

**Representante Legal:**

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Toda correspondencia y trabajos a ser publicados deben ser enviados a los editores:

Fernando Ivanovic-Zuvic 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: mcristina@editorialiku.cl

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-Zuvic R.
Eduardo Correa D.

Comité Editorial Nacional / Nacional Editorial Board

Enrique Jadresic
Juan Carlos Martínez
Pedro Retamal
Luis Risco
Graciela Rojas
Hernán Silva
Gustavo Figueroa
Muriel Halpern

Comité Editorial Internacional / International Editorial Board

Ari Albala (EEUU)
Renato Alarcón (EEUU)
Ricardo Araya (UK)
José Luis Ayuso (España)
Francesc Colom (España)
Alberto Fernández (Perú)
Moisés Gaviria (EEUU)
Silvia Gaviria (Colombia)
Valentim Gentil (Brasil)
Nassir Ghaemi (EEUU)
John Kelsoe (EEUU)
Flavio Kapczinski (Brasil)
Manuel Ortega (Venezuela)
Jan Scott (UK)
Sergio Strejilevich (Argentina)
Jorge Téllez (Colombia)
Leonardo Tondo (Italia)
Eduard Vieta (España)
Sydney Zisook (EEUU)

Corrección de Estilo

Lorena Seeger
Margarita Ossa

Traductor

Johanna Albala

Índice/Index

EDITORIAL/EDITORIAL	76
ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLE	
Detección de bipolaridad y predictores asociados en pacientes con depresión unipolar tratados en el sistema público de salud. Detection of bipolarity and associated predictors in patients with unipolar depression in treatment in the public health system.	
<i>Juan Pailahueque Q. y Carlos Parra D.</i>	78
Quetiapina en bajas dosis, una alternativa para tratar el insomnio relacionado a la depresión en el trastorno afectivo bipolar II. Low doses of Quetiapine, one option for bipolar II affective disorder depression insomnia related treatment.	
<i>Alvaro Campillay G.....</i>	87
Identificación de individuos en alto riesgo de presentar un trastorno afectivo bipolar. Identification of individuals in high risk of presenting a bipolar affective disorder.	
<i>Melina Vogel M.....</i>	93
Estudio descriptivo del uso de antidepresivos en pacientes bipolares en una unidad de trastornos afectivos bipolares en el sistema público. Descriptive study of the use of antidepressants in bipolar patients in an affective disorders unit in the public system.	
<i>Carolina Obreque S., Raúl Hernández M., José Antonio González U., Daniel Silva N. y Hernán Silva I.....</i>	100
Estrés oxidativo en el trastorno afectivo bipolar. Oxidative stress in bipolar disorder.	
<i>Alejandra Parada M.....</i>	109
ESTUDIOS CLÍNICOS / CLINICAL STUDIES	
Análisis de caso clínico presentado por miembro de la Unidad de Trastornos Bipolares, CPU y comentado por especialistas. A case presented by Bipolar Disorders Unit Fellow, CPU and commented by specialist.	116
ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO / ART AND MOOD DISORDERS	
Depresión interna: "Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella". Internal depression: "Things you can tell just by looking at her".	
<i>Gustavo Figueroa C.</i>	125
Índice de autores.....	134
Índice temático	135
Instrucciones a los autores. Instructions to authors.	136

EDITORIAL

En la editorial del número previo -Tras ánimo 2010; Vol 6, No1: 4-5- se señalaba que el Diplomado Trastornos del Animo impartido por los académicos de la Universidad de Chile -y algunos destacados invitados nacionales e internacionales- en las aulas de la Clínica Psiquiátrica Universitaria había llegado a su fin con las exposiciones de los alumnos de sus trabajos en diversos aspectos en la temática de la patología anímica. Se mencionaba que algunos de ellos serían publicados en Trastornos del Animo y la oportunidad llegó prontamente pues tendremos, desde este número, la posibilidad de conocer en forma paulatina la mayoría de los trabajos. Estos fueron desarrollados por los autores bajo la supervisión de los docentes de la Unidad, siendo además rigurosamente analizados por evaluadores externos, profesionales que contribuyeron a la revisión de los artículos, planteando sus observaciones que enriquecieron en muchos casos el resultado final de los escritos. Los editores y el comité editorial enviamos nuestros más profundos agradecimientos a los evaluadores externos, quienes desde el necesario anonimato deben estar satisfechos por el trabajo realizado.

Del mismo modo, en aquella editorial del número anterior de la revista Trastornos del Animo ya mencionada anunciábamos el primer encuentro Chileno-Argentino de Bipolaridad a ser desarrollado en el LXV Congreso Anual de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía en la ciudad de Coquimbo, IV Región. Efectivamente, este propósito se concretó en el Simposio "Límites y desafíos en Bipolaridad" que se llevó a cabo en salones del Hotel Enjoy, sede del Congreso. Participaron en esta oportunidad dos destacados investigadores argentinos, el Dr. Gustavo Vázquez que mostró sus estudios en relación con "Temperamentos afectivos y trastorno bipolar". El Dr. Vázquez es Director del Departamento de Neurociencias de la Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina. El Dr. Sergio Strejilevich, Director del programa de Trastornos Bipolares, Fundación Favalaro, Buenos Aires y vicepresidente de la Asociación Argentina de Trastornos del Humor (ASATHU) expuso sus estudios acerca de "Marcadores de recuperación funcional". Por el lado chileno, el Dr. Fernando Ivanovic-Zuvic expuso como representante de la Unidad de Trastornos Bipolares de la CPU, Facultad de Medicina, Universidad de Chile el tema "Hacia lo específico en bipolaridad. Una mirada desde la epilepsia". El marco conceptual introductorio fue realizado por el Dr. Eduardo Correa, miembro de la Unidad de Trastornos Bipolares de la CPU quien se refirió a la ya larga historia conjunta de investigación, trabajo y camaradería entre los "bipolarólogos" de ambos países, realizando un recorrido histórico de este vínculo y las tareas para el futuro, enfatizando en la necesidad de formar el capítulo chileno de la ISBD, aspecto que se hace necesario para la inserción internacional de las actividades que se efectúan en Chile en esta temática. El encuentro tuvo un alto nivel, excelente asistencia y participación de los auditores en las ponencias.

Pues bien, como se había comentado, presentaremos trabajos de nuestros alumnos del Diploma en Trastornos del Animo en el presente número. En primer lugar se abordará un tema de la mayor importancia para nuestro país. Numerosos estudios internacionales muestran que las cifras de sujetos bipolares impresionan ser superiores a las tradicionales, particularmente por la difícil pesquisa de fenómenos de la línea maníaca o hipomaníaca que se confunden con depresiones unipolares. Los autores presentan los resultados de la aplicación del MDQ, test validado en Chile para la pesquisa de los síntomas maniformes, cuyos resultados arrojan luces para obtener un perfil demográfico e epidemiológico más certero de los trastornos bipolares.

La Quetiapina es un fármaco que ha logrado alcanzar un lugar de relevancia en el manejo de los trastornos bipolares con acción no solo en las fases agudas de la enfermedad sino también como antirrecurrencial, asociado a otros estabilizadores. De este modo, antipsicóticos atípicos han logrado mostrar propiedades estabilizadoras a lo largo del tiempo. Se presenta un trabajo de uso de Quetiapina a bajas dosis como hipnoinductor en sujetos bipolares II, lo que favorece su empleo para lograr respuestas rápidas en los parámetros biológicos como son las alteraciones en el ritmo vigilia-sueño en estos pacientes.

Un estudio pretende identificar los factores de riesgo para presentar un trastorno afectivo bipolar, aspecto de la mayor importancia, pues sabemos que la edad de inicio de la enfermedad ocurre tempranamente en la vida, en la adolescencia, incluso en la niñez. Contar con un listado de factores de riesgo junto a un acercamiento terapéutico temprano aliviará sin dudas las consecuencias no solo en la aparición de nuevos episodios sino además en las repercusiones sobre la capacidad funcional, déficit cognitivo y consecuencias sociales de la enfermedad.

Los antidepresivos son fármacos que mantienen una posición de controversia en el tratamiento de los trastornos bipolares. Diversos estudios muestran que pueden provocar cambios de fase hacia manías e hipomanías y lo que es de relevancia, también aceleración de ciclos, postulando los detractores de su empleo, que los pacientes tendrán una evolución más deletérea de su cuadro clínico. Un estudio de la situación presente en un Servicio de Psiquiatría de un Hospital General del sistema público de nuestro país es presentado para conocer en la práctica cotidiana real como se están empleando estos fármacos en nuestro medio.

Entre los factores etiológicos propuestos para comprender la revolución deletérea de los trastornos bipolares está el stress oxidativo, con sus consecuencias sobre los mecanismos de homeostasis celular, los que al fallar darán lugar a múltiples cambios con incluso fenómenos pro-apoptosis y muerte celular. Estos aspectos también han sido recogidos bajo el término de "carga alostática" o en otros términos, el costo que el organismo tiene que pagar para adaptarse a situaciones estresantes.

En la sección estudios clínicos se presenta un paciente que desarrolló un cuadro clínico que plantea la discusión de los límites de los trastornos bipolares con cuadros del espectro esquizofrénico y sus casos intermedios como los trastornos esquizoafectivos. Como comentaristas participaron en la discusión el Dr. Gustavo Vazquez de Argentina, la Dra. Patricia Tapia de la Clínica Psiquiátrica Universitaria y el Dr. Juan Carlos Martínez, Psiquiatra Infantil, opinión interesante dada la edad del paciente estudiado.

En la sección arte y trastornos del ánimo el Dr. Gustavo Figueroa, Maestro de la Psiquiatría Chilena expone un acucioso análisis de una obra de cine que sondea los misterios de la depresión, esta vez mediante el relato femenino de vivencias intensas como la maternidad y otras, las que son descritas con la profundidad y humanidad que el autor ya nos tiene acostumbrados.

Esperamos que los temas sean de vuestro interés, especialmente al presentar trabajos provenientes de alumnos del Diplomado Trastornos del Animo que han efectuado tanto importantes estudios empíricos como revisiones acabadas sobre un determinado tema.

Los editores

ARTÍCULO ORIGINAL

Detección de bipolaridad y predictores asociados en pacientes con depresión unipolar tratados en el sistema público de salud

Juan Pailahueque Q.¹ y Carlos Parra D.²

Detection of bipolarity and associated predictors in patients with unipolar depression in treatment in the public health system

Objectives: To detect possible bipolarity in patients diagnosed with unipolar depression (intermittent and recurrent), who are being treated through the public health system, by means of a survey which has been validated in our country (MDQ), to make a comparison between the groups that responded positively to the survey's criteria and those who did not, in relation to the variables associated to bipolarity in the literature. **Method:** 101 depressive outpatients from the Depression Programs of the Main Hospitals of Chillán and Los Angeles self administered the MDQ. Those same patients were asked to complete an attached questionnaire, which was administered by a psychiatrist in order to ascertain the bipolarity predictor factors. The acquired information was analyzed through the statistics software SPSS 12.0. The descriptive analysis of the sociodemographic and clinic variables was carried out through the summary frequency and statistics. **Results:** 33.7% of the patients responded to the MDQ positively, with the survey being adequately validated and trusted (Cronbach's alpha 0.75). A positive relationship was found between the following and probable bipolarity: younger age during the first depressive episode, suicidal attempts background, postpartum depression and drug abuse/dependency. **Conclusions:** According to a survey validated by our country, one third of the studied patients, who were diagnosed with unipolar depression present a probable bipolar disorder. The factors known through foreign studies are confirmed to be related to bipolarity. The correct and early detection of the Bipolar Disorder are imperative in order to perform an adequate treatment which improves the patient's quality of life.

Key words: Bipolar disorder, Depression, Screening, MDQ.

Resumen

Objetivos: Detectar probable bipolaridad en pacientes que hayan recibido el diagnóstico de depresión unipolar (episódica o recurrente) y que se tratan en el sistema público de salud mediante la aplicación de una encuesta validada en nuestro país (MDQ). Realizar una comparación entre los grupos que respondieron positivamente los criterios de la encuesta y los que no lo hicieron, frente a variables asociadas con bipolaridad en la literatura. **Método:** 101 pacientes

Recibido: Abril de 2010, Aceptado: Octubre de 2010

¹ Médico Psiquiatra Unidad de Salud Mental Complejo Hospitalario Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles.

² Médico Psiquiatra Hospital Herminia Martín, Chillán y COSAM San Carlos.

depresivos ambulatorios de los Programas de Depresión de los Hospitales Base de Chillán y Los Ángeles se autoaplicaron el MDQ y se les solicitó responder un cuestionario anexo, aplicado por médico psiquiatra, para pesquisar factores predictores de bipolaridad. Se analizó la información obtenida mediante el programa estadístico SPSS 12.0. Se efectuó el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas, a través de distribución de frecuencia y estadísticos de resumen. **Resultados:** 33,7 % de los pacientes respondió positivamente el MDQ, con una adecuada validez y confiabilidad de la encuesta (α de Cronbach 0,75). Se encontró relación positiva entre menor edad del primer episodio depresivo, antecedente de intentos suicidas, depresión posparto y de abuso/dependencia de drogas con probable bipolaridad. **Conclusiones:** Un tercio de los pacientes estudiados, diagnosticados como depresivos unipolares, presenta un probable trastorno bipolar según una encuesta validada en nuestro medio. Se confirma como relacionados con bipolaridad factores conocidos en estudios extranjeros. Es muy importante la detección correcta y precoz del trastorno bipolar para realizar un tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Trastorno bipolar, Depresión, Tamizaje, MDQ.

Introducción

El Trastorno Bipolar es una enfermedad severa, crónica y recurrente, con sintomatología que, en algunos casos, persiste durante largos períodos de la vida^{1,2}.

La prevalencia de vida del TB tipo I es aproximadamente del 1%, mientras que la prevalencia de vida para trastornos del denominado "espectro bipolar" es del 3,0% al 6,5%^{2,3}. Estudios epidemiológicos indican una prevalencia del TB tipo II en un 5% de la población⁴. La correcta identificación de, al menos de un episodio previo de hipomanía, permite diagnosticar correctamente el trastorno bipolar tipo II.

El subdiagnóstico del TB y la consecuente falta de un tratamiento adecuado son hechos frecuentes y se constituyen como factores potencialmente graves para la integridad y calidad de vida de los pacientes. Estos pacientes son, a menudo, tratados exclusivamente con antidepresivos, lo que empeora el curso de la enfermedad y fomenta la aparición de ciclación rápida, estados mixtos, la comorbilidad con abuso de sustancias, el riesgo de suicidio^{5,6} y refractariedad al tratamiento con estabilizadores del ánimo cuando son instaurados de forma tardía. Algunos estudios indican que un diagnóstico correcto de trastorno bipolar tarda entre 8 y 10 años⁵.

El diagnóstico inadecuado puede tener importantes consecuencias negativas sobre el resultado funcional de pacientes bipolares. Un diagnóstico y tratamiento precoz son necesarios para evitar complicaciones y el impacto

sobre el funcionamiento social y ocupacional^{7,8}.

Algunos trabajos demuestran que hasta un 40% de pacientes con Trastorno Bipolar con síntomas depresivos previos, había recibido equivocadamente el diagnóstico de depresión unipolar⁹. Cuando son evaluados pacientes con episodios previos claros de hipomanía el diagnóstico de trastorno bipolar no es difícil. Sin embargo, el diagnóstico en la práctica es complejo, entre otros factores, por:

- 1.- Cuando el paciente busca ayuda por un episodio anímico, en general lo hace cuando presenta síntomas de tipo depresivo (y no maníacos o hipomaniacos).
- 2.- Los criterios diagnósticos para la fase depresiva del trastorno bipolar y para la depresión unipolar son idénticos en el DSM-IV.
- 3.- No es fácil averiguar en forma retrospectiva los episodios pasados de hipomanía, pues los pacientes no consideran anormales sus síntomas.

La atención constante a los indicadores potenciales de bipolaridad, destacados desde hace un tiempo ya por varios autores, puede ayudar al clínico a reconocer los casos de bipolaridad entre pacientes depresivos.

