares con bipolaridad, por lo que la DA puede ser entendida como una variante de Bipolaridad II. De este modo, en un paciente con depresión mayor junto a DA debe considerarse el diagnóstico de bipolaridad II. La DA se constituiría como un puente entre DM y BP II¹⁶. Debido a la presencia de síntomas inversos como la hipersomnia el modafinilo podría ser de utilidad en esta condición.

Otro cuadro con sintomatología semejante donde el modafinilo puede ser útil lo constituyen las depresiones invernales. Estas depresiones estacionales se acompañan de hipersomnia, disminución de la energía, aumento de peso además del ánimo depresivo. Se asocia a disminución de la luz solar que modifica los patrones de sueño. En estas depresiones se ha empleado la fotoestimulación y como fármacos preferentes la fluoxetina, moclobemida, reboxetina. En un estudio el modafinilo se ha planteado como una alternativa para las depresiones invernales es síntomas tales como la hipersomnia, fatiga y el alerta en dosis de 100 - 200 mg día durante 8 semanas, observándose una reducción de estos síntomas en un 67%. El efecto sobre la somnolencia diurna se ha comprobado con mediciones de polisomnografía¹⁷.

Efectos laterales del modafinilo

Posee un perfil favorable de efectos laterales. Los más comunes, de poca intensidad y frecuencia son cefaleas, náuseas, nerviosismo, ansiedad e insomnio, diarreas, rinitis,

mareos, *rush* alérgicos. En casos aislados se presentan episodios psicóticos, ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, temblor, trastornos del sueño. En dosis elevadas es bastante seguro. Pueden aparecer episodios de cambios de humor con euforia. El sujeto debe habituarse a su uso en un comienzo. No provoca síntomas de abstinencia.

Debe restringirse en sujetos con hipertrofia ventricular izquierda o prolapso de la válvula mitral, alteraciones isquémicas del E.C.G. Es prudente evitar uso de alcohol. Sus dosis disminuyen en insuficiencia hepática. No hay ensayos en embarazo, por lo que esta contraindicado, no se debería usar en la lactancia.

Su empleo por períodos prolongados puede provocar inducción de su propio metabolismo. También los inductores enzimáticos disminuyen sus niveles plasmáticos y por el contrario, el modafinilo aumenta los niveles de los antidepressivos tricíclicos. Es conveniente no usar anticonceptivos por inducción de su metabolismo.

Modafinilo y viraje

Es común que con los estimulantes se produzcan virajes a manía, como es el caso de la Pemolina y de la Dextroamfetamina que pueden provocar virajes al igual que los antidepressivos. En un estudio de 32 pacientes con estos estimulantes, 5 viraron¹⁸. El uso de metilfenidato en depresión en 14 bipolares, uno tuvo hipomanía¹⁹. Otro estudio efectuado con 80 adolescentes bipolares no se observaron virajes con modafinilo en jóvenes que los habían experimentado con estimulantes previamente²⁰. El modafinilo en terapia de aumento en depresión unipolar no tuvo secuelas de viraje^{11,21}. Otro estudio comparó el metilfenidato con el modafinilo en 24 pacientes con historia de abuso de cocaína, donde el modafinilo no provocó efectos euforizantes²². En un estudio clínico con 191 pacientes (37% bipolares; 2 meses de seguimiento), el modafinilo no indujo viraje a manía o hipomanía o dependencia en sujetos unipolares o bipolares, que poseían una historia de abuso o dependencia a drogas²³.

La mayoría de estos trabajos concluyen que el modafinilo tendría mínimos efectos euforizantes comparado con anfetaminas y el metilfenidato. Por estos motivos el modafinilo

se postula como alternativa en el tratamiento de la depresión resistente y de la depresión bipolar, además de su uso principal en fatiga e hipersomnia sin el riesgo de viraje o desarrollo de tolerancia.

Referencias

- 1.- Kaufman K, Menza M, Fitzsimmons A. Modafinil monotherapy in depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 167-9
- 2.- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000; 54: 1166-75
- 3.- Van Vliet S, Jongsma M, Van Wersch R, Olivier B, Philippens I. Behavioral effects of modafinil in marmoset monkeys. *Psychopharmacology* 2006; 185: 433-40
- 4.- Rammohan K W, Rosenberg J H, Lynn D J, Blumenfeld A M, Pollak C P, Nagaraja H N. Efficacy and safety of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two center phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179-83
- 5.- Damian M S, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56(6): 794-6
- 6.- Hurst D L, Lajara-Nanson W. Use of modafinil in spastic cerebral palsy. *J Child Neurol* 2002; 17(3): 169-72
- 7.- Nieves A V, Lang A E. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's Disease with Modafinil. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 111-4
- 8.- Happe S, Pirker W, Sauter C Klösch G, Zeitlhofer J. Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease with modafinil. *J Neurol* 2001; 248(7): 632-4
- 9.- Smith B. Modafinil for treatment of cognitive side effects of antiepileptic drugs in a patient with seizures and stroke. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 352-3
- 10.- Czeisler C A, Dinges D F, Walsh J K. Modafinil for the treatment of excessive sleepiness in chronic shift work sleep disorder. *Sleep* 2003; 26: 114
- 11.- Fava M, Thase M E, DeBattista C. A Multicenter placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 85-93
- 12.- Zara C. Modafinil. *Ann Pharmacother* 2007; 41(6): 1005-12
- 13.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM IV. Washington: American Psychiatric Association, 1994
- 14.- Benazzi F. Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 252: 288-93
- 15.- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord* 2002; 72: 125-38
- 16.- Akiskal H, Benazzi F. Atypical depression: a variant

- of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II. *J Affect Disord* 2005; 84: 209-17
- 17.- Lundt L. Modafinil Treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord* 2004; 81: 173-8
- 18.- Fawcett J, Kravitz H M, Zajecka J M, Schaff M R. CNS stimulant potentiation of monomine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 127-32
- 19.- El-Mallakh R S. An open study of methylfenidate on bipolar depression. *Bipolar Disord* 2000; 2: 56-59
- 20.- Soutullo C A, DelBello M P, Ochsner J E, McElroy S L, Taylor S A, Strakowski S M, *et al.* Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2002; 70: 323-7
- 21.- Menza M A, Kaufman K R, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 378-81
- 22.- Jasinski D R. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol* 2000; 14(1): 53-60
- 23.- Nasr S, Burdette W, Steiner K. Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: A replication study from a large private practice. *J Affect Disord* 2006; 95: 111-4

La influencia de las características personológicas sobre los procesos Creativos: Robert Schumann, un ejemplo paradigmático

Alonso Ortega G.⁽¹⁾

The influence of personality traits upon the creative processes: Robert Schumann, a paradigmatic example

The present review intends to show the influence of the characteristics of personality upon the creative processes. For it we have taken as an example the life and work of Robert Alexander Schumann, German composer of the nineteenth century. Performing a brief analysis of his work, we try to show those stable personality traits and dynamic elements of the way he was that probably influenced his way of composing and that we can revive through his musical bequest.

Key words: Personality traits, Schumann, Creative processes.

Resumen

La presente revisión intenta evidenciar la influencia de las características de personalidad sobre los procesos creativos. Para ello, tomamos como ejemplo la vida y obra de Robert Alexander Schumann, compositor Alemán del siglo 19. efectuando un breve análisis de su trabajo, tratamos de poner en evidencia aquellos rasgos de personalidad estables y los elementos dinámicos de su manera de ser que probablemente influenciaron su manera de componer y que podemos revivir a través de su legado musical.

Palabras claves: Personalidad, Schumann, Procesos creativos.

Es sabido que la música ejerce una importante influencia sobre nuestras emociones. Al menos, así lo indican diversos estudios^{1,2,3,4}. También existen aquellos que destacan la influencia de la exposición a la música durante el período perinatal y el desempeño en el aprendizaje en ratas en la adultez⁵ pasando por otros en donde se resaltan sus efectos sobre la reducción del dolor, la frecuencia de síntomas depresivos y las percepciones de dolor asociadas en pacientes con dolor cróni-

co⁶ hasta los que aportan evidencia respecto de la existencia de diferencias a nivel estructural en el cerebro de músicos y no-músicos^{7,8}. Autores como Mithen señalan que, además de influir sobre nuestras emociones, la música tiene un valor adaptativo importante⁹. Asimismo, podemos señalar que la música constituyó el sistema comunicacional pre-lingüístico por excelencia. Al respecto, el citado autor destaca -entre otras- la función "social" y "manipulativa" de la música (influencia sobre

⁽¹⁾ Académico, Escuela de Psicología, Universidad de Valparaíso. Magister (c) en Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

los estados anímicos y por lo tanto en la conducta). Este sistema, denominado "The 'Hmmmmm' communication system" consistía en un modo prelingüístico de pensamiento y acción⁵. En su libro *La prehistoria de la mente* (1996), Mithen argumenta que los homínidos pre-sapiens como los Neanderthals carecían de "Fluidez Cognitiva" o "Pensamiento Metafórico". Adicionalmente, "...la ausencia de artefactos simbólicos en sus moradas implicaba una ausencia de pensamiento simbólico y, por lo tanto, de lenguaje simbólico (p.ej. lenguaje hablado)..."⁹. Además, dados los desafíos presentes en la vida de los Neanderthals - tales como el entorno ambiental al que se veían enfrentados, el gran tamaño de sus cuerpos y sus grandes pero dependientes crías, requerían de la cooperación intergrupala y de sistemas de comunicación emocional complejos. Tal era la necesidad, que desarrollaron una especie de sistema de comunicación musical más complejo y sofisticado que el encontrado en cualquiera de las especies homo previas, el que incluía gestos icónicos, danza, onomatopeia e imitación vocal⁹.

Hasta ahora, nos hemos referido a las funciones comunicativas, adaptativas y a la contribución a la homeostásis emocional que ofrece la música. Es decir, de qué manera ésta influye en cómo nos adaptarnos al entorno y a sus exigencias, en cómo nos comunicamos e incluso en cómo nos ayuda a regular nuestras emociones. Sin embargo, también existe evidencia - ahora en un sentido inverso - respecto de la influencia de la personalidad en las respuestas emocionales hacia la música. Lo anterior ha sido contrastado experimentalmente con reportes verbales, medidas electrocorticales y cardiovasculares¹. Es por ello que esta revisión contemplará un análisis y descripción respecto de la manera en que las características de personalidad influyen en las emociones y, a través de ellas, en los procesos creativos de quienes la componen. Para ejemplificar lo anterior, utilizaremos parte del legado musical dejado por el connotado compositor alemán Robert Schumann (1810-1856) e intentaremos descubrir, sobre la base de sus composiciones y otras fuentes de información, tales como biografías, cartas, etc., aquellas disposiciones emocionales y conductuales que probablemente inspiraron su obra. En particular, trataremos de ejempli-

ficar cómo a través del lenguaje musical el compositor devela algunas de sus características personales o estados internos subjetivos, los que, al tornarse relativamente estables pueden ser considerados como elementos constitutivos de su personalidad.

Personalidad y procesos creativos

Uno de los constructos más estudiados durante la historia de la psicología ha sido el de "Personalidad" y al respecto, podemos añadir que la éste "ha tenido significados diferentes para teólogos, filósofos y sociólogos; y, dentro de la psicología, ha sido definido de muchas formas"¹¹. Sin embargo, hasta hoy, no existe consenso en cuanto a su definición y dependiendo del paradigma explicativo desde el cual nos situemos, podremos encontrar posturas teórico-epistemológicas que relativizan o desconocen radicalmente la importancia de su descripción o estudio al momento de explicar el comportamiento humano. No obstante, para efectos de esta revisión, entenderemos por personalidad aquello que hace referencia a "factores internos, más o menos estables, que hacen que la conducta de una persona sea consistente en diferentes ocasiones y distinta de la conducta que otras personas mostrarían en situaciones comparables"¹¹. Desde este punto de vista podemos hablar de maneras de experimentar, pensar y comportarse que son únicas y características de cada persona y que se mantienen relativamente estables a lo largo del tiempo, permitiendo así distinguir a un sujeto de otro. La definición propuesta por Child (1968) abarca cuatro de sus elementos centrales: a) su carácter interno, b) su estabilidad temporal, c) su consistencia situacional, y d) su capacidad diferenciadora. No bien, debemos considerar que esta definición resulta incompleta si no consideramos además sus elementos dinámicos: motivación y emoción. Al respecto, Catell (1975) señala que "la estructura y medida de la personalidad no acaba al describir el temperamento y la habilidad, sino que incluye también la dinámica o motivación. La personalidad se compone tanto del modo cómo hacemos las cosas (temperamento y habilidad), como del por qué las hacemos (motivación)"¹¹. Sus elementos centrales y aquellos de naturaleza dinámica recién mencionados nos permitirán sentar una base teó-

rica sobre la cual realizar el análisis que se expondrá a continuación.