Variadas investigaciones han intentado identificar rasgos clínicos asociados con la bipolaridad, los que incluyen: historia familiar de trastorno bipolar, historia de hipomanía inducida por antidepresivos, una personalidad hipértimica de base, la temprana edad de inicio de enfermedad, un modelo de enfermedad recurrente, una historia de episodios depresivos

breves, síntomas atípicos, el inicio postparto, y la presencia de síntomas psicóticos^{10,11}. Además, la labilidad del ánimo ha sido propuesta como indicador potente de bipolaridad tipo II¹².

En la práctica clínica, los cuestionarios auto administrados, como el Cuestionario de Trastornos del ánimo (MDQ, por sus siglas en inglés), tienen utilidad clínica en la medida que mejora la eficacia de la evaluación diagnóstica.

El MDQ es un instrumento breve y fácil de usar, diseñado para la detección del trastorno bipolar¹³. El MDQ tiene una sensibilidad de 73% y especificidad de 90% para el diagnóstico del espectro bipolar en una muestra clínica¹³ y sensibilidad de 28% y especificidad de 97% en muestras de la comunidad¹⁴.

En Chile, el instrumento fue validado por el Vöhringer y cols, en población chilena consultante en la Clínica de Trastornos del Ánimo del Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz B". La sensibilidad encontrada en esa población fue de 0,66 y la especificidad de 0,82, similar a los valores encontrados en trabajos norteamericanos y europeos¹⁵.

Método

Muestra

Se efectuó un estudio cuantitativo, no experimental, transversal y correlacional en pacientes ambulatorios que se encontraban en tratamiento en los Programas GES Depresión (Garantías Explícitas en Salud) de los Hospitales Clínico Herminda Martín de Chillán y Complejo Hospitalario Víctor Ríos Ruiz de Los Ángeles, entre los meses de Diciembre de 2009 y Enero de 2010.

El objetivo principal del estudio era la detección de Trastorno Bipolar en pacientes en tratamiento por un Episodio Depresivo Mayor; de manera secundaria, la determinación de variables sociodemográficas y clínicas que se asociaran al diagnóstico de bipolaridad.

Participaron de la investigación 101 pacientes consecutivos con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor, episodio único o episodio recurrente. Cincuenta y un pacientes provenían del Hospital de Chillán y cincuenta del Hospital de Los Ángeles. Los pacientes fueron seleccionados si cumplían con los siguientes criterios: Diagnóstico de Trastorno Depresivo

Mayor (Episódico o Recurrente) de intensidad moderada a severa hecho por Médico Psiquiatra según criterios vigentes en Chile (CIE-10), ambos sexos, edad entre 15 y 65 años. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de Trastorno Bipolar y los pacientes con síntomas psicóticos al momento del estudio. Los 101 pacientes del estudio aceptaron voluntariamente su participación en la investigación firmando un consentimiento informado y respondieron los cuestionarios aplicados en su totalidad.

Instrumentos

Se aplicó el cuestionario auto administrado de tamizaje de bipolaridad conocido como MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*)¹³, que consta de cinco ítems. El primer ítem lo conforman 13 preguntas sobre síntomas maníacos que deben responderse afirmativa o negativamente. El segundo ítem pregunta si los síntomas maníacos ocurrieron al mismo tiempo; el tercero, sobre la repercusión funcional de los síntomas en el paciente; el cuarto, si tiene antecedentes familiares de trastorno bipolar; el quinto ítem consulta si el paciente ha recibido previamente el diagnóstico de bipolaridad. Una adaptación transcultural de esta encuesta al idioma castellano es ampliamente usada. En nuestro país, el MDQ fue validado en fecha reciente, (¹⁵) mostrando adecuada validez y confiabilidad. En nuestro estudio, el cuestionario obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach de 0,73 para las preguntas del primer ítem (solo), y de 0,75 para los ítems 1,2 y 3 (en conjunto).

Además, se aplicó un cuestionario anexo por parte de los psiquiatras investigadores a cada uno de los pacientes, que consultaba por variables sociodemográficas y clínicas: presencia de ideas y/o intentos suicidas en la actualidad o el pasado, historia de depresión posparto, edad del primer episodio afectivo (depresión o manía), historia de activación o euforia con el uso de antidepresivos, antecedentes de abuso de sustancias o alcohol.

Respecto de la depresión post parto, la pregunta fue formulada para las mujeres que han tenido hijos de la siguiente manera: ¿Le fue a usted diagnosticada una depresión en el período posterior al parto o recuerda haber iniciado una depresión dentro del primer trimestre si-

guiente a uno de sus partos?

Respecto de la activación o euforia con el uso de antidepresivos, la pregunta fue formulada de la siguiente manera: ¿Recuerda usted haber sentido elevada energía, hiperactividad inusual para usted o conducta desinhibida mientras usó algún medicamento antidepresivo? Respecto del abuso de alcohol o sustancias, se preguntó abiertamente: ¿Considera que en algún periodo de su vida tuvo un abuso o dependencia de alcohol o de drogas?

Respecto de los antecedentes de bipolaridad en la familia, se preguntó: ¿Sabe usted si un familiar cercano o lejano tiene el diagnóstico de trastorno bipolar? Se averiguó, según el caso, el grado de conocimiento de lo que es el trastorno bipolar. En el caso de no haber conocimiento alguno, se dio una explicación breve de lo que se trata la patología. (ver anexo N° 1).

Análisis de los datos

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 12.0. Se determinó la confiabilidad del cuestionario MDQ a través de la evaluación de la consis-

tencia interna con el coeficiente alfa de Cronbach. Se efectuó el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas, a través de distribución de frecuencia y estadísticos de resumen.

El análisis estadístico para estudiar la relación entre variables categóricas, o cuando la distribución de frecuencia presentaba una distribución no normal, fue realizada por medio del *test* de χ^2 y el *test* de Mann-Whitney. En la comparación de variables continuas se empleó la prueba t de Student. Se estableció un nivel de significación estadística de 0,05.

Resultados

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 1.

Del total de pacientes en estudio, el 84,2% (N = 85) eran del género femenino. El promedio de edad de los pacientes fue de 42,2 años (DS = 12,5), con un mínimo de 15 años y un máximo de 64 años. Se consideró MDQ (+) aquellos con 7 o más puntos en el ítem I del cuestionario más simultaneidad de síntomas y menoscabo funcional moderado a severo. Según

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados

	n	%
Género		
Femenino	85	84,2
Masculino	16	15,8
Edad	Promedio (DS) 42,2 (12,5)	Min-Max 15 - 64
MDQ positivo	34	33,7
Antecedente familiar de bipolaridad	28	27,7
Ideas suicidas	86	85,1
Intentos suicidas	37	36,6
N° intentos en intentadores	1	43,3
	2 - 3	32,4
	4 - 8	24,3
Antecedente de depresión posparto	32	41,0
Edad del 1° episodio antidepresivo	Promedio (DS) 27,2 (10,9)	Min-Max 14-56
Euforia con antidepresivos	42	41,6
Consumo abusivo/dependencia de alcohol	22	21,8
Consumo abusivo/dependencia de drogas	6	5,9

esto, el 33,7% (N = 34) de los pacientes tuvo screening positivo para bipolaridad. El 27,7% (N = 28) tenía el antecedente de algún familiar consanguíneo con diagnóstico de Trastorno Bipolar. Del total de pacientes, el 85,1% (N = 82) había presentado ideas suicidas, mientras que un 36,6% (N = 37) había realizado uno o más intentos de suicidio. De los intentadores de suicidio, el 43,3% (N = 16) había realizado un intento; el 32,4% (N = 12) realizó dos a tres intentos autolíticos, y el 24,3% (N = 9), cuatro o más tentativas suicidas. El número más alto de intentos suicidas fue de ocho, reportado por tres de los pacientes.

Del total de mujeres que habían tenido hijos (N = 78), el 41,0% (N = 32) tenía el antecedente de haber sufrido Depresión Postparto. La edad promedio de presentación del primer episodio depresivo fue de 27,2 años (DS = 10,9), con una edad mínima de 14 y una máxima de 56 años. El 41,6% (N = 42) de los pacientes estudiados aportaba el dato de haber presentado euforia con el uso de antidepresivos. El 21,8% (N = 22) tenía el antecedente de abuso o dependencia de alcohol y el 5,9% (N = 6), de drogas. Las drogas informadas por los pacientes estudiados fueron: benzodiazepinas, relajantes musculares, marihuana y cocaína.

Los resultados de análisis de la relación entre las variables de interés en el estudio se muestran en la Tabla 2.

Para evaluar la relación entre género y probable bipolaridad se empleó la prueba de chi-cuadrado de independencia.

El análisis de los datos mostró que no existe relación significativa entre género y probable bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 0,05; p > 0,05. El porcentaje de mujeres que presentan MDQ (+) (34,1%, n = 29) es similar al porcentaje observado en los hombres (31,4%, n = 5).

Para estudiar la asociación con la edad, se utilizó la prueba t de student para muestras independientes.

El análisis de los resultados permitió concluir que no existe diferencia significativa en la edad entre el grupo MDQ (+) y el grupo MDQ (-), t (99) = -0,55; p > 0,05. Los pacientes con screening MDQ (+) obtuvieron un promedio de edad muy similar a los MDQ (-) (MDQ (+), M = 43,2 DS = 12,6; MDQ (-), M = 41,7, DS = 12,5). La diferencia en los promedios correspondió a -1,45 (95% UC = -6,67 a 3,78).

La relación entre probable bipolaridad y

antecedente de bipolaridad en la familia, depresión post parto, euforia con antidepresivos, abuso / dependencia al alcohol, abuso / dependencia a drogas, ideación suicida e intentos de suicidio fue evaluada a través de la prueba de chi-cuadrado de independencia.

El análisis evidenció que no existe relación significativa entre antecedente de trastorno bipolar en la familia y probable bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 0,55; p > 0,05. El porcentaje de pacientes con antecedente de trastorno bipolar en su familia que presentan MDQ (+) (39,3%, n = 11) no tiene mayor diferencia con el porcentaje observado en los pacientes que no tienen ese antecedente (31,5%, n = 23).

En cambio, se encontró relación estadísticamente significativa entre el antecedente de depresión post parto y probable bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 3,60; p < 0,05. El porcentaje de mujeres con antecedente de depresión post parto que presentan MDQ (+) (46,9%, n = 15) es superior al de las mujeres sin antecedente de depresión post parto (26,1%, n = 12).

El antecedente de euforia con el uso de antidepresivos no se relacionó significativamente con probable bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 2,72; p > 0,05. Si bien, el porcentaje de pacientes con antecedente de euforia con antidepresivos y MDQ (+) (42,9%, n = 18) es mayor que el porcentaje del grupo sin dicho antecedente (27,1%, n = 16), la diferencia no alcanzó significación estadística.

Del mismo modo, el antecedente de abuso/dependencia de alcohol tampoco se asoció en forma estadísticamente significativa con antecedente de bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 0,51; p > 0,05. Se observó que el porcentaje del grupo con antecedente de abuso/dependencia de alcohol y MDQ (+) (27,3%, n = 6) es menor que el porcentaje del grupo de pacientes sin abuso/dependencia de alcohol (35,4%, n = 28), pero dicha diferencia no fue significativa.

Por otro lado, el antecedente de abuso/dependencia de drogas y probable bipolaridad sí se relacionaron significativamente, χ^2 (1, n = 101) = 7,05; p < 0,01. El porcentaje de pacientes con antecedente de abuso/dependencia de drogas que presentaron MDQ (+) (83,3%, n = 5) fue superior al de los pacientes sin ese antecedente (30,5%, n = 29).

En cuanto al antecedente de ideación suicida y su asociación con probable bipolaridad, el análisis evidenció que no existe relación en-

Tabla 2. Coeficientes y niveles de significación entre variables predictivas y probable bipolaridad

	MDQ (-)		MDQ (+)		valor coef	p a
	n	%	n	%		
Género					0,05	0,824
Masculino	11	68,8	5	31,2		
Femenino	56	65,9	29	34,1		
Antec. familiar de bipolaridad					0,55	0,459
No	50	68,5	23	31,5		
Sí	17	60,7	11	39,3		
Ideación suicida					1,47	0,225
No	12	80,0	3	20,0		
Sí	55	64,0	31	36,0		
Intento de suicidio					5,87	0,015
No	48	75,0	16	25,0		
Sí	19	51,4	18	48,6		
Antec. Depresión posparto					3,60	0,050
No	34	73,9	12	26,1		
Sí	17	53,1	15	46,9		
Antec. Euforia con antidepresivos					2,72	0,099
No	43	72,9	16	27,1		
Sí	24	57,1	18	42,9		
Consumo abusivo/dependencia OH					0,51	0,473
No	51	64,6	28	35,4		
Sí	16	72,7	6	27,3		
Consumo abusivo/dependencia drogas					7,04	0,008
No	66	69,5	29	30,5		
Sí	1	16,7	5	83,3		
Edad	Promedio (DS)	Promedio (DS)	Promedio (DS)	valor coef	p b	
	41,7 (12,5)	43,2 (12,6)		-0,549	0,292	
	Mediana (RI)	Mediana (RI)		valor coef	p c	
Número intentos suicidas	0 (1)	1(3)		-2,479	0,006	
Edad 1º episodio depresivo	27 (18)	20 (13)		-1,961	0,024	

p a = p value χ^2

p b = p value t student

p c = p value U de Mann-Whitney

tre esas variables, χ^2 (1, n = 101) = 1,47; p > 0,05. Si bien, el porcentaje de pacientes con antecedente de ideas suicidas que presentaron MDQ (+) (36,0%, n = 31) es mayor al de los pacientes sin ideación suicida (20,0%, n = 3), la diferencia no alcanzó a ser significativa.

En cambio, sí existen diferencias significativas en el screening MDQ de pacientes con respecto al antecedente de intento de suicidio, revelándose relación significativa entre intentos de suicidio y probable bipolaridad, χ^2 (1, n = 101) = 5,87; p < 0,05. El porcentaje de pacientes con antecedente de intentos suicidas que presentaron MDQ (+) (48,6%, n = 18) es superior al de los pacientes sin tentativas suicidas (25,0%, n = 16).

Dado que la distribución de los datos para

el número de intentos de suicidio así como para la edad del primer episodio depresivo resultó ser asimétrica, se empleó la prueba U de Mann - Whitney. Al comparar el número de intentos de suicidio correspondiente a pacientes con screening MDQ (+) y aquellos con MDQ (-), se observó que los primeros obtuvieron una mediana de 1 (RI = 3), mientras que los segundos tuvieron una mediana de 0 (RI = 1). Los resultados de la aplicación de la prueba U de Mann - Whitney llevan a concluir que los pacientes con MDQ (+) presentaron un número de intentos de suicidio significativamente superior a los MDQ (-), Z = -2,479; p < 0,01.

Asimismo, se encontró relación significativa entre edad de presentación del primer episodio depresivo y probable bipolaridad. Los pa-

cientes con MDQ (+) obtuvieron una mediana de 20 (RI = 13), mientras que los con MDQ (-) tuvieron una mediana de 27 (RI = 18). Se concluye, entonces, que los pacientes con MDQ (+) presentaron una edad de comienzo de su primer episodio depresivo significativamente inferior a los que respondieron negativamente al MDQ, $Z = -1,961$; $p < 0,05$.

Discusión

Los resultados obtenidos deben ser valorados en el contexto en que ellos fueron obtenidos. Se trata de un grupo de pacientes usuarios del sistema público de salud, beneficiarios del sistema GES- Depresión. (Garantías Explícitas en Salud), todos ellos referidos por médicos no especialistas desde la atención primaria de salud, a menudo con refractariedad a tratamiento con antidepresivos disponibles en ese nivel de atención, y con sintomatología compatible con depresión severa según guías clínicas GES (depresión mayor con riesgo suicida y/o síntomas psicóticos).

Debido a que fueron pacientes consecutivos, la composición de la muestra fue heterogénea en cuanto a: duración del tratamiento previo, número de tratamientos empleados, tipo de fármacos usados al momento de realizar la encuesta, comorbilidad con patologías de los ejes I y II. En el aspecto sociodemográfico, la procedencia de los pacientes fue diversa (origen urbano y rural), los niveles socioeconómicos predominantes medios y bajos.