El Sensible e Inquieto Schumann

Robert Alexander Schuman nació el 8 de Junio de 1810 en Zwickau, Alemania. Dotado de una gran sensibilidad y atracción por las artes, mostró desde su niñez un gran interés por la literatura. Hijo de un editor literario, se convirtió prontamente en un asiduo lector de Johann Wolfgang Von Goethe, Friederich Schiller y Lord Byron. Del mismo modo, se convirtió en un amante de la tragedia Griega. No obstante, fue Johann Paul Friederich Richter, quien ejerció una mayor influencia en el joven Schumann. Ello se plasmó en dos de sus novelas de juventud tituladas “Juniusabende” y “Selene”, de las cuales sólo la primera fue concluida en 1826. Incluso, fue el propio Schumann quien reconoció haber comenzado a componer música después de alcanzar los 17 años. Además de su afición a la literatura, su interés por la música fue estimulado al escuchar al intérprete y compositor Ignaz Moscheles y posteriormente, en 1827, al conocer los trabajos de Franz Schubert y Félix Mendelsohn. Aún cuando su padre incentivó sus aspiraciones musicales, tras la muerte de éste en 1826, ni su madre ni su cuidador aprobaron su interés por seguir la carrera musical. Es así que en 1828, luego de terminar la escuela, inicia sus estudios de abogacía. No obstante, tras su paso por Leipzig y Heidelberg, Schumann descuidó las leyes por la filosofía, y puesto en sus propias palabras: “... el puro y simple aprendiz de la naturaleza comenzó a escribir canciones ...”¹². Hasta acá podemos apreciar claramente la gran sensibilidad que caracteriza al joven Schumann, aquella que en su adultez le conduciría hacia los más altos momentos de grandiosidad e ímpetu, e incluso hasta la más profunda y solitaria melancolía. Esta sensibilidad se expresa como un rasgo constitutivo, interno, establemente “inestable” y diferenciador. No obstante, el espíritu inquieto del veinteañero poeta, escritor y ahora compositor, queda al descubierto en sus cartas de aquella época (1830-1834). En una de ellas, dirigida a su madre en Julio de 1830, escribe: “ ... mi vida entera ha sido una lucha entre la poesía y la prosa, o llámalo música y ley”¹². Definitiva-

mente, en ese mismo año, decide abandonar sus estudios de leyes para dedicarse por completo a la música. En la navidad de 1830, Schumann decide retomar sus estudios de música con su maestro Friederick Wieck, con quien había estudiado de manera intermitente, de forma paralela a sus estudios en la Universidad de Leipzig. Tristemente su carrera como intérprete se ve truncada cuando, a causa de un desafortunado suceso, se daña de manera permanente una de sus manos al emplear un mecanismo inventado por él para reforzar la motricidad de sus dedos. A causa de lo anterior, en 1832, se ve obligado a abandonar su carrera como pianista. No obstante, su ímpetu y perseverancia característica impiden que abandone la música y permanece ligado a ella, a través de la composición, continuando estudios de teoría musical bajo la tutela de Heinrich Dorn, conductor de la ópera de Leipzig. Poco después, en 1833, continúa manifestando su pasión por la literatura y, junto a un grupo de jóvenes intelectuales de la época (autodenominados “los miembros de la liga de David”), funda la revista de crítica musical “Neue Zeitschrift für Musik”, de la que es editor e importante escritor durante diez años. En ella, a través de sus artículos, pone en evidencia su gran talento, sensibilidad y perceptividad como crítico de música.

Florestan y Eusebius

Personificadas bajo los nombres de Florestan y Eusebius (contrapartes de Vult y Walt, de la novela “Flegeljahre” de Jean Paul), emergen en él dos pseudo-personalidades contrapuestas y que sin lugar a dudas influyen en la producción musical y literaria de Schumann. Aún más, su primera publicación en Neue Zeitschrift für Musik en 1831- crítica basada en unas variaciones sobre un tema de “Don Juan” realizadas por Frédéric Chopin - es discutida por estos personajes imaginarios, quienes en adelante inspirarán parte importante de su trabajo. Eusebius es el soñador, sereno, reflexivo y por sobre todo melancólico; por el contrario, es Florestan quien le llena de arrebatos, grandiosidad e impulsividad. Podemos señalar acá que “de acuerdo al ánimo imperante se deriva el carácter de sus composiciones”¹³. De lo anterior podemos desprender que una característica central de la per-

sonalidad de Schumann - más allá de la sensibilidad y perseverancia demostrada durante su niñez y juventud - es su inestabilidad emocional, la que sin duda se ve reflejada en sus composiciones. En lo sucesivo, veremos algunos ejemplos de lo recientemente señalado. Por ejemplo, en distintos fragmentos de su obra "Davidsbündler Danze" (Danza de la liga de David) Schumann se refiere a Florestan y Eusebius, en descripciones que dejan entrelazar ciertos elementos dinámicos de su personalidad que se derivan de sus características disposicionales más frecuentes (Figuras 1 y 2). Por otra parte, en una de sus obras más importantes ("Carnaval op.9") Schumann pone

de manifiesto la riqueza y exuberancia de su mundo interno. En aquella composición para Piano, se encuentran personajes de la vida real, tales como Frederick Chopin (a quien le dedica una pieza), "Estrella" y "Chiarina" - haciendo alusión a sus dos grandes amores: Ernestine von Fricken, un amor de juventud y Clara Wieck, su posterior esposa e hija de su maestro Friederick Wieck, quien se opuso terminantemente a la relación dada la inestabilidad emocional de Schumann-, los miembros de la liga de David, personajes de la comedia del arte Italiano y por cierto, Florestan y Eusebius, personajes imaginarios que formaban parte importante de su mundo interno y

(131) 27

Ganz zum Überfluß meinte Eusebius noch Folgendes; dabei sprach aber viel Seligkeit aus seinen Augen.
Quite redundantly Eusebius added the following; but great happiness shone in his eyes the while.
 En sus Eusebe songeait; et en même temps, ses yeux exprimaient l'extase.

Nicht schnell (M. M. ♩ = 136)
Non presto

Figura 1. "Ganz zum Überfluß meinte Eusebius noch Folgendes; dabei sprach aber viel Seligkeit aus seinen Augen" - Trad. "De una manera redundante Eusebius agregó lo que sigue; y una gran felicidad se expresó en sus ojos". (Schumann, R. Complete works for piano Solo in six volumes. Vol. I. Edited according to manuscripts and from her personal recollections by Clara Schumann. Kalmus, E.F., Publisher of music. New York. N.Y.pp.(131)27.)

14 (118)

Hierauf schloß Florestan und es zuckte ihm schmerzlich um die Lippen.
Hereupon Florestan stopped, and his lips trembled sorrowfully.
 Sur ce, Florestan s'arrêta et ses lèvres frémirent douloureusement.

(M. M. ♩ = 126)

Figura 2. "Hierauf schloß Florestan und es zuckte ihm schmerzlich um die Lippen" - Trad. "Y aquí Florestan se detuvo, y sus labios temblaron dolorosamente". (Schumann, R. Complete works for piano Solo in six volumes. Vol. I. Edited according to manuscripts and from her personal recollections by Clara Schumann. Kalmus, E.F., Publisher of music. New York. N.Y.pp.(118)14.)

que sin duda alguna le representaban (Figuras 3, 4 y 5).

Sin embargo, estos personajes que daban cuerpo a la inestable personalidad de Schumann no estaban solos. Los momentos de eutimia eran proveídos por “Meister Raro” (el maestro Raro) quien otorgaba la estabilidad y equilibrio, y que Schumann externalizaba en la persona de su maestro y padre de su esposa Clara. Era éste quien apaciguaba los arrebatos de impulsividad de Florestan y levantaba a Eusebius de sus profundos estados de melancolía. Podemos destacar acá que sus estados emocionales y rasgos dinámicos adoptan una periodicidad que se erigen como características estables en su modo de vivir.

No obstante, la mejor evidencia de la influencia de la personalidad de Schumann en sus procesos creativos se puede encontrar precisamente al analizar sus composiciones. Al observar un fragmento de su obra “Davidsbündler Danze” (Danza de la liga de David) podemos observar como se manifiesta el carácter de Eusebius y Florestan, quienes

en el ejemplo que veremos a continuación comparten un espacio común dentro de una misma pieza (Figura 6).

Arriba, en los primeros 8 compases, el carácter enérgico, arrebatado y pasional de Florestan está expresado con fuertes acordes y octavas de una naturaleza impetuosa (Alvarado, M. 2006. comunicación personal). Abajo, en contraste, el carácter de Eusebius (a partir del compás 9) se expresa mediante amplios arpeggios que recorren la parte baja del piano como un acompañamiento a la lírica y expresiva melodía del registro superior. En los compases finales reaparece Florestan con todo su ímpetu¹³.

Ahora, en cuanto a su producción musical, podemos decir que se mantiene relativamente constante a lo largo de la mayor parte de su vida. Desde este punto de vista podemos señalar que su inestabilidad emocional proveía de “color” a sus composiciones, mas, no influía mayormente en su productividad. En ese sentido la obra de Schumann es bastante estructurada, hecho que por cierto revela otra característica importante de su persona. De

Figuras 3 y 4. Fragmentos del Carnaval Op.9 de Schumann, donde aparecen piezas que aluden a Eusebius y Florestan. (Schumann, R. Complete works for piano Solo in six volumes. Vol. I. Edited according to manuscripts and from her personal recollections by Clara Schumann. Kalmus, E.F., Publisher of music. New York. N.Y.pp.(118)14.)

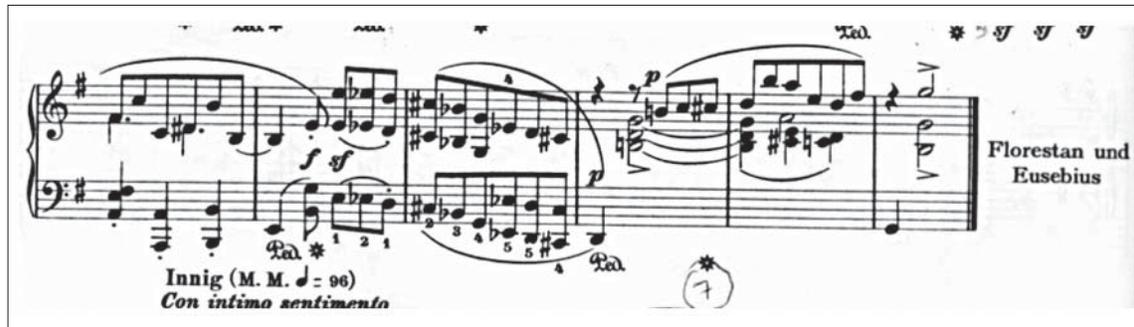


Figura 5. "Fragmento de una pieza de "Davidsbündler Danze", firmado por Florestan y Eusebius". (Schumann, R. Complete works for piano Solo in six volumes. Vol. I. Edited according to manuscripts and from her personal recollections by Clara Schumann. Kalmus, E.F., Publisher of music. New York. N.Y.)

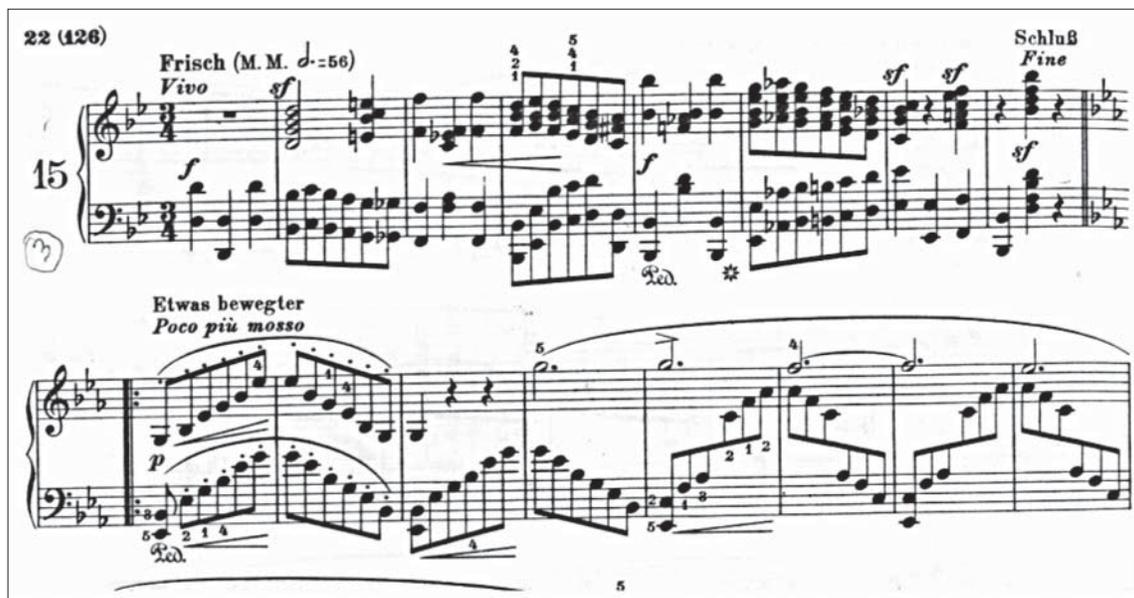


Figura 6. Primeros 16 compases de la pieza N°15 del "Davidsbündler Danze". (Schumann, R. Complete works for piano Solo in six volumes. Vol. I. Edited according to manuscripts and from her personal recollections by Clara Schumann. Kalmus, E.F., Publisher of music. New York. N.Y.pp.(126)22.)

un modo bastante ordenado, casi rayando en la obsesión, Schuman dedica sus primeros años de compositor solamente a escribir "piezas para Pianoforte" (desde el Opus.1 hasta el Opus 23) período comprendido entre 1832 y 1840. Luego, inspirado por el gran amor sentido por su esposa Clara, dedica la mayor parte de su tiempo a componer "canciones"; período en que eventualmente escribía "música de cámara" y luego, en una tercera etapa de su carrera como compositor, se dedica exclusivamente a escribir "Sinfonías". Sin embargo, el período comprendido entre 1840-1849 fue sin lugar a dudas su etapa más

prolífica. Acumulando 168 canciones en el lapso de un año (1840). Durante ese año sus biógrafos lo representan como "captrado en una tempestad de canciones, de dulzura, de duda y desesperación, todas ellas atribuidas a las variadas emociones despertadas por su amor por Clara. Sería una gran omisión atribuir solamente a su perfección lírica la belleza de canciones tales como "Frühlingsnacht" o "Noche de Primavera"; Im wunderschönen Monat Mai o "En el Maravilloso mes de Mayo" y Schöne Wiege meiner Leiden o "el bello adormecer de mi sufrimiento" (Figura 7). Sus principales ciclos de canciones en este período estuvieron

Dichterliebe, Opus 48		
Im wunderschönen Monat Mai	In the wondrous month of May	En el maravilloso mes de Mayo
Im wundersch? Monat Mai, Als alle Knospen sprangen, Da ist in meinem Herzen Die Liebe aufgegangen.	In the wondrous month of May, when buds were bursting open, then it was that my heart filled with love.	En el maravilloso mes de Mayo, Cuando los capullos se abrían por completo, Entonces fue que mi corazón Se llenó con amor.
Im wundersch? Monat Mai, Als alle Vogel? sangen, Da hab' ich ihr gestanden Mein Sehnen und Verlangen.	In the wondrous month of May, when the birds were singing, then it was I confessed to her my longing and desire.	En el maravilloso mes de Mayo, Cuando los pájaros cantaban, Entonces fue que le confesé Mi nostalgia y deseo.