Los diagnósticos de todos ellos fueron realizados con criterios clínicos por distintos psiquiatras sin el uso de instrumentos estandarizados.

La confiabilidad de los antecedentes evaluados a través de la encuesta tiene posiblemente los sesgos que ocurren producto de las fallas en la comprensión, insight o datos imprecisos aportados por los pacientes lo que ocurre también en la actividad clínica cotidiana.

Creemos que esta muestra puede ser el reflejo de realidades comunes de varios hospitales de referencia del país (sobre todo de regiones).

Considerando las características de la muestra, en los resultados llama la atención el elevado porcentaje con MDQ (+) (33,7%). Este porcentaje es similar al obtenido en trabajos

publicados. Un trabajo reciente de Vieta y cols, demuestra una tasa de 24% de MDQ positivo en pacientes con diagnóstico previo de depresión unipolar¹⁶. Angst y colegas encontraron en pacientes con depresión mayor una prevalencia de 25-50% de trastorno bipolar¹⁷. Un estudio nacional francés multicéntrico (EPIDEP) mostró que un 46% de los pacientes depresivos tenían un trastorno bipolar tipo I o II¹⁸.

La no existencia de relación estadísticamente significativa entre MDQ (+) y antecedente familiar de bipolaridad pudiera ser explicado por la forma en la que la información fue obtenida, es decir, sin una investigación sistemática, sino con los datos aportados por los pacientes en el momento de la encuesta. Este resultado puede estar influido por falta de información disponible de antecedentes familiares remotos o la no comprensión del concepto de bipolaridad.

Respecto del abuso de sustancias es llamativa la falta de asociación entre bipolaridad MDQ (+) y abuso de alcohol, largamente reportada en la literatura^{19,20}. Una de las razones que podría explicar este hecho es un menor auto reconocimiento de este subgrupo de pacientes constituido mayoritariamente por pacientes de sexo femenino. Por otra parte, se confirma, con significación estadística, la asociación de bipolaridad y abuso de drogas ilícitas²⁰.

También son confirmadas la asociación con mayor riesgo suicida (más elevado número de intentos suicidas previos) y en mujeres que han tenido hijos, mayor tasa de depresión post parto en los casos que respondieron positivamente al MDQ^{21,22}.

Los pacientes que son MDQ (+) en esta muestra no cuentan con antecedentes clínicos de hipomanía en la revisión de sus fichas clínicas y, en general, han sido evaluados sucesivamente por médicos generales y psiquiatras tratantes y diagnosticados como depresivos unipolares. En este grupo, se encuentran probablemente bipolares II y diversas formas de depresiones mixtas, agitadas, irritables y cicladores rápidos con respuesta pobre a tratamiento con antidepresivos.

Sería de gran importancia incorporar sistemas de tamizaje en la práctica clínica habitual, para contribuir a evitar los efectos iatrogénicos derivados de la utilización de tratamientos farmacológicos equivocados, que empeoran la respuesta y el pronóstico a largo plazo de los

pacientes pertenecientes al denominado "Espectro Bipolar".

Conclusiones

El MDQ es un instrumento de fácil aplicación en la práctica clínica. Los resultados sugieren la importancia de ciertos antecedentes a evaluar para hacer el diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y bipolar tales como: la pesquisa de antecedentes de abuso de sustancias, de depresión post parto, suicidalidad y edad de inicio precoz de depresión. Esto es especialmente útil en ausencia de antecedentes claros de episodios de hipomanía.

Este estudio representa una aproximación inicial al estudio de la verdadera composición de los pacientes en tratamiento por Depresión en la clínica, en este caso dentro del marco del programa GES del Ministerio de Salud.

Posteriores estudios, con muestras más extensas y representativas de otros segmentos geográficos y sociodemográficos pueden aportar mayor claridad respecto de la realidad nacional en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los episodios depresivos.

Referencias

- 1.- Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 98-101
- 2.- Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 15): 5-9
- 3.- Merikangas KR, Akiskal H, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, *et al.* Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543-52
- 4.- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 11-21
- 5.- Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44
- 6.- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-8
- 7.- Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Góikolea JM, Salamero M, *et al.* Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103-13
- 8.- Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007; 33: 886-92
- 9.- Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44
- 10.- Berk M, Berk L, Moss K, Dodd S, Malhi GS. Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better? *Med J Aust* 2006; 184: 459-62
- 11.- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 287-97
- 12.- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl 1): S5-S30
- 13.- Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck Jr. PE, *et al.* Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1873-5
- 14.- Hirschfeld RMA, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, *et al.* Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 178-80
- 15.- Vohringer P, Medina S, Alvear K, Espinosa C, Ruimallo P, Alexandrovich K, *et al.* *Rev GPU* 2008; 4; 3: 339-44
- 16.- Tafalla M, Sánchez-Moreno J, Díez T, Vieta E. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode. *J Affect Disord* 2009; 114: 229-304
- 17.- Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002; 1: 146-8
- 18.- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, *et al.* Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multisite study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-73
- 19.- Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck P E, Denicoff K, *et al.* Gender Differences in Prevalence, Risk, and Clinical Correlates of Alcoholism Comorbidity in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 883-9
- 20.- Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of Bipolar Spectrum Conditions in the Comorbidity of Mood and Substance Use Disorders: Results From the Zurich Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 47-52
- 21.- Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5(2): 115-28
- 22.- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 163-5

Agradecimientos: A la Dra. Lilian Salvo G. Psiquiatra. Hospital Clínico Herminda Martín. Chillán, por su aporte en el análisis estadístico de los datos recolectados.

ANEXO N° 1 CUESTIONARIO APLICADO

1-¿Algún familiar consanguíneo suyo ha sido diagnosticado como Bipolar?

SI _____

NO _____

2-¿Ha tenido usted en el pasado ideas o intentos de suicidio?

SI _____

NO _____

IDEAS

INTENTOS _____

Nº _____

3-¿Si es mujer y ha tenido hijos, sufrió usted de depresión post parto?

SI _____

NO _____

4-¿A qué edad, sufrió por primera vez una depresión o un estado de euforia?

5-Si ha sido tratado con antidepresivos, ¿experimentó Ud. un estado de activación o euforia con ellos?

SI _____

NO _____

6.- ¿Ha tenido problemas de abuso o dependencia de alcohol y/o drogas?

SI _____

NO _____

ALCOHOL _____

DROGAS _____

Correspondencia a:

Juan Pablo Pailahueque Quezada

Avenida Ricardo Vicuña 536. Los Ángeles.

Email: jpailahueque@msn.com

ARTÍCULO ORIGINAL

Quetiapina en bajas dosis, una alternativa para tratar el insomnio relacionado a la depresión en el trastorno afectivo bipolar II

Alvaro Campillay G.¹

Low doses of Quetiapine, one option for bipolar II affective disorder depression insomnia related treatment

Introduction: There is convenient have no addictive, well tolerated and efficient options for the symptomatic treatment of insomnia, at the onset of a stabilizer like Lamotrigine treatment of mild major depressive episodes in the bipolar II affective disorder. **Method:** Thirty (30) bipolar II patients with insomnia related to a mild major depressive episode (DSM-IV) were treated with Quetiapine under 100 mg/day at the first month of Lamotrigine treatment. They were evaluated at the onset and at the thirty days with the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Oviedo Sleep Quality Questionnaire (COS). **Results:** Twenty (20) patients finished the study, eighteen (18) reach insomnia relief with 57, 7 mg/day mean doses of Quetiapine. **Conclusions:** Low doses Quetiapine seems a good option for insomnia treatment of mild major depressive episodes in the bipolar II affective disorder. Although controlled trials are necessary.

Key words: Quetiapine, Sleep disorders, Bipolarity II.

Resumen

Introducción: Es conveniente contar con alternativas no adictivas, eficaces y bien toleradas para tratar sintomáticamente el insomnio en el inicio del tratamiento con estabilizadores como lamotrigina, en episodios depresivos moderados del trastorno afectivo bipolar II. **Método:** 30 pacientes Bipolares II con insomnio relacionado a un episodio depresivo mayor moderado según el DSM-IV, fueron tratados con dosis inferiores a los 100 mg/día de Quetiapina, durante su primer mes de tratamiento con lamotrigina, fueron evaluados al inicio y a los 30 días de tratamiento con la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale,) y el Cuestionario de Oviedo de Calidad del Sueño COS. **Resultados:** Los pacientes que completaron el protocolo fueron veinte (20), de ellos 18 consiguieron mejoría del insomnio con dosis promedio de 57,7 mg/día de Quetiapina. **Conclusiones:** Quetiapina en bajas dosis parece ser una buena alternativa para el tratamiento del insomnio en episodios depresivos moderados del trastorno afectivo bipolar II. Sin embargo, se requieren estudios con grupo control.

Palabras clave: Quetiapina, Alteraciones del sueño, Bipolaridad II.

Recibido: Septiembre de 2010, Aceptado: Octubre de 2010

¹ Centro Neuropsiquiátrico de La Serena.

Introducción

El insuficiente conocimiento acumulado sobre el tratamiento del trastorno bipolar II, constituye un desafío en la práctica clínica.

En el estudio de seguimiento de pacientes bipolares II de Judd y cols, se observa que presentan episodios depresivos con mucho mayor frecuencia que episodios hipomaniacos y se evidencia que una vez iniciada la enfermedad tienden a presentar frecuentemente sintomatología depresiva subumbral o menor¹.

Los pacientes bipolares II muestran una mayor comorbilidad con abuso y dependencia de sustancias que los bipolares I². La conducta suicida para la enfermedad bipolar en general fluctúa entre un 10 y un 20%³ y se ha identificado un mayor riesgo de suicidio entre los pacientes bipolares II que en los pacientes bipolares I⁴, lo que podría relacionarse con la mayor proporción de días en depresión.

Entre los síntomas depresivos que mayormente afectan al paciente se encuentra el insomnio, Ford y Kamerow⁵ establecieron el insomnio como un predictor de la ocurrencia de episodios depresivos, trastornos ansiosos y trastorno por dependencia al alcohol. Eaton y cols⁶, sitúan al insomnio por encima de otros síntomas característicamente depresivos como predictor de nuevos episodios. Breslau y cols⁷, en un seguimiento de 3,5 años encuentran que los insomnes tienen cuatro veces más riesgo de desarrollar depresión. Esto se puede relacionar con las evidencias de que el insomnio aumenta la actividad del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal elevando el cortisol y generando una respuesta fisiológica de estrés^{8,9}.

Existen distintos estudios que mencionan una relación entre insomnio y conducta suicida, Kales y cols¹⁰, encuentran cuatro veces más intentos de suicidio entre insomnes que en controles; Agargur y cols, en 2 estudios con depresivos establecen una relación entre conducta suicida y trastornos subjetivos del dormir^{11,12}. Esto es consistente con una publicación previa de Sabou y cols, que encuentran que los pacientes depresivos con intentos de suicidio tienen alteraciones polisomnográficas características¹³.

Tanto el ión Litio como la Lamotrigina son recomendados para el tratamiento de la depresión bipolar^{14,15,16}. Para la Lamotrigina se sugieren dosis (por) sobre los 100 Mg, pero

se recomienda introducirla lentamente, pues siendo un fármaco en general bien tolerado y con buen efecto en etapa aguda y antirrecurrencial, posee el riesgo de generar Síndrome de Steven Johnson. Esta limitación hace conveniente la búsqueda de asociaciones que brinden alivio sintomático en las primeras semanas de tratamiento. Dentro de los síntomas depresivos en que se puede y debe intervenir rápidamente, está el insomnio.

Las benzodiazepinas, principal grupo de fármacos en uso para el tratamiento sintomático del insomnio, presentan riesgo de abuso, dependencia, tolerancia, somnolencia diurna y amnesia anterograda¹⁷.

Como ya se ha señalado en el trastorno bipolar existe comorbilidad prevalente con los trastorno por dependencia y abuso de sustancias por lo que se hace deseable contar con alternativas no adictivas y eficaces para este grupo de pacientes. Los antipsicóticos atípicos, en particular Quetiapina parecen tener algo que aportar.

Haffmans y cols, en una revisión sobre el rol de los antipsicóticos atípicos en los trastornos del sueño de los pacientes esquizofrénicos sugiere que éstos ejercen un efecto más favorable en el perfil del sueño tanto en la percepción subjetiva como en los estudios poligráficos, en comparación a los agentes típicos¹⁸.

En general, los agentes antipsicóticos atípicos han sido recomendados para los pacientes con trastorno bipolar por sobre los antipsicóticos convencionales ya que los primeros presentan un perfil más benigno de efectos laterales¹⁹.

Tratamientos combinados con quetiapina a largo plazo, reducen la probabilidad de recurrencias de episodios maniacos, mixtos y depresivos, también mejoran los síntomas en pacientes bipolares tipo I con pobre respuesta al tratamiento estándar en curso²⁰.

La Quetiapina ha sido efectiva tanto en terapia combinada como en monoterapia para el tratamiento de la manía bipolar^{21,22,23,24,25}.

El estudio Bolder señala la utilidad del antipsicótico atípico quetiapina para el tratamiento de la Depresión Bipolar I y II en dosis entre 300 y 600 Mg al día²⁵ encuentra mejoría de la calidad del sueño evaluada con el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), con ambas dosis del fármaco.

Por otra parte Brown y cols, estudiaron los

efectos de la quetiapina en pacientes con trastorno bipolares y trastorno por dependencia a sustancias encontrando que la Quetiapina mejoraba los síntomas afectivos y disminuían el deseo intenso de usar drogas (Craving)²⁶. También se ha informado que reduce el deseo y el uso de alcohol en pacientes con estrés postraumático, lo que sugiere que podría tener un efecto en pacientes con trastorno por dependencia de sustancias que no poseen cuadros psicóticos ni bipolares²⁷.

En un estudio retrospectivo se sugiere que Quetiapina podría tener un efecto positivo en el tratamiento de pacientes con dependencia de sustancias. El fármaco fue bien tolerado, con mejoría del dormir y de la ansiedad²⁸.

En suma Quetiapina tendría efectos benéficos en el dormir, en el trastorno bipolar en general, en la depresión bipolar en particular y en el trastorno por abuso de sustancias.

El presente estudio pretende evaluar la eficacia del uso de dosis bajas de quetiapina para el manejo sintomático del insomnio durante el primer mes de tratamiento con Lamotrigina en pacientes bipolares II que presentan un episodio depresivo moderado.

Método

Este estudio se realizó entre los meses de Noviembre de 2005 y Julio de 2006.

Los sujetos que participaron inicialmente del estudio fueron 30 pacientes ambulatorios adultos de la consulta privada del autor (25 mujeres y 5 hombres entre 22 y 51 años), que en la entrevista clínica cumplían criterios para episodio depresivo mayor moderado y trastorno afectivo bipolar II según el DSM IV²⁹, que referían insomnio dentro de su sintomatología o que cumplían criterios para insomnio relacionado a un episodio depresivo mayor moderado y trastorno afectivo bipolar II. Todos los pacientes fueron evaluados inicialmente con la entrevista MINI Internacional Neuropsychiatric Interview³⁰.

Se excluyeron los pacientes que cumplían criterios para episodio depresivo mayor severo, aquellos con antecedentes de intentos suicidas, cicladores rápidos o que cumplieran con criterios de otro trastorno psiquiátrico del eje I del DSM IV; trastornos tiroideos u otras condiciones médicas conocidas que pudiesen inter-

ferir con el dormir; también aquellos que estuvieran recibiendo psicofármacos o abusando de alcohol y drogas en los últimos 30 días. Los pacientes firmaron un consentimiento que incluía las características del estudio y garantizaba su anonimato. Los pacientes podían ser retirados del estudio por su propio deseo o si su evolución así lo indicase.

Se aplicaron, al inicio del estudio, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)³¹ y el Cuestionario de Oviedo de Calidad del Sueño COS³². Este último incluye 4 subescalas, una para percepción subjetiva de la calidad del sueño, una categorial para insomnio según DSM-IV o CIE 10, una dimensional para evaluar la gravedad del insomnio y otra categorial para hipersomnia DSM-IV y CIE 10.