Figura 7. Fragmento de “Dichterliebe” (Amores del Poeta), que contiene poemas de Heine que inspiran a Schumann en su Opus 48.

basados en las obras literarias de J. von Eichendorff (Opus 39), Chamisso (Opus 42) y Heine (Opus 48). En esa misma etapa compuso una colección de canciones que incluyeron poemas de Goethe, Rückert, Heine, Byron, Burns y Moore. Cabe destacar que en ellas se refleja la gran sensibilidad del compositor y los sentimientos que le inundaban.

Lo interesante es que al unir las iniciales en que está compuesto el Carnaval obtenemos la palabra “ASCH”, que denota a un pequeño pueblo de Alemania en que conoció a su primer gran amor, Ernestine von Fricken; a quien también dedica una pieza de su obra, pero, esta vez bajo el nombre de “Estrella”. Otra pieza de la misma obra es “Sphinxes” (la esfinge o el enigma), que consiste simplemente en dos compases consistentes en cuatro notas simples que coinciden con las tonalidades en que está compuesta la obra completa (La, Sol, Do y Si natural). Lo propio ocurre con Eusebius y Florestan, a quienes siempre se refiere en tercera persona, sin mencionar nunca de manera explícita que ellos aluden a sí mismo y a sus cambios de ánimo. Estos personajes imaginarios gozan de carácter propio y son precisamente ellos, en la mente de Schumann, quienes inspiran gran parte de su obra. Sin embargo, una composición que refleja muy bien su carácter enigmático y su afición a los acertijos es el famoso “Carnaval de Viena”,

cuya traducción literal es “Farsa carnavalesca proveniente de Viena”. De manera críptica entremezcla entre notas, arpeggios y acordes el himno Francés “La Marsellesa”, cuya interpretación estaba prohibida “por ley” en toda Austria, producto de la anterior invasión de los Galos al citado país. De este modo, “Schumann manifiesta con gran astucia y de una manera oculta su molestia por no haber recibido un cargo importante en algún conservatorio de Viena durante la gira que realizaba su esposa Clara, cuyo virtuosismo en el piano opacó y restó protagonismo al gran compositor”¹³. Del color y carácter de sus composiciones se desprende que la vida de Schumann estuvo plagada de altibajos y de una emocionalidad que sin duda influyó en su legado musical. En las postrimerías de su vida, después de su retorno desde Düsseldorf en 1854, su inestabilidad emocional se acentúa. Además, una extraña dolencia le aqueja, caracterizada por una “nota simple” que le acompañaba durante gran parte de su tiempo y que le perturbaba de gran manera (denominada también como “Tinnitus”, hace referencia a la onomatopeya derivada de la palabra latina “ringing” y corresponde a la percepción de sonidos (sin contenido semántico) en el oído humano en ausencia de éstos).

Una noche, de improviso dejó su cama afirmando que Schubert y Mendelssohn

- ambos muertos en ese entonces - le habían enviado un tema que él debía escribir, lo que se plasmó finalmente en cuatro variaciones para pianoforte, su último trabajo. Posteriormente Johhanes Brahms, amigo y admirador de Schumann, publicó estos temas en un volumen suplementario de la edición completa de la obra de Schumann para piano¹². El 27 de Febrero de 1854 Robert Schumann, agitado y perturbado por una inestabilidad agobiante se lanzó a las aguas del Rin, siendo rescatado con vida y posteriormente enviado a un asilo privado en la ciudad de Eendenich, donde permaneció hasta el último de sus días: el 29 de Julio de 1856. No obstante, más allá de su trágico final, lo importante acá es rescatar cómo la riqueza de su mundo interior y de sus características personalológicas se ven plasmadas en su obra musical y literaria, así como también en el modo de experimentar y conducir su vida.

Como corolario, podemos destacar la manera en que su naturaleza particular hace emerger desde lo más profundo de su self diversas emociones y sentires que, en tanto características habituales de experimentar, le permiten plasmar en verdaderas obras de arte parte de su mundo interno.

Si lo analizamos desde un punto de vista clínico su bipolaridad se hace evidente, mas, si evaluamos la riqueza de sus composiciones, la patología propiamente tal queda prácticamente relegada a un segundo plano y se convierte en aquello que hace emerger aquellos estados que se cobran vida a través de su música. Genialidad y talento, arrebató y melancolía, su permanente inestabilidad, su naturaleza enigmática, en fin. Son aquellos solo algunos aspectos de su "self", los que

hemos intentado develar a través de la revisión de parte su obra.

Referencias

- 1.- Kallinen K, Ravaja N. The role of personality in emotional responses to music: Verbal, Electrocardiac and Cardiovascular measures. *J New Music Res* 2004; 33 (4): 399-409
- 2.- Peretz I. The nature of music from a biological perspective. *Cognition* 2006; 100(1): 1-32
- 3.- Scherer K. Which emotions can be induced by music? What are the underlying mechanisms? And how can we measure them?. *J New Music Res* 2005; 33 (3): 239-51
- 4.- Storr A. The enigma of Music. *J R Soc Med* 1999; 92(1): 28-34.
- 5.- Chikahisa S, Sei H, Morishima M, Sano A, Kitaoka K, Nakaya Y, *et al.* 2006. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res* 2006; 169(2): 312-9
- 6.- Siedliecki S L, Good M. Effect of music on power, pain, depression and disability. *J Adv Nurs* 2006; 54(5): 553-62
- 7.- Seung Y, Kyong J S, Woo S H, Lee B T, Lee K M. Brain activation during music listening in individuals with or without prior music training. *Neurosci Res* 2005; 52(4): 323-9
- 8.- Schlaug G, Jäncke L, Huang Y, Steinmetz H. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 1995; 267(5198): 699-701
- 9.- Dissanayake E. Book Review of «The Singing Neanderthals: The Origins of Music, Language, Mind and Body» by Steven Mithen. *Evol Psychol* 2005; (3): 375-80
- 10.- Rocha P. Where does music start?. *Contemporary Music Review* 2004; 23 (3-4):103-6
- 11.- Hampson S. La construcción de la personalidad. Buenos Aires: Paidós, 1986
- 12.- Classic Encyclopedia Britannica. Schumann, Robert Alexander. 2002
- 13.- Alvarado M. 2006. Concertista en Piano. The Royal Conservatory of Music of Toronto, Canadá. Entrevista personal

INFORME BREVE

Uso de antipsicóticos atípicos en el trastorno depresivo mayor

Rodrigo de la Cruz R.⁽¹⁾

Use of atypical antipsychotics on mayor depressive disorder

A pesar del incremento en el número de los antidepresivos existentes todavía existe un número importante de pacientes que presentan síntomas residuales de depresión, los que se asocian a mayores rangos de recaídas y peor rendimiento psicosocial¹. Existen estudios que muestran que incluso hasta el 60% de los pacientes tratados con antidepresivos presentan residualidad persistente². Por estos motivos se han desarrollado nuevas estrategias para el tratamiento de las depresiones severas, especialmente en la depresión resistente debido a su alta frecuencia en la clínica.