Se prescribió Quetiapina para ser usada entre las 21 y 22 horas por vía oral en dosis de 25 mg/día, con la posibilidad de aumentarla en 25 mg/día cada 3 días, en caso de no conseguir alivio en el síntoma insomnio, hasta un máximo de 100 mg/día, con indicación de no reducirla posteriormente. Paralelamente se inició tratamiento con Lamotrigina 25 mg vía oral por la mañana, dosis que se debería aumentar a 50 mg/día a los 15 días, para luego mantenerla así. Se evaluó clínicamente a los pacientes cada semana para revisar el cumplimiento de sus indicaciones, su evolución general y la tolerancia a los fármacos indicados.

Se repitieron la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y el Cuestionario de Oviedo de Calidad del Sueño (COS) a los treinta días.

La Escala de Efectos Secundarios (Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)³³ se aplicó a los 30 días de iniciado el tratamiento.

Resultados

Doce (40%) no completaron el protocolo, de ellos: Tres pacientes (10%) se perdieron del seguimiento. Tres (10%) fueron retirados del protocolo por presentar profundización de su sintomatología depresiva. Dos (6,6%) solicitaron abandonar el protocolo antes del plazo establecido por persistir insomnes. Dos (6,6%) no cumplieron con las prescripciones. Dos (6,6%) fueron retirados por efectos secundarios. (uno por erupción cutánea y otro por cefa-

lea intensa).

De otros cinco pacientes (16,6%) que completaron el protocolo, dos (6,6%) presentaron respuesta y tres (10%) remisión de su cuadro depresivo en el MADRS, por lo que fueron descartados del análisis final (todos ellos presentaban además ausencia de insomnio en subescala categorial COS).

Finalmente, trece pacientes (43,3%) completaron el protocolo (Tabla 1), sin evidenciar respuesta ni remisión de su cuadro depresivo en el MADRS que fue de un promedio de 30,30 puntos al principio del tratamiento y de 23,61 puntos al mes de tratamiento, con una reducción de 6,69 pts. Esta variación se reduce a 3,46 puntos al analizar los datos descontando los resultados del ítem 5 del MADRS que evalúa el dormir (columna que se señala como MADRS-C).

Respecto a las subescalas del COS: A los 30 días de tratamiento el 100% de los pacientes dejaron de puntuar positivo en la subescala categorial para insomnio según DSM-IV. Ninguno puntuó positivo para hipersomnia. En la subescala de evaluación subjetiva de la Satisfacción del sueño pasa de 1,61 (entre muy insatisfecho y bastante insatisfecho) inicial a un 5,31 (entre satisfecho y bastante satisfecho). En la subescala dimensional de gravedad del insomnio, pasan de una puntuación promedio inicial de 35,07 que se ubica entre los percen-

tiles 50 y 75 a una puntuación de 18,46 que califica entre los percentiles de gravedad 5 y 25.

La dosis de Quetiapina promedio requerida para el control del insomnio fue de 57,7 Mg/día.

Respecto de los resultados de La Escala de Efectos Secundarios (UKU): En la corrección se eliminó el ítem aumento de la duración del sueño y se incluyeron los veinte pacientes que completaron el protocolo. La mayoría de los pacientes 14 (70%) no presentaron efectos secundarios con probable relación causal con la farmacoterapia, seis pacientes (30%) si los presentaron, el más frecuente fue la cefalea (20%), aumento de peso (20%), somnolencia diurna (20%), exantema maculopapilar leve (10%), trastorno de acomodación (5%), y estreñimiento (5%).

Discusión

En el presente informe se observa que la Quetiapina en bajas dosis es eficaz en el control del insomnio relacionado a la depresión moderada en pacientes bipolares II, estos resultados no pretenden ser concluyentes, por sus carencias metodológicas, sino más bien documentar una observación y conducta común en la práctica clínica habitual, en espera

Tabla 1

MADRS		MADRS		MADRS-C		COS Cuestionario Oviedo de Calidad del Sueño		Satisfacción		Insomnio		Gravedad		Hipersomnia	
	0														
30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	
1	26	22	21	19	2	6	+	-	33	18	-	-	-	-	
2	29	22	23	19	1	6	+	-	43	17	-	-	-	-	
3	32	23	24	23	2	7	+	-	34	11	-	-	-	-	
4	32	25	27	22	2	5	+	-	31	15	-	-	-	-	
5	31	25	27	22	1	6	+	-	40	18	-	-	-	-	
6	31	26	26	23	1	6	+	-	39	23	-	-	-	-	
7	29	22	26	20	1	5	+	-	37	15	-	-	-	-	
8	29	25	24	23	2	6	+	-	36	16	-	-	-	-	
9	28	31	24	29	1	5	+	-	43	19	-	-	-	-	
10	31	18	23	18	2	7	+	-	28	9	-	-	-	-	
11	31	19	26	17	2	7	+	-	26	13	-	-	-	-	
12	33	26	29	25	1	5	+	-	32	16	-	-	-	-	
13	32	23	27	22	3	5	+	-	34	15	-	-	-	-	
X	30,30	23,61	25,15	21,69	1,61	5,31	+	-	35,07	18,46	-	-	-	-	

de que futuros estudios aleatorios controlados que lo confirmen.

Se ha planteado que buena parte del efecto sedativo de los antipsicóticos, está relacionado con la capacidad del fármaco de ocupar los receptores histaminérgicos H1 en el sistema nervioso central, esto dependerá de su afinidad por los receptores H1 y de la dosis utilizada. Quetiapina presenta una menor afinidad H1 que otros atípicos, pero para tener efecto antipsicótico requiere de dosis comparativamente mayores, así terminaría copando los receptores H1, produciendo sedación como un efecto lateral, a menudo deseable, con mayor frecuencia que la ziprasidona o la risperidona cuya afinidad H1 es mayor, pero al ser más potentes antipsicóticos, las dosis útiles en clínica son comparativamente menores y no alcanzarían para copar los receptores H1³⁴. Estos planteamientos no son apoyados por los resultados de este estudio, ya que la dosis promedio para conseguir alivio asintomático del insomnio fueron bastante bajas, lo que podría implicar la existencia de otras vías, además de la histaminérgica involucradas en este efecto. De todas formas habría que hacer un estudio comparativo que evaluase el uso de dosis equivalentemente bajas de otros antipsicóticos atípicos para avanzar en esta línea de razonamiento.

Es interesante señalar que se ha encontrado al insomnio como un efecto lateral de Quetiapina hasta en un 12% de los pacientes^{35,36}, datos cuya relación con la dosis empleada debe ser estudiada y que se podrían explicar el 6,6% de pacientes que abandonaron el estudio por permanecer insomnes.

Por otra parte se ha establecido, en pacientes deprimidos, que la estimación subjetiva que el paciente hace del dormir no es confiable³⁷, por lo que idealmente debiese usarse el correlato polisomnográfico para objetivar mejor el diagnóstico insomnio y los efectos del fármaco sobre la curva del sueño. Szelenberger and Soldatos en una reciente revisión sobre el tema³⁸, señalan la creciente importancia que ha adquirido la necesidad de mejorar los instrumentos y criterios para la evaluación y el diagnóstico de los trastornos del sueño. De hecho, en este estudio se pudo observar una paradoja, ya que fácilmente los pacientes (100%) salían de la categoría insomnio DSM-IV en el COS, aunque seguían presentando síntomas

de importancia en la subescala de gravedad del insomnio supuestamente inexistente, es más ninguno presentó ausencia de perturbaciones. Esta dificultad se podría resolver en futuros estudio, utilizando el CIE-10 cuyos criterios para trastornos del sueño son bastante menos restrictivos y que cuenta con puntos de corte en el COS que son más coherentes con lo observado en la clínica.

Referencias

- 1.- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, *et al.* A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-69
- 2.- Akiskal A, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, *et al.* Switching from "unipolar" to "bipolar II": an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-23
- 3.- Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990
- 4.- Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicide behaviour. *Bipolar Disord* 2002; 4: 21-5
- 5.- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention. *JAMA* 1989; 262: 1479-84
- 6.- Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 967-72
- 7.- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 411-8
- 8.- Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia. *Sleep* 1996; 19: 453-61
- 9.- Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, *et al.* Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1998; 45: 21-31
- 10.- Kales JD, Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Cadieux RJ, Kashurba GJ, *et al.* Biopsychobehavioral correlates of insomnia. V: Clinical characteristics and behavioral correlates. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1371-6
- 11.- Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 377-81
- 12.- Ağargün MY, Cilli AS, Kara H, Tarhan N, Kındır F, Öz H. Repetitive and frightening dreams and suicidal behavior in patients with major depression. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 198-202
- 13.- Sabo E, Reynolds CF, Kupfer DJ, Berman SR. Sleep, depression, and suicide. *Psychiatry Res* 1991; 36: 265-77
- 14.- American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (4 Suppl):

- 1-50
- 15.- Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-73
- 16.- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan Rudd GD. A double-blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88
- 17.- Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3: 118-25
- 18.- Haffmans PMJ, Oolders HJ, Hoencamp E, Schreiner A. Sleep quality in schizophrenia and the effects of atypical antipsychotic medication. *Acta Neuropsychiatr* 2004; 16: 281-9
- 19.- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania - a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(5): 573-85
- 20.- Hardoy MC, Garofalo A, Carpinello B, Calabrese JR, Carta MG. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1: 7
- 21.- Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005; 6: 923-34
- 22.- Sachs G, Chengappa K, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, *et al.* Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6: 213-23
- 23.- Sajatovic M, Brescan DW, Periz DE, DiGiovanni SK, Hattab H, Ray JB, *et al.* Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 728-32
- 24.- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 111-21
- 25.- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60
- 26.- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002; 4: 406-11
- 27.- Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine as an adjunct in a substance abusing veteran with PTSD. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1875-8
- 28.- Sattar S, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 452-7
- 29.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association; 1994
- 30.- Sheehan DV, Lecubrier Y, Hamett-Sheehan K, Javans J, Weiller E, Borona LI, *et al.* Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): According to the SCID-p. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 232-41
- 31.- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9
- 32.- Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bascaran MT, Iglesias C, Fernández JM. Propiedades Psicométricas del Cuestionario Oviedo de Sueño. *Psicothema* 2000; 12: 107-12
- 33.- Lingjaerd O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76 (Supl 334): 1-100
- 34.- Miller DD. Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (supl 2): 3-7
- 35.- Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 supl 8: 43-9
- 36.- Green B. Focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 145-51
- 37.- Matousek M, Cervena K, Zavesicka L, Brunovsky M. Subjective and objective evaluation of alertness and sleep quality in depressed patients. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 14
- 38.- Szelenberger W, Soldatos C. Sleep disorders in psychiatric practice. *World Psychiatry* 2005; 4: 186-90

ARTÍCULO ORIGINAL

Identificación de individuos en alto riesgo de presentar un trastorno afectivo bipolar

Melina Vogel M.¹

Identification of individuals in high risk of presenting a bipolar affective disorder

Introduction: The present article is a review of publications relative of the different strategies used in identifying individuals in high risk of bipolar disorders, especially those focusing on the distinction of a probable "prodrome" of a first manic episode, putting emphasis on the clinical elements that facilitate early detection and differentiation, with a first episode non-affective psychosis. **Method:** A selective revision of the literature that sustains the concept of bipolar risk or a prodrom of the bipolar syndrome based on the principal data bases (MEDLINE, PUBMED) and the manual search of relevant literature. **Results:** Different strategies of approximation have been used towards predicting the risk of bipolar disorder, essentially based on genetic risk, on the presence of endophenotypes and in the characterization of phenotypes of high clinical risk. **Conclusions:** It is not yet possible to distinguish a specific prodrom of the bipolar syndrome. For this end it is necessary the implementation of combined strategies for the detection of subjects with a high bipolar risk, as well as the validation of instruments that will permit the identification of clinical characteristics of risk.

Key words: Affective bipolar syndrome, prodrom, and high risk.

Resumen

Introducción: El presente artículo consiste en una revisión de publicaciones relativas a las estrategias hasta ahora utilizadas en la identificación de individuos en alto riesgo de TAB, especialmente aquellas centradas en la distinción de un probable "pródromo" del primer episodio maníaco, con el objetivo de discernir elementos clínicos que faciliten su detección precoz, así como la diferenciación con un primer episodio psicótico no afectivo. **Método:** Revisión selectiva de literatura que sustente el concepto de riesgo de bipolaridad o de un pródromo de la enfermedad bipolar, basado en las principales bases de datos (MEDLINE, PUBMED) y búsqueda manual de literatura relevante. **Resultado:** Se han utilizado diferentes estrategias de aproximación hacia el riesgo de bipolaridad, esencialmente basadas en el riesgo genético, en la presencia de endofenotipos y en la caracterización de fenotipos de alto riesgo clínico. **Conclusiones:** No es posible aún distinguir un pródromo específico de la enfermedad bipolar. Para este fin es necesaria la implementación de estrategias combinadas para la detección de sujetos en alto riesgo de bipolaridad, así como la validación de instrumentos que permitan identificar características clínicas de riesgo.

Palabras clave: Trastorno afectivo bipolar, pródromo, alto riesgo.

Recibido: Abril de 2010, Aceptado: Octubre de 2010

¹ Instituto Psiquiátrico José Horwitz Barak.

Centro Médico San Joaquín, Universidad Católica.

Hace más de una década que el ya extenso estudio del que es objeto la esquizofrenia como el paradigma de la psicosis, se ha ampliado hacia sus orígenes, es decir a los estadios más tempranos de la enfermedad e incluso a las condiciones premórbidas, mucho antes que el primer síntoma sospechoso aparezca¹⁻⁴. Esto se ha derivado del creciente interés sobre los probables efectos positivos que tiene el intervenir tempranamente en el curso de la enfermedad, evitando así sus consecuencias a nivel neuroanatómico y neurofisiológico, tanto como a nivel del desarrollo personal y social del individuo⁵⁻⁷. Esto ha redundado en una estrategia de aproximación hacia los sujetos en probable riesgo de psicosis, definido éste ya sea por su parentesco con sujetos que padecen de psicosis (alto riesgo genético)^{8,9}, como por tener un perfil de síntomas psicóticos atenuados (alto riesgo clínico o “síndrome de riesgo de psicosis”), siendo esta última estrategia la de mayor difusión y desarrollo en la actualidad^{10,11}. Esta busca identificar sujetos experimentando un “pródromo” (del latín *prodrōmus*, y este del griego *πρόδρομος*, que precede), que en medicina se entiende como la fase en que aparecen los primeros signos y síntomas de una enfermedad.

Sin embargo, esta enorme atención se ha centrado en los trastornos psicóticos no afectivos, casi hasta el punto de hacer equivaler el término “psicosis” con el de esquizofrenia¹². Por lo mismo, el conocimiento en torno a los síntomas precursores de un primer episodio afectivo como indicador de un Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), es claramente reducido, y la literatura al respecto, escasa.

Así como se ha planteado un posible factor preventivo en la detección e intervención temprana de la esquizofrenia, también se postula que la evolución del TAB se beneficiaría de una pronta pesquisa, así como de acciones específicas durante los primeros años de la enfermedad¹². Es habitual encontrar reportes relativos al retraso en el diagnóstico y posterior manejo del TAB, en muchos casos motivados por la confusión entre los síntomas de su debut y las características propias de la adolescencia, tardándose habitualmente entre 5 y 10 años¹³. Sin embargo, el relativo optimismo con que se ha comparado la evolución de TAB con el de la esquizofrenia a lo largo de la historia de la psiquiatría, ha dado paso a una progre-

siva acumulación de evidencia en torno al deterioro no sólo educacional, laboral y familiar que con frecuencia sufren estos sujetos^{14,15}, sino también del deterioro cognitivo que sigue a las sucesivas fases de la bipolaridad¹⁶.

En esta revisión se exploran los actuales acercamientos hacia definir la existencia de un “riesgo de bipolaridad”, extendiéndose particularmente en aquellos trabajos que buscan describir un síndrome clínico de alto riesgo.