El uso de Antipsicóticos atípicos se ha reservado para un grupo de cuadros que por su severidad sintomática requieren un manejo farmacológico más agresivo. Entre ellos, existe consenso de su empleo en cuadros depresivos con síntomas psicóticos y en depresiones bipolares³, entidad en la que se ha establecido el beneficio de fármacos como la olanzapina y la quetiapina.

Recientemente han surgido publicaciones que intentan demostrar el beneficio del uso de los antipsicóticos atípicos en depresión resistente, basándose en su complejo perfil de unión a receptores, actividad cerebral regional y propiedades neuroplásticas que pueden ofrecer una ayuda en el control de esta patología, siendo empleados como potenciación del tratamiento con fármacos antidepresivos. Se han descrito variados mecanismos acerca del perfil farmacológico de los antipsicóticos atípicos que sugieren una utilidad en el tratamiento de la depresión resistente, tales como su acción sobre el receptor 5HT₂, mecanismo que com-

binado con las acciones de los antidepresivos pueden provocar beneficios en este grupo de pacientes³. Es necesario señalar que estos fármacos no actúan sólo a nivel farmacodinámico, sino que también farmacocinético, aumentando la concentración plasmática de un fármaco antidepresivo producto de la competencia que pudieran producir a nivel de vías comunes de metabolización de ellos.

En un metaanálisis publicado recientemente Papakostas y cols¹, realizaron una revisión sistemática de todos los estudios publicados desde el año 2000 que incluye aquellos randomizados, doble ciego, controlados con placebo, en que se hayan utilizado antipsicóticos atípicos en conjunto con tratamientos antidepresivos en pacientes con una insuficiente respuesta a estos últimos. Es así como buscaron trabajos que incluyeran olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprazidona y aripiprazol, y que a su vez utilizaran las escalas más frecuentemente empleadas en depresión como la escala de Hamiton de 17 ítems (HAM-D) y la de Montgomery-Asberg (MADRS) y que se enfocaran exclusivamente en el trastorno depresivo mayor unipolar excluyendo la depresión bipolar, depresión delirante, depresión estacional y comorbilidad con abuso de sustancias. Los autores lograron seleccionar 10 estudios de los 116 que encontraron, incluyendo aquellos realizados con risperidona, quetiapina, ziprazidona y olanzapina que pudieron ser metodológicamente comparables entre sí, siendo la gran mayoría descartados por no cumplir con los criterios de inclusión. Los autores compararon los 10 seleccionados según rangos de respuesta y remisión para cada estudio clínico. De este modo se logró

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

reunir un conjunto de 1.500 pacientes randomizados que recibieron un tratamiento coadyuvante con un antipsicótico atípico *versus* placebo. Es necesario destacar las diferencias en los criterios de remisión que pudieron detectarse entre los distintos estudios, especialmente los que utilizaron el MADRS como criterio primario de puntajes menores a 8 ó 10. Con respecto a la escala de Hamilton de 17 ítems, el criterio general fue de un puntaje menor a 8 para ser considerado remisión.

La terapia de potenciación con antipsicóticos atípicos mostró rangos de respuesta y remisión mayores que el placebo en todos los estudios analizados desde el punto de vista estadístico. Es así como los rangos de respuestas para el grupo tratado con atípicos fueron de un 57,2% frente a un 35,4% del grupo que recibió placebo y los rangos de remisión fueron de un 47,4% frente a un 22,3%, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. No hubo una diferencia global para la tasa de discontinuación por falta de eficacia para ambos grupos, pero sí para la tasa de discontinuación debida a efectos adversos, siendo tres veces más alta en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos que con placebo. Los autores señalan la necesidad de considerar estos datos con prudencia, ya que el alto índice de aparición de efectos adversos como síntomas extrapiramidales, sedación, aumento de peso, hiperprolactinemia y síndrome metabólico, así como el aumento en el riesgo de aparición de disquinesia tardía en los pacientes que recibieron antipsicóticos requieren ser considerados previo a ser indicados a un determinado paciente. También destacan la inexistencia de estudios que comparen estos mismos tratamientos con otros frecuentemente utilizados en la depresión resistente como combinaciones de antidepresivos o potenciación con otros fármacos que pueden ser beneficiosos en este grupo de pacientes como la mirtazapina, bupropion, mianserina, litio, hormonas tiroideas, modafinilo, buspirona y psicoterapias como la cognitivo conductual. Se debe también destacar el probable sesgo que presentan los estudios clínicos ante los estrictos criterios de inclusión y exclusión que en oportunidades no incluyen a sujetos que se atienden habitualmente en las consultas, como es el caso de la comorbilidad con sustancias u otras patologías tanto del Eje I como del Eje II frecuentemente encontrados en pacientes con depresión y que no responden a

un primer tratamiento con antidepresivos. Otra limitación de este tipo de estudios es que el tratamiento frecuentemente se extiende por pocas semanas (entre 4 y 12 semanas de tratamiento), por lo que no están demostrados los posibles beneficios y complicaciones a largo plazo al ser utilizados como terapia de mantención.

En otro estudio recientemente publicado respecto del uso de aripiprazol⁴, fármaco no mencionado en el estudio previo, se publicó un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo en el que se empleó aripiprazol *versus* placebo como terapia coadyudante en 178 pacientes con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor con antecedentes de falta de respuesta a uno o a tres tratamientos antidepresivos previos o a un tratamiento con antidepresivos en dosis adecuadas. Al recibir aripiprazol, se encontraron tasas de respuesta de 33,7% y de remisión de 26% en el grupo tratado con aripiprazol *versus* 23,8% y 15,7% respectivamente en el grupo que recibió placebo. Cabe destacar el mayor número de efectos colaterales observados en el grupo que recibió aripiprazol frente al placebo (81,9% *versus* 62,5%), siendo los más frecuentes acatisia, inquietud y cefalea.

En conclusión, los antipsicóticos atípicos parecen ser una buena alternativa en el tratamiento de un grupo de pacientes particularmente difíciles de tratar, siendo necesario realizar nuevos estudios clínicos y naturalísticos que demuestren esta tendencia, con instrumentos adecuados para su evaluación. El uso de antipsicóticos atípicos requiere de una evaluación individual de sus riesgos en relación a los posibles beneficios en cada paciente en particular, considerando la aparición de efectos adversos potencialmente dañinos.