Definición de alto riesgo de TAB

El progresivo entendimiento respecto a las múltiples consecuencias asociadas al TAB, ha motivado la aparición de distintos tipos de estudios centrados en encontrar posibles factores de riesgo de presentarlo, y de este modo permitir el desarrollo de formas de prevención. Las líneas exploradas hasta ahora consisten en aproximaciones al riesgo genético, búsqueda de endofenotipos y la caracterización de un fenotipo clínico de alto riesgo.

Riesgo genético

En cuanto a los estudios de riesgo genético, estos han incluido principalmente a familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de bipolaridad^{17,18}. El hallazgo más habitual es que los hijos de padres bipolares tienden a manifestar un amplio rango de sintomatología psiquiátrica, además de tener 2,7 veces más riesgo de desarrollar cualquier patología psiquiátrica y cuatro veces más riesgo de presentar un trastorno afectivo en comparación con los controles¹⁹. Esta forma de aproximación al riesgo de TAB tiene la desventaja de excluir del análisis a un gran número de pacientes que no tienen antecedentes familiares de primer grado.

Endofenotipo

Otros tipos de estudios se focalizan en la descripción de un endofenotipo asociado a la enfermedad bipolar, entendiendo como endofenotipo a formas intermedias entre la genética y el fenotipo clínico, que sean menos complejas de objetivar que las manifestaciones sintomáticas del cuadro completo y que pudieran estar presentes en sujetos que aún no han desarrollado la enfermedad, así como en familiares de pacientes con diagnóstico de TAB. Al-

gunos ejemplos de endofenotipos estudiados recientemente para el TAB son anomalías de la estructura y función cerebral (particularmente presentes en amígdala, cíngulo, corteza cerebral prefrontal ventral, ganglios basales y tálamo) ciertas anomalías neurocognitivas (déficits en la inhibición de respuesta), respuesta a challenges de estimulación con fármacos, variables neurofisiológicas (p300, inhibición de prepulso), factores de personalidad, arquitectura del sueño y ciclos circadianos (revisiones en²⁰⁻²²). El estudio de endofenotipos del TAB es un área de expansión actual, que probablemente dará en el futuro muchas luces respecto al origen y fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, aún no es posible extraer conclusiones de hallazgos todavía no firmemente replicados.

Fenotipo de alto riesgo: aportes del estudio del pródromo de la esquizofrenia

La relativa escasez de estudios de un fenotipo de alto riesgo clínico, es decir, centrados en identificar signos o síntomas inespecíficos que pudieran predecir la emergencia de manía, puede deberse a que hasta ahora no existe una idea clara respecto a la existencia de un pródromo del TAB. Esta situación está cambiando en parte subsidiado por el estudio del pródromo de la esquizofrenia, en que el seguimiento de un subgrupo de sujetos basado en sus características clínicas ha permitido efectivamente acercarse a un grupo de alto riesgo, con tasas de transición a psicosis que superan con creces la de la población general¹⁰.

Es interesante constatar que de estos grupos en alto riesgo de esquizofrenia, un porcentaje desarrolla finalmente un TAB. La manía, entendida clínicamente como hiperactividad física y mental, presenta síntomas psicóticos con frecuencia, de acuerdo revisiones del tema^{23,24}, variando los reportes de su frecuencia entre un 20 y un 90% de los casos, siendo mayor en sujetos que presentan un primer episodio maníaco. No sorprende, entonces, esperar que un porcentaje de aquellos sujetos reclutados por sus elementos clínicos de riesgo de psicosis haga transición a manía durante su seguimiento. Sin embargo, es escaso el conocimiento actual en torno a la distinción de un pródromo que fuera más sugerente de bipolaridad que de esquizofrenia. Paradigmas ampliamente aceptados tales como la estrecha relación en-

tre la presencia de síntomas Schneiderianos de primer orden con la psicosis esquizofrénica, o el supuesto peor pronóstico de la manía ante la presencia de síntomas psicóticos incongruentes con el ánimo, han sido puestos en tela de juicio por la observación sistemática de casos²⁵⁻²⁷. Desde la línea de seguimiento de sujetos con elementos clínicos sugerentes de un alto riesgo de psicosis, se han evidenciado con mayor claridad las similitudes clínicas entre el primer episodio psicótico esquizofreniforme y el maneiforme²⁸. También es posible observar para ambos síndromes un deterioro funcional importante tras el primer episodio, mayor riesgo suicida, mayor comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas y presencia de alteraciones neuroanatómicas¹².

Estos hallazgos permiten al menos cuestionar la especificidad diagnóstica de las características de los síntomas psicóticos, generando la necesidad de otros elementos clínicos o fisiopatológicos que validen una distinción. Dadas las características propias del TAB, tales como su presentación en un espectro de gravedad, la variabilidad en la polaridad de su inicio o la posibilidad de presentación en formas psicóticas o no psicóticas, es esperable también una diversidad en sus formas prodromales.

Hacia la definición de un pródromo de manía: el concepto de alto riesgo clínico

A pesar de ser escasos los estudios al respecto, hay evidencia de la existencia de síntomas y signos que preceden la expresión franca de una manía. Una línea de evidencia proviene de estudios retrospectivos de sujetos con diagnóstico de TAB I, temprano en el curso de su evolución (habitualmente dentro de los primeros 5 años desde el diagnóstico) o de curso más crónico^{13,28-30}. Esta línea de investigación se caracteriza por la búsqueda de cambios sintomáticos o conductuales previos al desarrollo de la manía franca, reportados tanto por el sujeto como por sus cuidadores en forma retrospectiva. Uno de los más extensos fue el estudio de Lish y col, en que se encuestó por correo a 500 miembros con TAB de la *National Depressive and Manic-Depressive Association*, retrospectiva, preguntando por los síntomas más precoces notados por los

pacientes. Ánimo depresivo, desesperanza, hiperactividad, disminución de horas de sueño, oscilaciones afectivas fueron los síntomas más habitualmente reportados. En un 59% de los encuestados estos se presentaron ya durante su infancia/adolescencia¹³. Egeland y cols³⁰, demostró que el inicio de los síntomas puede ser determinado retrospectivamente de manera confiable. En este artículo aparecen los cambios episódicos de ánimo como lo más habitualmente reportado, junto a la sensación de energía asociada a ira descontrolada. En un estudio de jóvenes con diagnóstico de TAB I de inicio antes de los 19 años, Correll y cols, utilizaron una escala de evaluación retrospectiva de síntomas previos al primer episodio de manía²⁸. Eran más frecuentes en este grupo la presencia de obsesiones, compulsiones, suicidalidad, dificultad para pensar o comunicarse adecuadamente, ánimo depresivo, atención o memoria disminuidas, cansancio, falta de energía, labilidad emocional y agitación física. En este estudio se mostró que estos síntomas tendían en su gran mayoría a tener un inicio insidioso, de 1 o más años antes del episodio maníaco. Perugi y cols, estudiaron una muestra de 320 pacientes con TAB I, buscando retrospectivamente la polaridad del primer episodio, demostrando que la depresión era una de las formas más frecuentes de debut en pacientes bipolares, sugiriendo que la depresión pudiera ser el síntoma más temprano reconocible de un TAB que llevara al sujeto a buscar tratamiento²⁹. La estrategia de recolección retrospectiva de datos, si bien ha dado importante información respecto a un posible pródromo bipolar, tiene la desventaja de ser proclive a imprecisiones y sesgos derivados de la forma de obtener la información.

Otra línea de evidencia que apoya la existencia de un pródromo de la manía, proviene de la tradición del estudio prospectivo del pródromo de la esquizofrenia, desde la cual se desprende el interés hacia aquellos individuos que desarrollaron un TAB durante su seguimiento. Este tipo de estudios tiene la ventaja de contar con la observación de una cohorte de sujetos supuestamente en riesgo de presentar un primer episodio psicótico, dado la presencia de un cierto número de características clínicas. De esta manera, se ha podido tener una aproximación hacia jóvenes no medicados, lo cual es deseable en investigación

dado la influencia que puede tener la terapia farmacológica sobre el cuadro clínico. Por otro lado, es conocido que la ocurrencia de múltiples episodios afectivos en la vida predispone a la aparición de más, lo cual ha sido explicado desde el modelo de sensibilización neuronal propuesto por Post³¹, basada en cambios a nivel bioquímico y estructural. Tener acceso a una población joven previo a su primer episodio afectivo aporta conocimiento único sobre la enfermedad antes que dichos mecanismos se desencadenen. Los hallazgos de este tipo de estudio confirma el hecho que un cierto porcentaje de los individuos que ingresan a estas cohortes de alto riesgo de psicosis desarrollan un TAB en el transcurso de su evolución. En un reporte de Correll y cols^{32,33}, se realizó un seguimiento de 26 jóvenes considerados en máximo riesgo de hacer un esquizofrenia, por presentar ya sea un diagnóstico de Trastorno Psicótico No Especificado como de Trastorno Psicótico Breve, resultando que en un 15% de este grupo se hizo el diagnóstico de bipolaridad dentro de un plazo medio de 22,8 meses. Estos sujetos habían sido enrolados como subgrupo de un estudio naturalístico de mayor alcance, el Programa RAP (*Recognition and Prevention*) Zucker Hillside. Dicho programa se focaliza en la evolución de adolescentes considerados como cursando un pródromo de esquizofrenia^{9,34}.

Otro estudio naturalístico reportado por Thompson y cols³⁵, describe el desarrollo de TAB en tres sujetos dentro de una cohorte de 47, que estaban siendo seguidos en la clínica PACE, en Melbourne, Australia, por presentar características de riesgo de psicosis (definido el riesgo para este estudio tener un pariente de primer grado psicótico, además de presentar un deterioro en el funcionamiento psicosocial, o presentar síntomas psicóticos atenuados, o presentar episodios breves y autolimitados de síntomas psicóticos francos que se resuelven espontáneamente). Estos criterios han sido desarrollados y usados en la clínica PACE para distinguir sujetos cursando un "estado mental de alto riesgo de psicosis", existiendo evidencia que un individuo tiene un riesgo de 40% de hacer una transición a psicosis dentro de 12 meses de cumplir con alguno de estos criterios³⁶. En estos tres casos se observó al momento de su ingreso al estudio la presencia de síntomas depresivos que impactaban en su

calidad de vida, así como de otros síntomas psiquiátricos y comorbilidades, lo cual va en línea con hallazgos previos en torno al pródromo bipolar o características de sujetos con mayor riesgo.

Conclusiones

La presencia de un pródromo prolongado y de despliegue gradual en la manía la hace blanco posible de intervenciones tempranas, por lo que el estudio de poblaciones putativamente prodromales es altamente pertinente. Si bien existe evidencia preliminar respecto a la posibilidad de detectar sujetos en alto riesgo de bipolaridad, esencialmente basadas en estudios de riesgo genético, endofenotipos y fenotipos de alto riesgo clínico, parece necesaria la combinación entre varias estrategias para aumentar la especificidad de la detección de casos. Una posibilidad de enriquecer la noción de riesgo clínico de bipolaridad pudiera venir de la observación de formas clínicas atenuadas o subsindromales del TAB, como la ciclotimia o el TAB no especificado. Sin embargo, esta línea de investigación se ha visto entorpecida por la diferencia de definiciones entre centros, que intentan soslayar la rigidez o inespecificidad de las definiciones internacionales oficiales^{37,38}.

Otra área posible de desarrollo es la generación de instrumentos específicos para la detección del pródromo bipolar, fundamentalmente en sujetos que buscan ayuda por síntomas psiquiátricos inespecíficos, o que cumplen criterios clínicos de alto riesgo de psicosis. Por la similitud evidenciada entre el pródromo de la esquizofrenia y la manía, se hace necesaria la consiguiente apertura a la posibilidad del diagnóstico de TAB en los sujetos en seguimiento de cohortes con elementos clínicos de riesgo de psicosis. La generación de instrumentos específicos para el reconocimiento de sujetos posiblemente en pródromo de TAB pudiera facilitar el entendimiento de las etapas iniciales de la enfermedad y ayudar en la detección de individuos en riesgo, así como ha sido con los instrumentos de detección de estados prodromales de psicosis (CAARMS, SIPS/SOPS^{10,39,40}). Si bien las escalas actuales incluyen ítems de evaluación respecto a síntomas sugerentes de bipolaridad, se hace nece-

sario el desarrollo de instrumentos que puedan recoger en toda su complejidad las diferentes formas de presentación de la bipolaridad.

Un aspecto a considerar para una futura expansión de la investigación, es el desarrollo e implementación de intervenciones específicas frente al pródromo del TAB, en términos de su seguridad y pertinencia dependiendo del momento particular en que cada sujeto particular se encuentre (por ej. pródromo inicial vs tardío). La experiencia acumulada hasta ahora con intervenciones farmacológicas y psicosociales en sujetos considerados en alto riesgo de presentar psicosis, si bien aún preliminar, ha mostrado un impacto en la mejoría de los síntomas psicóticos atenuados, y una menor tasa de conversión a psicosis⁴¹⁻⁴⁵, por lo que sería esperable que similares efectos benéficos pudieran replicarse para el TAB. Sin embargo, la controversia también existe en torno a la pertinencia clínica y la ética en el manejo que se les brinda a los individuos en estudio, de momento que intervenciones innecesarias sobre falsos positivos pudieran traer efectos en términos de su estigmatización y exposición a los potenciales efectos adversos de cierto tipo de intervenciones aún no probadas como positivas, particularmente las farmacológicas.

Referencias

- 1.- Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH, Comblatt B, Klosterkotter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry Suppl* 2005; 48: s33-44
- 2.- Comblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003; 29(4): 633-51
- 3.- Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(4): 247-72
- 4.- Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22(2): 353-70
- 5.- Hafner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000 (407): 44-8
- 6.- Hafner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(2): 105-18
- 7.- Comblatt BA, Auther AM. Treating early psychosis:

- who, what, and when? *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(1): 39-49
- 8.- Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol Med* 1999; 29(5): 1161-73
 - 9.- Comblatt BA. The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am J Med Genet* 2002; 114(8): 956-66
 - 10.- Correll CU, Hauser M, Auther AM, Comblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51(4): 390-431
 - 11.- Simon AE, Roth B, Zmilacher S, Isler E, Umbricht D. Developing services for the early detection of psychosis: a critical consideration of the current state of the art. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(2): 96-103
 - 12.- Conus P, McGorry PD. First-episode mania: a neglected priority for early intervention. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36(2): 158-72
 - 13.- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31(4): 281-94
 - 14.- Coryell W, Scheffner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5): 720-7
 - 15.- Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, *et al.* Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2008; 108(1-2): 49-58
 - 16.- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2): 103-16
 - 17.- DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3(6): 325-34
 - 18.- Chang K, Steiner H, Dienes K, Adleman N, Ketter T. Bipolar offspring: a window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry* 2003; 53(11): 945-51
 - 19.- Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42(6): 623-31
 - 20.- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113(1-2): 1-20
 - 21.- Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, *et al.* Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(4): 324-38
 - 22.- Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114(4): 391-406
 - 23.- Tohen M, Watemaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord* 1990; 19(2): 79-86
 - 24.- Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(7): 811-28
 - 25.- Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, *et al.* Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003; 44(4): 263-9
 - 26.- González-Pinto A, Gutiérrez M, Mosquera F, Ballesteros J, López P, Ezcurra J, *et al.* First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50(1): 41-4
 - 27.- Conus P, Abdel-Baki A, Harrigan S, Lambert M, McGorry PD. Schneiderian first rank symptoms predict poor outcome within first episode manic psychosis. *J Affect Disord* 2004; 81(3): 259-68
 - 28.- Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, *et al.* Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull* 2007; 33(3): 703-14
 - 29.- Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Succi C, Quilici C, *et al.* Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000; 41(1): 13-8
 - 30.- Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(10): 1245-52
 - 31.- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149(8): 999-1010
 - 32.- Correll CU, Lencz T, Smith CW, Auther AM, Nakayama EY, Hovey L, *et al.* Prospective study of adolescents with subsyndromal psychosis: characteristics and outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(3): 418-33
 - 33.- Correll CU, Smith CW, Auther AM, McLaughlin D, Shah M, Foley C, *et al.* Predictors of remission, schizophrenia, and bipolar disorder in adolescents with brief psychotic disorder or psychotic disorder not otherwise specified considered at very high risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18(5): 475-90
 - 34.- Comblatt B, Obuchowski M, Schnur D, O'Brien JD. Hillside study of risk and early detection in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33): 26-32
 - 35.- Thompson KN, Conus PO, Ward JL, Phillips LJ, Koutsogiannis J, Leicester S, *et al.* The initial prodrome to bipolar affective disorder: prospective case studies. *J Affect Disord* 2003; 77(1): 79-85
 - 36.- Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, *et al.* Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33): 14-20
 - 37.- Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, *et al.* Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(2): 175-83
 - 38.- Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, *et al.* Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch*

- Gen Psychiatry 2006; 63(10): 1139-48
- 39.- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, *et al.* Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39(11-12): 964-71
- 40.- McGlashan TH. SIPS. In: Miller TJ, Woods SW *et al.*, (Eds). Structured Interview for Prodromal Syndromes. New Haven, Connecticut: PRIME Research Clinic, Yale School of Medicine, 2001
- 41.- Phillips LJ, Yung AR, Yuen HP, Pantelis C, McGorry PD. Prediction and prevention of transition to psychosis in young people at incipient risk for schizophrenia. Am J Med Genet 2002; 114(8): 929-37
- 42.- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, *et al.* Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry 2002; 59(10): 921-8
- 43.- Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, *et al.* Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? Schizophr Bull 2007; 33(3): 673-81
- 44.- Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, *et al.* Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2004; 185: 291-7
- 45.- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, *et al.* Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry 2006; 163(5): 790-9

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio descriptivo del uso de antidepresivos en pacientes bipolares en una unidad de trastornos afectivos bipolares en el sistema público

Carolina Obreque S.¹, Raúl Hernández M.², José Antonio González U.³, Daniel Silva N. y Hernán Silva I.⁵

Descriptive study of the use of antidepressants in bipolar patients in an affective disorders unit in the public system

Introduction: The use of antidepressants in the depressive phase of the bipolar disorder is controversial. Currently there are two conflicting positions, the purists are inclined to avoid them and the liberals find advantages in its use. Our objective is to elucidate what position prevails in a hospital in the public health system. **Method:** A descriptive study of cross section. Cards of 81 patients with diagnosis of bipolar disorder from "Las Higueras" Hospital in Talcahuano were analyzed, we obtained different information such as sex, subtype of bipolar disorder, suicide attempts and indication of psychotropic drugs like mood stabilizers, antidepressants, antipsychotics and anxiolytics. For the analysis of the information obtained we utilized the program SPSS17.0, using the χ^2 tests and descriptive statistics. The results are the followings: 54,3% have a diagnosis of Bipolar Affective Disorder type I and 45,7% has type II. 50,6% of all patients were using some type of antidepressant. From that group, 65,7% had at least one suicide attempt, while 37,2% never had. This turned out to be statistically significant. In patients who had attempted suicide there was no significant difference between patients who were using lithium from those who were not. **Discussion:** Half of the studied patients were receiving some type of antidepressants, which allows us to conclude that in our hospital, there is a liberal position in relation to its use, in spite of the medical personnel being trained in the American position. Lithium was the most suitable stabilizer; though there was no effectiveness against suicide attempt.

Key words: Bipolar disorder, antidepressants, treatment.

Resumen

Introducción: El uso de antidepresivos en la fase depresiva bipolar es controversial. Actualmente existen dos posturas, la purista proclive a evitarlos y la liberal que favorece las ventajas en su uso. Nuestro objetivo es dilucidar cuál de ellas prevalece en un hospital del sistema público

Recibido: Abril de 2010, Aceptado: Noviembre de 2010

¹ Psiquiatra del niño y del adolescente, Servicio de Psiquiatría Infantoadolescente, Hospital Regional Guillermo Grant Benavente, Concepción.

² Psiquiatra, Servicio de Psiquiatría y salud mental, Hospital Las Higueras, Talcahuano.

³ Psiquiatra. Jefe Servicio Psiquiatría, Hospital de Coquimbo, Coquimbo.

⁴ Médico General, CESFAM Nonguén, Concepción.

⁵ Psiquiatra, Profesor titular, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile, sede Norte.

de salud. **Método:** Estudio descriptivo de corte transversal. Se analizaron fichas de 81 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar del Hospital Higuera Talcahuano, obteniéndose variables como sexo, subtipo de Trastorno Bipolar, edad de inicio, intentos suicidas, hospitalizaciones e indicación de psicofármacos, diferenciando estabilizadores del ánimo, antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos. Para el análisis se usó programa SPSS 17.0, utilizando las pruebas de χ^2 y estadísticos descriptivos. **Resultados:** Un 54,3% presentan diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) tipo I y un 45,7% TAB tipo II. Un 50,6% del total de pacientes usaban algún tipo de antidepresivo. Un 65,7% presentaron al menos un intento suicida y un 37,2% nunca lo presentaron. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. En los que presentaron intento suicida, no hubo diferencias significativas en cuanto al empleo de litio. **Discusión:** La mitad de los pacientes estudiados recibían algún tipo de antidepresivo, lo que permite concluir que en este establecimiento se mantendría una postura liberal en relación a su uso a pesar de capacitar al personal médico en la postura americana. El litio fue el estabilizador más indicado, sin evidenciarse eficacia antisuicida.

Palabras clave: Trastorno bipolar, antidepresivos, tratamiento.

Introducción

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica de difícil manejo terapéutico que genera altos índices de discapacidad. Estudios epidemiológicos postulan que hasta un 30% de la población puede cursar un trastorno depresivo en cualquier momento de su vida, mientras un 5 a 10% de la población padece de trastorno bipolar¹. La recurrencia de sus episodios provoca un deterioro importante del entorno laboral y social con hospitalizaciones frecuentes y altas tasas de suicidio que van del 10 al 15%^{2,3}. Siendo éste el riesgo más importante, está presente en el 20% de los pacientes que no reciben tratamiento o cuando la terapéutica es inadecuada, el que debe ser considerado una complicación potencialmente prevenible⁴.

Los episodios depresivos predominan a lo largo de la vida del paciente bipolar, tanto en el subtipo I como el II. Estos episodios son similares clínicamente a los episodios depresivos del trastorno depresivo unipolar. Además el trastorno bipolar suele debutar, en torno a un 60% de los casos, con un episodio depresivo^{5,6,7}.

Una discusión en la actualidad gira acerca del rol que ocuparían los antidepresivos en la fase depresiva de la enfermedad bipolar y en la mantención de ésta. Los antidepresivos surgen en 1952 en los trabajos de Zeller y cols, en la *Northwestern University* de Chicago, quienes observaron que pacientes que recibían iproniazida para el tratamiento de tuberculosis

mejoraban sustancialmente su ánimo⁸.

Contemporáneamente el investigador suizo Roland Kuhn⁹, del *Cantonal Psychiatric Clinic de Munsterlingen* observó las propiedades antidepresivas de un nuevo antihistamínico que denominó imipramina el que se constituyó en el primer antidepresivo tricíclico, hecho que marcó un hito, un antes y un después en el tratamiento de los cuadros depresivos, los que hasta entonces eran manejados mediante la terapia electroconvulsiva, a la cual se sometían una gran cantidad de pacientes. Desde entonces se han sintetizado una gran variedad de antidepresivos con distintos mecanismos de acción. Sin embargo, se ha observado a través del tiempo que no todos los cuadros depresivos responden o remiten, lo que es válido también en la depresión bipolar. Frecuentemente se han extrapolado los datos encontrados en la literatura sobre depresión unipolar a la depresión bipolar lo que ha llevado a interpretaciones y observaciones clínicas erróneas con desafortunados resultados en los pacientes¹⁰.

En la última década la discusión gira en qué papel juegan los antidepresivos en el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar. Al tratar una fase depresiva bipolar se correría el riesgo de precipitar un viraje sumándose la evidencia actual de provocar una modificación en el patrón de la enfermedad acelerando la velocidad de ciclación y por lo tanto, afectando la remisión de los cuadros¹¹.

El manejo de la depresión bipolar se ha transformado en un importante desafío clínico y psicofarmacológico, generando diversos en-

foques terapéuticos. En la actualidad existen dos posturas frente al uso de antidepresivos en la depresión bipolar:

- Purista: que propone evitarlos sosteniendo una farmacoterapia basada en el uso de estabilizadores. (Postura americana, encabezada por Ghaemi).
- Liberal: postula que los antidepresivos podrían utilizarse en ocasiones con margen adecuado de seguridad y éxito. (Postura europea)¹².

Quienes sostienen que los antidepresivos deben usarse con mucha precaución en la enfermedad bipolar se basan en variados aspectos a considerar tanto clínicos como conceptuales entre los que destacan:

- El uso de antidepresivos en pacientes que cursan depresión bipolar aumenta significativamente el riesgo de viraje a hipomanía o manía^{13,14,15}.
- No logran remisión total de la sintomatología depresiva y a largo plazo no existe una mayor eficacia en la prevención de recaídas que los estabilizadores del ánimo^{16,17}.
- Existen estabilizadores del ánimo que logran eficacia en el tratamiento de episodios agudos de depresión bipolar^{18,19}.
- El uso de antidepresivos no se ha constituido en una medida efectiva para la prevención de los intentos de suicidio en los pacientes bipolares a diferencia del carbonato de litio que ha demostrado su utilidad en este sentido^{20,21}.
- El uso de antidepresivos no sería recomendable en la depresión bipolar pues provocaría aumento del ciclado en la evolución de la enfermedad^{22,23}.

Los liberales, por el contrario, se plantean que el riesgo de actos suicidas, importante en la depresión bipolar ha sido subestimado. Además, es conocido que los estabilizadores del ánimo no han demostrado claramente su eficacia antidepresiva lo que conduce no sólo al riesgo de comportamiento suicida relacionados con la depresión, sino también al peligro de cronicidad de los síntomas depresivos debido a la falta de un tratamiento efectivo de estos síntomas²⁴. Se debe considerar también el hecho que aparentemente los inhibidores selectivos de serotonina y posiblemente algunos otros antidepresivos modernos poseen sólo un

bajo riesgo de inducir un viraje a manía. Postulan que se deberían revisar las directrices sobre el tratamiento de psicofármacos en la depresión bipolar aguda de una manera menos restrictiva sobre el uso de antidepresivos^{25,26}.

Estudios internacionales demuestran que el uso de antidepresivos en bipolaridad se caracteriza siguiendo estas posturas en relación a la ubicación geográfica donde se realizan las investigaciones siguiendo ya sea una línea "purista" (americana) o bien "liberal" (europea). Sin embargo, no existe en la literatura chilena trabajos que describan el uso de antidepresivos en depresión bipolar en población nacional en el sistema público. El presente trabajo recoge esa inquietud e intenta conocer las líneas terapéuticas utilizadas por psiquiatras chilenos en el uso de antidepresivos en depresión bipolar.

El objetivo del presente estudio es determinar cual de las posturas mencionadas prevalecen en la práctica terapéutica en la Unidad de Trastornos Bipolares (UTB) del Servicio de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Las Higueras de Talcahuano, establecimiento representativo de un hospital público de nuestro país y observar si a pesar de la amplia difusión realizada sobre los riesgos asociados al uso de antidepresivos en pacientes bipolares, se continúa con esta práctica clínica.

Material y Método

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal. Los datos fueron obtenidos directamente de la revisión de fichas clínicas por psiquiatras con la autorización y conocimiento del Jefe del Servicio de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Las Higueras, Servicio de Salud Talcahuano. La revisión se llevó a cabo entre el 1 de diciembre de 2009 al 31 de marzo de 2010.

Sujetos: El universo del estudio comprendió la totalidad de los pacientes con el diagnóstico de Trastorno Bipolar pertenecientes al programa de trastornos mentales severos de la Unidad de Salud Mental y Psiquiatría del Hospital Las Higueras de Talcahuano, a enero de 2010; lo que equivale a 194 individuos. La muestra se obtuvo al azar con un total de 81 individuos, lo que condujo a un error muestral de 8,35%, considerando un 95% de confianza.

Variables: De la revisión de las 81 fichas clínicas se recogieron los siguientes elementos: Sexo, edad, subtipo de Trastorno Bipolar (I o II según criterios DSM - IV, edad de inicio de la sintomatología, calidad de adherencia al tratamiento, intentos de suicidio, hospitalizaciones previas, indicación de psicoterapia y psicofármacos utilizados en el tratamiento diferenciando las distintas categorías de anti-depresivos, estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y ansiolíticos.

Adherencia a tratamiento: Se debe considerar que en el programa de atención de la UTB se realizan por protocolo ocho controles anuales por médico psiquiatra más las atenciones por el equipo psicosocial compuesto por psicólogo tratante, asistente social y enfermera, con el fin de asegurar el cumplimiento terapéutico y adherencia al tratamiento. En caso que un sujeto no se presenta a un control médico, se realiza un rescate telefónico asignándole una nueva hora de atención y en caso de una segunda ausencia se efectúa una visita domiciliar al paciente. Para definir buena adherencia, se consideró la asistencia de más del 80% de dichos controles, adherencia regular entre 50 a 70% y mala adherencia asistencia inferior al 40%. Los intentos de suicidio fueron consignados por declaración propia del paciente.

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS 17.0, utilizando las pruebas de χ^2 y estadísticos descriptivos.

Resultados

De la muestra estudiada se extrajeron los siguientes resultados: la edad de inicio del Trastorno Bipolar correspondió a una media de 31,16 años, siendo un 77,8% (n = 63) pertenecientes al sexo femenino y un 22,2% (n = 18) al masculino (Tabla 1). Un 54,4 3% (n = 44) presentan el diagnóstico de Trastorno Bipolar (TB) tipo I y un 45,7% (n = 37) al TB tipo II (Tabla 2). Un 71,6% (n = 58) de los individuos asistían a psicoterapia y un 61,7% (n = 50) habían sido hospitalizados a lo menos en una oportunidad a causa del TB. En relación a la adherencia al tratamiento, un 48,1% (n = 39) del total de la muestra presentó una buena adherencia al tratamiento, 38,3 % (n = 31) regular y un 13,6% (n = 11) mala. Un 46,9% (n = 38) de los pacientes presentaron a lo menos un intento suicida durante la evolución del cuadro.

En relación al uso de psicofármacos, un 85,2% (n = 6) tuvo indicados estabilizadores del ánimo (EA). De los individuos en tratamiento con EA 51,9% (n = 42) utilizaban carbonato de litio, 19,8% (16) ácido valproico, 8,6% (n = 7) lamotrigina y 4,9% (n = 4) carbamazepina (Tabla 3).

El uso de antidepresivos (AD) se presenta en un 50,6% (n = 41) de la muestra correspondiendo un 16% (n = 13) a fluoxetina, 13,6% (n = 11) sertralina, 4,9% (n = 4) a paroxetina y sólo uno 3,7% (n = 3) recibía bupropión (Tabla 4).