Referencias

- 1.- Papakostas G I, Shelton R C, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 826-31
- 2.- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53(8):6 49-59
- 3.- Retamal P, Salinas P. Depresión y Antipsicóticos atípicos. *Rev GPU* 2006; 2; 1: 66-74
- 4.- Berman R M, Marcus R N, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle P K, *et al.* The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (6): 843-53

COMENTARIO DE LIBROS

The Medicalization of Society. On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders.

Autor: Peter Conrad

The Johns Hopkins University Press, 2007

204 páginas

Disponible en www.press.jhu.edu

Los médicos especialistas solemos ser monopolizados por los nichos en los cuales se desenvuelven nuestras respectivas especialidades y rara vez hacemos el saludable ejercicio de contemplar lo que está sucediendo con la medicina desde una visión panorámica. Claro, la inmediatez a que nos obliga la necesidad de satisfacer las demandas concretas de nuestros pacientes nos impide muchas veces analizar con la perspectiva suficiente los cambios que afectan globalmente a nuestra disciplina. Uno de ellos es la medicalización creciente de la vida en el planeta.

Con más fuerza de lo que comúnmente advertimos, y con más claridad que lo que solemos visualizar, en los últimos treinta años la medicina ha devenido en un dominio más extenso y que en mayor medida influye en la manera de las personas de entender y cuidar su salud.

Sobre estos tópicos trata este libro apasionante. Su autor -uno de los expertos en sociología médica más notables a nivel mundiales- conduce por un periplo que se inició en la década del setenta cuando dedicó su tesis doctoral a la medicalización de la hiperactividad en los niños. Desde entonces, a través del método inductivo, a partir del estudio de situaciones particulares, ha contribuido a iluminar conceptualmente esta área del conocimiento. Esto de ninguna manera ha resuelto el asunto de cómo lograr una definición acabada del fenómeno de la medicalización que vaya más allá de aseverar que es el proceso por medio del cual problemas no médicos son definidos y tratados como temas médicos.

Así, las definiciones son diversas. Mientras las hay de tipo más restringido, como la que sostiene que la medicalización significa que las decisiones humanas (tanto en un nivel más individual como colectivo) se basan crecientemente en consideraciones relacionadas con

la salud, otras -por ejemplo las de algunos profesionales de las ciencias sociales- subrayan el hecho de cómo las transformaciones sociales asociadas a la medicalización se originan en el gremio médico y confieren poder a los profesionales de la salud.

Por doquier, se aprecia que ha aumentado enormemente el número de problemas de la vida que se define de índole médica. Pensemos, por ejemplo, en la irrupción durante la década del noventa del diagnóstico de Déficit Atencional del Adulto. ¿No será -se pregunta el autor- la medicalización de la *underperformance*? Esta se daría en el contexto de una disminución cada vez mayor de la tolerancia de la población a los síntomas leves. Pero más aún, algunos autores afirman que la medicalización transforma aspectos cotidianos en patología, estrechando el rango de lo considerado aceptable.

Entre otros ejemplos de medicalización, aunque respetando naturalmente los matices, cabe incluir el parto y la muerte, la infertilidad, el climaterio, la cirugía estética, la cirugía de la obesidad, varios tipos de adicciones, el *jet lag*, el uso poco juicioso del modafinilo, de la hormona de crecimiento, etc. Como en forma acertada se sostiene en el texto, si bien tradicionalmente la medicalización afectaba más a las mujeres, en la actualidad es muy notoria entre los varones, en especial entre los de mayor edad. De esto da cuenta la progresiva mayor incorporación de la andropausia, la calvicie y la disfunción eréctil al ámbito médico.

Enseguida, no se puede desconocer que existe un fenómeno similar al de la medicalización pero de signo opuesto y de menor fuerza, llamado desmedicalización. En efecto, mientras en el siglo 19 la masturbación se consideraba una enfermedad y ameritaba, como tal, la intervención médica, hoy se interpreta como una práctica sin connotación patológica. Como se sabe, lo mismo ha sucedido con la homosexualidad, desmedicalizada oficialmente en la década del setenta. En un sentido parecido, en los Estados Unidos el movimiento de los discapacitados ha abogado, con éxito parcial hasta hora, por una desmedicalización de la discapacidad, propo-

niendo su adscripción al campo de los derechos civiles y la igualdad de oportunidades.

Ahora bien, uno de los tópicos más interesantes que trata el libro dice relación con el cambio en las fuerzas impulsoras del proceso de medicalización que se advierte en los últimos años, como asimismo con los cambios que las políticas públicas y el desarrollo científico actual permiten avizorar para el futuro. En la década del setenta las fuerzas más importantes detrás de la medicalización eran los médicos, los movimientos sociales y los grupos de interés. Así, el feminismo influyó para que los médicos hicieran suyo el concepto de "síndrome premenstrual" y *alcohólicos anónimos* promovió, incluso antes que los médicos, la conceptualización de la dependencia al alcohol como enfermedad. En la actualidad, los médicos son cada vez menos protagonistas y las principales fuerzas impulsoras de la medicalización son la industria farmacéutica y biotecnológica, los consumidores y la salud administrada. Mientras la autoridad sanitaria -dice el autor- ha desplazado su atención desde el tema del acceso al control de costos, la

industria farmacéutica estaría más preocupada del *marketing* de enfermedades y luego de promover productos para tratar esas enfermedades.

Se trata de un libro lúcido sobre un tema complejo. Interesará a todo aquel (no sólo profesional de la salud) que desee acceder a una visión global sobre el impacto de la medicina en la sociedad actual. Para bien o para mal, nuestra profesión se infiltra en la vida cotidiana de todos nosotros. Es un hecho insoslayable que este libro se encarga de desentrañar. Al hacerlo expone una serie de hechos relevantes; entre ellos, que la medicalización focaliza la fuente de los problemas en el individuo más que en el ambiente social y privilegia, de ese modo, las intervenciones médicas individuales en desmedro de soluciones más colectivas o sociales. No es un aporte menor en una época en que el individualismo es tal vez el sello principal de la sociedad en que vivimos.

Enrique Jadresic M.