Un 70,4% (n = 57) de la muestra utilizaba

Tabla 1. Distribución por sexo de pacientes con Trastorno Bipolar en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Higuera. Talcahuano a marzo 2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	18	22,2	22,2	22,2
	Femenino	63	77,8	77,8	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Tabla 2. Distribución por subtipos clínicos de Trastorno Bipolar de pacientes en tratamiento en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Higuera. Talcahuano a marzo 2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	TAB 1	44	54,3	54,3	54,3
	TAB 2	37	45,7	45,7	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Tabla 3. Distribución del uso de estabilizadores del ánimo en pacientes con Trastorno Bipolar en control en el Servicio de Psiquiatría a marzo 2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	12	14,8	14,8	14,8
	Litio	42	51,9	51,9	66,7
	Ac. Valproico	16	19,8	19,8	86,4
	Lamotrigina	7	8,6	8,6	95,1
	Carbamazepina	4	4,9	4,9	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Tabla 4. Distribución del uso de antidepresivos en pacientes con Trastorno Bipolar en el Servicio de Psiquiatría Hospital Las Higueras Talcahuano a marzo 2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	40	49,4	49,4	49,4
	Fluoxetina	13	16,0	16,0	65,4
	Sertralina	11	13,6	13,6	79,0
	Paroxetina	4	4,9	4,9	84,0
	Venlafaxina	4	4,9	4,9	88,9
	Citalopram	3	3,7	3,7	92,6
	Bupropion	3	3,7	3,7	96,3
	Amitriptilina	1	1,2	1,2	97,5
	Imipramina	1	1,2	1,2	98,8
	Duloxetina	1	1,2	1,2	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

Tabla 5. Distribución del uso de antipsicóticos en pacientes con Trastorno Bipolar en control en el Servicio de Psiquiatría, Hospital Las Higueras, Talcahuano a marzo 2010

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	24	29,6	29,6	29,6
	Risperidona	25	30,9	30,9	60,5
	Clorpromazina	9	11,1	11,1	71,6
	Olanzapina	10	12,3	12,3	84,0
	Quetiapina	4	4,9	4,9	88,9
	Tioridazina	2	2,5	2,5	91,4
	Aripiprazol	2	2,5	2,5	93,8
	Haloperidol	2	2,5	2,5	96,3
	Flufenazina	3	3,7	3,7	100,0
	Total	81	100,0	100,0	

antipsicóticos correspondiendo un 30,9% (n = 25) a risperidona, 12,3% a olanzapina (n = 10), 11,1% (n = 9) a clorpromazina y 4,9% (n = 4) a quetiapina entre los indicados con mayor frecuencia (Tabla 5). El uso de ansiolíticos se presentó en un 61,8% (n = 50) de la muestra con un 59,3% (n = 48) de uso de clonazepam como la benzodiacepina más frecuentemente

indicada.

Del total de pacientes con diagnóstico TB I, un 45,45% (n = 24) tenía indicado un antidepresivo; de igual forma un 56,75% (n = 16) con TB II también lo recibían (Tabla 6).

Un 65,7% (n = 25) de los individuos que presentaban a lo menos un intento suicida recibían terapia antidepresiva y un 37,2% (n =

Tabla 6. Tabla de contingencia distribución uso de antidepresivos según subtipo clínico de pacientes con Trastorno Bipolar, Hospital Las Higueras, Talcahuano a marzo 2010.

Recuento		Uso de antidepresivos		Total				
		No	Si					
Diagnóstico	TAB I	24	20	44				
	TAB II	16	21	37				
Total	40	41	81					

	Valor	Pruebas de χ^2 gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	1,027 ^a	1	,311		
Corrección por continuidad ^b	,625	1	,429		
Razón de verosimilitud	1,030	1	,310		
Estadístico exacto de Fisher				,375	,215
Asociación lineal por lineal	1,014	1	,314		
N de casos válidos	81				

^a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,27.

^b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 7. Tabla de contingencia Distribución de intento de suicidio en pacientes con Trastorno Bipolar según uso de antidepresivos en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Higueras, Talcahuano a marzo 2010

Recuento		Uso de antidepresivos		Total
		No	Si	
Intento de Suicidio	No	27	16	43
	Si	13	25	38
Total		40	41	81

	Valor	Pruebas de χ^2 gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	6,592 ^a	1	,010		
Corrección por continuidad ^b	5,498	1	,019		
Razón de verosimilitud	6,688	1	,010		
Estadístico exacto de Fisher				,014	,009
Asociación lineal por lineal	6,511	1	,011		
N de casos válidos	81				

^a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,77.

^b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

16) de los que nunca habían presentado intento suicida también los utilizaban (Tabla 7). El análisis de estas variables resultó estadísticamente significativo según la prueba de χ^2 de

Pearson.

De los pacientes con uso de litio, un 42,8% (n = 18) presentó a lo menos un intento suicida mientras lo recibía, a su vez un 51,28% de

Tabla 8. Distribución de intento de suicidio en pacientes con Trastorno Bipolar según uso de litio en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Higuera, Talcahuano a marzo 2010

Recuento		Intento de Suicidio		Total
		No	Si	
Litio	No	19	20	39
	Si	24	18	42
Total	43	38	81	

	Valor	Pruebas de χ^2 gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	,576 ^a	1	,448		
Corrección por continuidad ^b	,288	1	,592		
Razón de verosimilitud	,577	1	,448		
Estadístico exacto de Fisher				,508	,296
Asociación lineal por lineal	,569	1	,451		
N de casos válidos	81				

^a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,30.

^b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

los individuos que no usaban litio tuvieron intentos suicidas (Tabla 8). Este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Discusión

La prevalencia por sexo del trastorno bipolar independiente del subtipo I o II fue significativamente distinta a la mayoría de los estudios revisados. Creemos que esto se debe a que existiría un subdiagnóstico de la enfermedad bipolar en los hombres al presentarse alta comorbilidad con consumo de alcohol y sustancias, así como por menor frecuencia de consultas por patología psiquiátrica.

En nuestro estudio, el TB I posee una prevalencia mayor que el TB II debido a que en nuestro servicio, por protocolo de derivación, se considera enviar al nivel primario a todos los TB II con buena respuesta clínica, por lo que una parte de ellos se encuentran en atención primaria de salud (APS).

En relación a la edad de inicio, los resultados encontrados muestran una media mayor a la descrita en la literatura extranjera^{27,28}, pero similar a los trabajos nacionales en atención del sistema público²⁹. Puede postularse se que

este hallazgo se debe a un subdiagnóstico de la enfermedad bipolar en etapas precoces al no reconocer en su momento los cuadros de inicio infantil, a la sobreposición semiológica con trastornos del eje II del *Cluster B*, a la dificultad en el seguimiento de estos pacientes por baja adherencia a los controles, falta de oportunidad de atención especializada, etc. Estas variables podrían explicar también el intervalo de tiempo que se produce entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico, con el consiguiente agravamiento del cuadro.

Se observa que la mayor parte de la muestra se encuentra con algún estabilizador del ánimo siendo el más frecuente el carbonato de litio, que recibe más de la mitad de los pacientes (51,9%). Sorprende que no se observa un claro efecto antisuicida. La ausencia de determinaciones plasmáticas seriadas impiden confirmar lo anterior. Aquellos que no recibían estabilizadores del ánimo, se encontraban en tratamiento con antipsicóticos atípicos de reconocido efecto estabilizador y sobre la impulsividad, como se observa en la muestra estudiada con risperidona. Se puede postular que cuando no existe aun un diagnóstico claro de bipolaridad, se tiende a tratar las manifestaciones conductuales disruptivas especialmente en

cuadros de inicio precoz, donde el diagnóstico diferencial principal es el Trastorno Por Déficit Atencional con Hiperactividad.

La prescripción de antidepresivos en los pacientes estudiados alcanza al 50,6% de la muestra, lo que nos permite concluir que en el Hospital Higuera de Talcahuano se seguiría una postura liberal (europea) en relación al uso de antidepresivos. Esto a pesar que el equipo de psiquiatras ha recibido capacitación formal a favor a mantener una línea más purista (americana), puesto que existe evidencia que indica que no sería recomendable su uso por las consecuencias en relación al empeoramiento a largo plazo de la enfermedad. Las motivaciones del equipo por continuar con esta práctica se desconocen y sería interesante realizar un estudio que nos diera luces sobre el particular, como del mismo modo conocer el motivo por el cual entre los antidepresivos usados más frecuentes están la fluoxetina y la sertralina por sobre el bupropión o paroxetina, los que serían de elección por su menor riesgo de viraje. La elección se podría explicar por la irregular disponibilidad del bupropión y al aumento de peso y síndrome de discontinuación de la paroxetina.

Una explicación para entender este comportamiento tipo "liberal" en el uso de AD puede ser que frente a un paciente que cursa con una depresión bipolar, el riesgo de un empeoramiento clínico, más el riesgo suicida, favorece a que se opte por lograr una rápida respuesta frente a los síntomas anímicos y no administrar sólo EA considerando el tiempo en dosis de carga para alcanzar niveles terapéuticos. También se debe considerar el perfil de efectos secundarios de los EA, lo que también incide sobre la decisión de indicarlos.

Es importante destacar la presencia de comorbilidad en el eje II del DSM - IV, o bien rasgos anormales de personalidad en la línea del *cluster* B, donde también se emplean los ISRS para el manejo de la impulsividad.

Creemos que los datos expuestos pueden representar la realidad de otros establecimientos del nivel secundario de la red de salud pública de nuestro país, por lo que a futuro sería interesante realizar un estudio multicéntrico con un tamaño muestral mayor, que a su vez considere como variable de estudio el argumento proporcionado por los psiquiatras en relación al uso de AD en pacientes bipolares.

Referencias

- 1.- Akiskal HS. The clinical necessity of a return to Kraepelin's broad schema of manic depression. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22 (3): xi
- 2.- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Perlis RH, Supess T, *et al.* Practice guidelines for treatment of patient with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- 3.- Herrera A, Santos A, Pou C, de la Morena M, Teba S, Miguel D. Trayectoria clínica en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I (Episodio Maníaco). http://www.psiquiatria.com/articulos/psiq_general_y_otras_areas/enfermeria/34456/. Acceso verificado el 12 de Junio de 2010
- 4.- Rühmer Z, Pestaliti P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22 (3): 667-73
- 5.- Bousoño M, Baca E, Álvarez E, Eguluz I, Martín M, Roca M, *et al.* Manejo de la depresión a largo plazo: la depresión bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36 (Supl 2): 44-56
- 6.- Yerevanian B, Kock R, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part 2. The Impact of antidepressant. *J Affect Disord* 2005; 88 (1): 47-63
- 7.- Benazzi F. Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *J Affect Disord* 2003; 75 (2): 191-5
- 8.- López-Muñoz, F. Alamo C, Cuenca E. La "década de oro" de la psicofarmacología (1950-1960): trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero - 15 de Marzo 2000; Conferencia 34-CI-C. Acceso verificado el 12 de Junio de 2010
- 9.- Kunh R. The treatment of depressive states with G22355 (Imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958; 115: 459-64
- 10.- Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 57-68.
- 11.- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 163-5
- 12.- Bottlender R, Rudolf D, Jäger M, Strauss A, Möller HJ. Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 200-5
- 13.- Golberg JF, Truman CJ. Antidepressant induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003; 5: 407-20
- 14.- Goldberg J, Perlis R, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden C, Wisniewski S, *et al.* Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007; 164(9): 1348-55
- 15.- Crespo JM. El fenómeno del "switch" o inducción de virajes maniáticos en el trastorno bipolar. Monografías de Psiquiatría. 2002 sep;(4) <http://www.psiquiatria.com>

- com/articulos/trastorno_bipolar/9504/ Acceso verificado el 10 de mayo de 2010
- 16.- Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro JM, Bertsch J, Reed C, *et al.* Why do clinicians maintain antidepressant in some patients with acute mania? Hints from the European mania in Bipolar, Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1000-6
- 17.- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(7): 565-9
- 18.- Van Lieshout R, MacQueen G. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2010; 196(4): 266-73
- 19.- Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, *et al.* Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Dis* 2010; 122(2): 1-9
- 20.- Correa E, Martínez JC. Litio como antisuicida. *Trastor ánimo* 2005; 1(1): 58-66
- 21.- López-Castroman, J Baca-García E, Oquendo M. Bipolar disorder: What effect does treatment adherence have on risk of suicidal behavior? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; 2(1): 42-8
- 22.- Ghaemi NS, Hsu D, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressant in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5(6): 421-33
- 23.- Martínez JC, González C. Terapia Antidepresiva y viraje a manía. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2004; 42(3): 177-82
- 24.- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Dis* 2005; 85: 245-58
- 25.- Ghaemi SN, Bolman E, Goodwin FK. Diagnosing Bipolar Disorder and the Effect of Antidepressants: A naturalistic Study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(10): 804-8
- 26.- Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence. *Bipolar Disord* 2004; 6(1): 14-25
- 27.- Kamo M, Hough RL, Burman MA, Escobar JI, Timbers DM, Santana F, *et al.* Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders among Mexican Americans and non Hispanic whites in Los Angeles. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 695-701
- 28.- Vega WA, Kolody B, Aguilar-Gaxiola S, Alderete E, Catalano R, Caraveo-Anduaga J. Lifetime prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders among urban and rural Mexican Americans in California. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 771-8
- 29.- Retamal P, Humphreys D. Características de los pacientes con enfermedad bipolar. Hospital del Salvador. Santiago. Chile. *Acta Psiquiatr Psicol Amer Lat* 2000; 40: 60-6

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrés oxidativo en el trastorno afectivo bipolar

Alejandra Parada M.¹

Oxidative stress in bipolar disorder

The pathogenesis of psychiatric disorders have not been fully unraveled. Several theories have been proposed, from those focused on psychosocial aspects to those with a biological basis. Mood disorders are a group of psychiatric disorders with a chronic and recurrent fashion. Therefore, these disorders could have a molecular etiological basis prompted to be described and typified. Currently, there is a growing interest to unravel the role of oxidative damage in bipolar disorder, and how it could be compensated by the enzymatic antioxidant system. The assessment of both oxidative damage and antioxidant enzyme systems allow us propose some theories that might explain a possible etiologic origin of this disease. Nevertheless, no consensus exists about this proposal. Published studies show an increased oxidative damage in cells from bipolar cases. It produces lipid and protein alterations that could potentially lead to DNA damage, and therefore their repair mechanisms.

Key words: Bipolar disorder, Oxidative stress, antioxidant enzymes, lipoperoxidation, apoptosis.

Resumen

La etiopatogenia de los diferentes trastornos psiquiátricos no está completamente dilucidada, se han propuesto diversas teorías que se basan en múltiples enfoques que van desde aquellos centrados en aspectos psicosociales hasta los netamente biologicistas. Los trastornos del ánimo no han estado ajenos a estos estudios, entre ellos el trastorno bipolar se muestra cómo uno de los cuadros que por su carácter crónico y recurrente podría tener su génesis a nivel de alteraciones moleculares posibles de ser definidas y tipificadas. En el último tiempo se ha prestado una importancia creciente a la determinación del rol del daño oxidativo en el trastorno bipolar y de cómo dichas alteraciones generan cambios compensatorios en los sistemas enzimáticos antioxidantes. Su cuantificación ha permitido formular algunas teorías para explicar un posible origen de éste cuadro, sin embargo, hasta la fecha aun no existe un consenso al respecto. Los estudios existentes demuestran categóricamente que existe en pacientes bipolares hay un claro aumento del daño oxidativo, provocando alteración en lípidos y proteínas, que pueden llevar potencialmente a una alteración sobre el ADN y sus mecanismos de reparación.

Palabras clave: Trastorno Afectivo Bipolar, Stress Oxidativo, Enzimas Antioxidantes, lipoperoxidación, apoptosis.

Recibido: Abril de 2010, Aceptado: Octubre de 2010

¹ Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak.

Objetivo

A través de este trabajo se pretende mostrar de manera sintética, el grado de avance en los estudios sobre la influencia de los factores pro-oxidantes y los mecanismos antioxidantes en la génesis del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), así como su repercusión en los mecanismos de reparación y daño del ADN.

El TAB es una entidad nosológica recurrente y de alta prevalencia que genera un importante impacto en la salud pública¹. Su etiopatogenia es todavía poco clara, se han hecho intentos por dilucidarla desde múltiples enfoques que abordan aspectos sociales, genéticos, neuropatológicos y bioquímicos entre otros². Recientemente se ha dado una gran relevancia a los componentes biológicos involucrados en el origen del TAB.

Moléculas oxidativas y agentes antioxidantes han sido reportadas como posibles determinantes etiológicos en diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, aun son escasos los estudios focalizados exclusivamente en los trastornos del ánimo. En éstos se ha pesquisado un importante rol de los radicales libres en el inicio y desarrollo del TAB, existiendo una alteración en los principales sistemas detoxificadores de éstas moléculas en el organismo³.

Se ha demostrado que pacientes con TAB presentan alteraciones significativas en el funcionamiento de las enzimas antioxidantes, en la lipoperoxidación y en sus niveles de radicales libres, especialmente el óxido Nítrico (NO).