Instrucciones para los Autores

1. Los trabajos, enviados a los Editores de la Revista de Trastornos del Ánimo, incluyendo el material para suplementos, deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas", establecidos por el *International Committee of Medical Journal Editors*, actualizados en octubre de 2001 en el sitio WEB www.icmje.org. Información editorial adicional, se encuentra en la página Web de la *World Association of Medical Editors*, www.wame.org.
2. Los trabajos deben ser originales e inéditos, estar escritos en español o inglés y ajustarse a las normas de publicación de la Revista. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales serán sometidos al comité editorial. La Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original.
3. Debe remitirse el material vía correo electrónico, usando programa *Microsoft Word*, versión para PC. Se solicita a los autores conservar copia de su trabajo y del correo electrónico enviado. El trabajo deberá tener el siguiente formato: hojas numeradas ángulo superior derecho, empezando por la página del título, sin membretes, doble espacio, letra de 12 puntos *Times New Roman* y justificada a la izquierda. La extensión del texto considera límites máximos según el tipo del trabajo: Artículos de revisión hasta 25 páginas, Trabajos de investigación hasta 20 páginas, Casos clínicos hasta 10 páginas (agregándoles hasta 2 Tablas y 2 Figuras), y no más de 80 referencias. Las cartas al Editor y los Reportes breves no deben exceder 3 páginas, incluyendo hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.
4. En la página inicial se escribirá el título del trabajo, breve pero informativo, en español e inglés. Se debe señalar a los autores con nombre de pila, apellido paterno, inicial del apellido materno. Quienes deseen usar su apellido materno en forma completa podrán poner un guión entre ambos apellidos. Señale el nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció cada autor durante la ejecución del trabajo; fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (*grants*), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. En forma separada se explicitará el nombre, dirección postal, dirección electrónica y teléfono del autor que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito y del contacto con el comité editorial.
5. La segunda página debe incluir un resumen en español de no más de 250 palabras. El formato debe ser "estructurado" incluyendo explícitamente: introducción, método, resultados y conclusiones. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores deben proponer 3 a 10 palabras clave o *key words* (en español e inglés), que deben ser elegidas en la lista del *Index Medicus (Medical Subjects Headings)*. Se recomienda a los autores que proporcionen su propia traducción del título y resumen al inglés.
6. Los autores no están obligados a un formato uniforme, pero en los artículos de observación y experimentales se recomienda el empleo de secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. Cuando se incluyan experimentos en seres humanos, explicitar que los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (1975), modificadas en 1983 y adjuntar la aprobación del comité de ética de la institución en que se efectuó el estudio.

7. Cuando se trate de un trabajo de investigación, en la sección método describa: la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc, y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso los estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.
8. Las tablas se presentan en hojas separadas, indicando la posición aproximada que les corresponde en el texto, se identifican con números arábigos y texto en su borde superior. Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales. Las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la Tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.
9. Denominamos “Figura” a cualquier ilustración que no sea Tabla (Ejs: gráficos, radiografías, registro EEG y EMG, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo. Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas, no como fotocopias. Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación y los métodos de tinción empleados.

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista, su costo es fijado por los Impresores y deberá ser financiado por los autores.
10. Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto –no exceder las 40 (salvo los trabajos de revisión que se acepta hasta 80)– y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.
11. Detalles de formatos y ejemplos sobre el modo correcto de citar los diversos tipos de referencias se encuentran en “Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas”. www.icmje.org.

A continuación se ilustran algunas de las formas de más frecuente uso:

I. Revistas

a. **Artículo standard**

Formato: Autor(es), título del trabajo, nombre de la revista según abreviatura del *Index Medicus*, seguido del año; volumen: páginas inicial y final con números completos. (hemos optado por omitir el número, dentro del volumen). Se listan sólo los seis primeros autores; si el número de estos es superior a seis, deben nominarse los primeros seis y añadir la expresión *et al.* en cursiva.

Angst J. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19

Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, *et al.* Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65-74.

b. **Organización como autor**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282-284

c. **Volumen con suplemento**

Diekstra REW. Suicide and the attempted suicide: An international perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1989;40 Supl 354: 1-24

d. **Numeración de páginas con números romanos**

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:xi-xii.

II. Libros y monografías

Formato: autores, título del libro, ciudad en la que fue publicado, editorial y año. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí.

a. **Autor(es) de la obra en forma integral**

Kraepelin E. manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh: Thoemmes Press, 2002

b. **Editor(es) compilador(es) como autor(es)**

Yatham N, Kusumakar V, Kutcher S, editors. Bipolar Disorder. A Clinician's Guide to Biological Treatments. New York: Brunner-Routledge, 2002

Gasto C. Historia. En: Vieta E, Gasto C, editores. Trastornos bipolares. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997

c. **Capítulo de libro**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995

III. Otras fuentes

a. **Material audiovisual**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

b. Material electrónico*Revista on-line*

Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Sept [date cited]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no9/03-0362.htm>

Documento en sitio Web de organización

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated October 2001. Disponible en URL: <http://www.icmje.org/> Acceso verificado el 12 de febrero de 2005

12. Exprese sus agradecimientos sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo.
13. Guía de exigencias para los manuscritos, declaración de responsabilidad de autoría y transferencia de derechos de autor.

Conflicto de intereses: No existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito. Si existiera, será declarado en este documento y/o explicado en la página del título, al identificar las fuentes de financiamiento.

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la Revista de Trastornos del Ánimo, los derechos de autor serán transferidos a esta última. Asimismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los Editores de la Revista de Trastornos del Ánimo, consideren convenientes.

Los autores informan que el orden de aparición de sus nombres en el manuscrito aquí referido se acordó entre ellos y es producto de la proporción en que participaron en la elaboración del trabajo.

Nota de los editores: *El presente documento es una copia modificada de las Instrucciones para los autores de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría.*

Índice de autores

A		González M. Patricia	109	R		
Aranovich Ricardo	64	H		Ravera A. Gino		15
Artigas B. Rocío	137	Herane V. Andrés	100	Retamal C. Andrés		37
B		I		Risco N. Luis		15, 100, 119
Barroilhet D. Sergio	15	Ibáñez P. Carlos	137	Ruiz C. Cecilia		15
C		Ivanovic-Zuvic R. Fernando	55, 100, 147	S		
Colom V. Francesc	15	J		Silva I. Hernán		15
Cordero V. Miguel	27	Jadresic M. Enrique	162	Strejilevich Sergio		6
Correa D. Eduardo	43, 100, 109	Jiménez M. Marcela	137	O		
Chaparro C. Cristián	124	L		Olguín V. Pablo		100
D		Lolas S. Fernando	55, 100	Ortega G. Alonso		152
De la Cruz R. Rodrigo	160	Luna M. Iris	85	Ospina-Muñoz Doris		55
F		M		T		
Fardella B. Carlos	137	Martínez A. Juan Carlos	43	Trapp U. Alejandro		15
Fariás R. María Eugenia	27	Miño O. Viviana	37	V		
Fuentes F. Paola	72	P		Vega N. Ignacio		119
Fuentes S. Manuel	100	Palacios B. Estela	15	Vieta P. Eduard		15
G		W		Villalba R. Tamara		100
Gloger K. Sergio	137			Wenk W. Elisabeth		27

Índice temático

<i>Antipsicóticos atípicos</i>	
· Depresión mayor	160
· Obesidad, Diabetes	43
<i>Bipolaridad</i>	
· Factores predictores	109
· Impacto funcional	6
· Psicoeducación	55
· Psicoeducación. Tutor	100
· Roscharch	119
· Trastorno límite de personalidad	85
Comentario de libros	162
<i>Depresión</i>	
· Enfermedad o síndrome	124
· Hormona tiroidea	137
· Una mirada orteguiana	64
Estado disfórico	15
Hipomanía, puerperio	27
Modafinilo	147
Oxcarbazepina, hiponatremia	72
Robert Schumann	152
Suicidio, estacionalidad	37