Radicales libres

Son sustancias altamente reactivas y de corta vida media, que junto a las especies reactivas del oxígeno (ROS), se producen por diferentes vías metabólicas como la activación de los fagocitos, la lipoperoxidación, el transporte de electrones en la mitocondria, el trauma y la isquemia⁴. Bajo condiciones normales dichas especies son eliminadas por mecanismos enzimáticos y no enzimáticos de carácter antioxidante. Entre ellos está la enzima Superóxido Dismutasa (SOD). Ésta convierte el Ion Superóxido (O_2^-) en Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), la Catalasa (CAT) y la Glutatión peroxidada (Gpx) ambas metabolizadoras del H_2O_2 en $H_2O + O_2$ ⁵ (Figura 1).

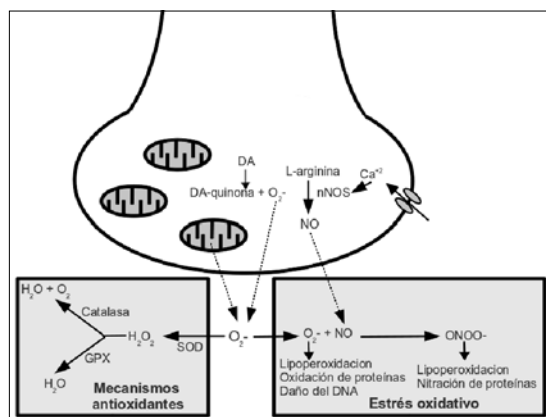


Figura 1. Estrés oxidativo en tejido cerebral. DA: dopamina; nNOS: óxido nítrico sintasa neuronal; NO: óxido nítrico; O_2^- : radical superóxido; ONOO⁻: radical peroxinitrito; SOD: superóxido dismutasa; GPX: glutatión peroxidasa.

Un importante radical libre es el Oxido Nítrico (NO), un gas soluble producido por la actividad enzimática presente en tejidos periféricos y neuronales. Tiene un rol como radical libre y neurotransmisor atípico en el sistema nervioso central y periférico, actuando más bien como un segundo mensajero u hormona⁶. El NO reacciona rápidamente con O_2^- para formar peroxinitrito (ONOO⁻), una especie altamente reactiva y potencialmente muy dañina. Uno de los principales roles de la SOD sería evitar la producción de ONOO⁻ a partir de NO.

Si estos radicales libres no son adecuadamente eliminados en el organismo llevan a un desbalance conocido como Estrés Oxidativo, que puede generar daño a diferentes niveles, como errores en la transducción, alteración de la plasticidad y resiliencia celular, peroxidación de lípidos (de membrana y organelos), la oxidación de proteínas y genes, etc. Dichos procesos pueden llevar finalmente la muerte celular programada o apoptosis.

Radicales libre y mitocondrias

La mitocondria, a través de la cadena transportadora de electrones, se encarga de producir ATP mediante la fosforilación oxidativa, mecanismo imprescindible para el aporte energético del organismo. Esta reacción genera la principal fuente de especies reactivas del oxígeno (ROS). Si existe una disregulación

mitocondrial se favorecen vías anaeróbicas de degradación como la glicólisis, con producción de lactato y mayor cantidad de ROS, que bajan el pH provocando excitotoxicidad mediada por glutamato y apoptosis.

El tejido cerebral consume cerca de un 20% de la energía de todo el organismo, un metabolismo de esa magnitud requiere de una maquinaria antioxidante altamente eficiente. Sin embargo, su reserva es limitada y frente a la acumulación de ROS aparece daño mitocondrial, que a su vez genera mayor cantidad de radicales libres. Estudios *postmortem* han ligado esta probable disfunción mitocondrial, con la génesis de diversos trastornos neuropsiquiátricos como la Esquizofrenia (EQZ) y el TAB.

Otro factor importante de daño lo proveen algunos neurotransmisores como dopamina y norepinefrina, que pueden reaccionar con O_2 y Fe_2^+ generando radicales libres y quinonas reactivas que son extremadamente tóxicas⁷. Lo anterior demuestra el por qué de la labilidad del sistema nervioso frente al daño oxidativo y la posibilidad de que esté involucrado en la psicopatología de diferentes cuadros neuropsiquiátricos.

Estudios de agentes antioxidantes en el TAB

La cuantificación de sustancias antioxidantes en pacientes con TAB podría ayudar a determinar su etiología y predecir el curso de la enfermedad. Con este objetivo se han diseñado diversos estudios que evalúan las vías metabólicas implicadas y miden las sustancias antioxidantes presentes en el organismo.

Una de las primeras investigaciones en esta línea corresponde a Abdalla y cols⁸, quienes estudiaron la actividad de la SOD y la Gpx en pacientes esquizofrénicos y con trastorno maníaco-depresivo. Esta medición corresponde a una estimación indirecta de la cantidad de radicales libres, sustancias que por su alta reactividad y corta vida media son de difícil detección a nivel plasmático. En el estudio se tomaron 20 sujetos con diagnóstico de TAB, algunos recibiendo exclusivamente litio y otros litio más neurolépticos clásicos. Todos mostraron niveles elevados de SOD, sin diferencias significativas respecto a su tratamiento. En

cuanto a la Gpx no se encontraron diferencias significativas. Los autores proponen que este aumento en la actividad de SOD también presente en EQZ, sería un mecanismo compensatorio necesario para disminuir los altos niveles intracelulares de radicales libre de oxígeno a nivel del tejido cerebral.

Kuloglu y cols⁴ agregan a la mediciones realizadas en el estudio previo, la cuantificación de uno de los productos finales de la lipoperoxidación: el Malondialdehído (MDA), siendo el único valor que arrojó un incremento estadísticamente significativo para el grupo de pacientes con TAB *versus* controles. El MDA aumentado se genera por una mayor destrucción de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) presentes en la membrana celular, conduciendo a la pérdida de la permeabilidad y alterando su función de receptores para enzimas y neurotransmisores. Estas alteraciones estarían presentes en los pacientes con trastornos del ánimo y estarían directamente involucradas en la etiopatogenia del TAB.

Ozcan y cols⁹, en Turquía, cuantificaron estos mismos marcadores en un grupo de 30 pacientes tanto en fase pre-tratamiento como post tratamiento. Encontrando niveles disminuidos de CAT en ambas mediciones y significativamente menores de Gpx sólo en el pre-tratamiento. El MDA por su parte, se encontró aumentado en las dos fases. Pese a la muestra reducida de casos, los resultados podrían estar demostrando la existencia de una alteración a los mecanismos antioxidantes que para algunas sustancias tendería a recuperarse con el tratamiento. Lo anterior sugiere que se deben realizar estudios más específicos sobre los mecanismos de acción de los diversos tratamientos farmacológicos existentes y cómo éstos alteran los niveles de sustancias oxidantes.

Ranjekar y cols¹⁰ trataron encontrar patrones similares de alteraciones bioquímicas en EQZ y TAB en población de India. En ambos cuadros encuentran una disminución clara de la principales enzimas antioxidantes (SOD, CAT y Gpx), siendo más significativa para los pacientes EQZ. En los pacientes bipolares sólo SOD Y CAT aparecen disminuidas y Gpx muestra un aumento pero no significativo. Para los autores esta sería una prueba de la existencia de un incremento del estrés oxidativo en ambos cuadros nosológicos y la

disminución de las enzimas se explicaría por el consumo de las reservas de estas sustancias antioxidantes. Esto contrasta la tesis de otros estudios donde dichas enzimas aparecían aumentadas como un mecanismo compensatorio frente al aumento de radicales libres y sustancias oxidantes.

Estudios en diferentes fases del TAB

Savas y cols¹¹, estudiaron pacientes bipolares eutímicos en comparación con controles sanos, encontrando niveles de NO y actividad de SOD significativamente elevados, lo cual daría cuenta de un mayor estrés oxidativo también en la fase intercrítica de la enfermedad. A su vez observó una correlación positiva entre los niveles de NO y el número de episodios maníacos, pudiendo ser considerado un eventual marcador de rasgo para la enfermedad.

Seleky y cols¹², evaluaron ambos parámetros (NO y SOD) al día 1 y 30 de pacientes hospitalizados cursando una fase depresiva. Observaron que el nivel de NO fue significativamente más alto el día 1, pero no al día 30. Esta tendencia a la normalización de los valores de NO sería independiente del tipo de tratamiento recibido (incluyendo la terapia electroconvulsiva) y podría ser un marcador de remisión del episodio depresivo gracias a la acción de mecanismos antioxidantes endógenos. Respecto a SOD el resultado fue llamativamente el inverso, con niveles más bajos para el día 1 en relación al 30 y siempre por debajo de los controles. La baja actividad persistente de la SOD en estos pacientes podría estar demostrando una incapacidad para responder adecuadamente al estrés oxidativo durante la fase depresiva y también sería independiente del tratamiento recibido.

A la medición de la actividad de la SOD, Kunz y cols¹³, agregaron la cuantificación de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), un indicador más preciso de la cantidad de MDA que a su vez es marcador de la actividad lipo-oxidativa en la célula. Se demostró un aumento de los niveles de TBARS en todas las fases del TAB incluyendo la eutimia. Sin embargo el alza fue más considerable en los pacientes que cursaban una fase maníaca, lo que sugiere que esta fase es la que genera un mayor estrés oxidativo.

Altos niveles de dopamina, como los que ocurren en la fase maníaca, son una fuente importante de estrés oxidativo en el cerebro. La dopamina se metaboliza vía MAO a H_2O_2 y ácido hidroxifenilacético o vía hidroxilación no enzimática para formar 6-hidroxidopamina (6-OHDA), que es un potente tóxico para el sistema nervioso. La importancia clínica de los hallazgos del estudio de Kunz y cols¹³, es que permiten proponer que la manía sería la fase más neurotóxica y los esfuerzos terapéuticos deberían encaminarse a mejorar su manejo y limitar su duración. En cuanto a la medición de SOD, su actividad sólo se incrementó en las fases agudas del TAB, lo que podría ser explicado como una respuesta compensatoria al aumento del estrés oxidativo en estas fases de la enfermedad.

Meta-análisis Marcadores de stress Oxidativo en TAB

El equipo de Andreazza y Kapczinski⁵ se dio a la tarea de analizar cuales marcadores de estrés oxidativo tendrían una mayor correlación con el TAB. Realizaron una búsqueda a través de palabras claves en estudios publicados previos a septiembre de 2007. Se encontraron 16 artículos, de los cuales se seleccionaron 13 que cumplían sus criterios de inclusión. Los resultados mostraron marcada significancia estadística para TBARS y NO que se encontraron elevados en pacientes con TAB por sobre los controles. El aumento del TBARS es indicador de una alteración en la lipoperoxidación que es posible de observar durante todo el curso de la enfermedad, su medición podría ser empleada como un marcador de la antigüedad y la severidad del cuadro. Para otras enzimas como SOD, CAT y Gpx los valores no mostraron relevancia estadística, lo que podría explicarse porque las muestras pertenecían a diferentes fases de la enfermedad.

En otro estudio destinado a evaluar el curso evolutivo de la enfermedad, Andreazza y cols¹⁴, compararon pacientes en etapas iniciales (primeros 3 años) y tardías (más de 10 años) de éste. Midieron enzimas del sistema del Glutathión y niveles de 3-nitrosinas como producto de la nitración de la tirosina y carbonilos productos de la oxidación proteica. El sistema enzimático del Glutathión es un importante marcador de la

reserva antioxidante cerebral. Está compuesta por el glutatión reducido que se produce en una reacción catalizada por la Glutathione Reductase (GR), por la Glutathione peroxidase (Gpx) que elimina el peróxido de Hidrógeno, y la enzima Glutathione S-Transferase (GST) que tiene un importante rol a nivel cerebral ya que detoxifica las quinonas, productos de la degradación de la dopamina y otras catecolaminas.

Los resultados mostraron que los pacientes con mayor tiempo de evolución presentaban aumento de la actividad de GR y GST, así como niveles más altos de 3-nitrosina.

En sujetos con enfermedad inicial sólo se encontró elevada la 3-nitrosina, indicando que la nitración de tirosina ocurre precozmente en el TAB. La 3-nitrosina es un potente agente inflamatorio y genera el aumento de Interleukina 10, sustancia anti-inflamatoria que es posible de evidenciar en etapas iniciales del cuadro. Posteriormente comenzarían a jugar un rol más relevante las enzimas antioxidantes (GR y GST) como una forma de compensar el estrés oxidativo acumulado a lo largo de la enfermedad. Así, el trabajo de Andreazza y cols¹⁴, sugiere que hay una secuencia progresiva del daño oxidativo en el TAB, y sería importante la intervención en fases precoces para evitar que se establezcan alteraciones de forma permanente y se avance a fases de mayor daño celular.

Daño en el ADN en pacientes con Trastorno Bipolar

El exceso de ROS, como se ha mencionado, puede causar daño directo sobre proteínas, lípidos y el ADN. La cantidad de daño sobre el ADN y la capacidad de reparación determinan cuanto de éste daño es pasajero o se constituye en un daño permanente. El radical hidroxilo puede dañar bases y azúcares del ADN, produciendo daño masivo que es posible de detectar con el ensayo de Comet Assay (CA). Este ensayo es un método rápido de cuantificación de daño en el ADN en una célula aislada. Bajo condiciones alcalinas, el CA detecta sitios donde hay fracturas simples y dobles del ADN.

Andreazza y cols¹⁵, aplicaron este procedimiento a 32 pacientes bipolares ambulatorios diagnosticados mediante el CIDI-1, constatan-

do síntomas maníacos y depresivos a través de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) respectivamente. Observaron mayor daño en el ADN en el grupo de pacientes bipolares. De esta forma, Andreazza y cols¹⁵, fueron los primeros en sugerir que los pacientes bipolares estarían sometidos a procesos deletéreos del ADN con afectación sistémica, y este daño sería proporcionalmente mayor según la magnitud de los síntomas depresivos o maníacos.

Otras enfermedades como las cardiovasculares, la obesidad y la diabetes mellitus se han asociado también con daño en el ADN. Esto podría explicar la mayor prevalencia de estas condiciones médicas dentro de los pacientes bipolares, que conllevan a una mayor morbi-mortalidad por sobre la población general.

Efecto de los estabilizadores del ánimo

En un intento por determinar el rol de los estabilizadores del ánimo sobre el daño en el ADN, el mismo equipo implementó un modelo animal de manía para dicha evaluación¹⁶. Se tomaron 48 ratas machos Wistar, siendo tratadas por 14 días con D-Anfetamina (AMPH) o solución salina, entre los días 8 y 14 las ratas recibían además litio, valproato o solución salina. En un segundo experimento (de efecto preventivo) las ratas recibían primero litio, valproato o solución salina por 14 días y entre el 8 y el 14 se les adicionaba AMPH o solución salina. Luego se evaluaba en ambos grupos el daño en el ADN usando la técnica de CA y el potencial mutagénico usando el test de micronúcleos. También se midieron las actividades enzimáticas de SOD y CAT y el nivel de lipoperoxidación a través de TBARS.

Respecto al daño temporal del ADN cuantificado a través del CA, en ambos experimentos éste fue mayor para las ratas expuestas a AMPH. Dicha condición fue revertida y prevenida con el empleo de litio, no así con valproato. El daño permanente del ADN, medido a través del test de micronúcleos, mostró que las ratas expuestas a AMPH presentaban una frecuencia notablemente más alta. Dicho daño podía ser disminuido con exposición previa a litio y valproato, pero sin significación estadística. Si estos fármacos se administraban en forma posterior, no eran capaces de revertir dicho

deterioro.

Como conclusión de éste estudio es posible señalar que el litio y en menor medida el valproato tienen propiedades antioxidantes y poseen un rol protector sobre el daño al ADN, lo que mediaría su efecto terapéutico. Sin embargo, esta protección estaría limitada al daño temporal del ADN (medido con CA) y no incluye el daño que se establece en forma permanente (medido con test de micronúcleos).

Conclusiones

Es evidente que existe una alteración en los mecanismos antioxidantes en pacientes con TAB, sin embargo los estudios realizados hasta la fecha muestran valores contradictorios respecto a la cuantificación de las principales enzimas involucradas en la detoxificación de radicales libres. Probablemente se hace necesario el diseñar estudios en los cuales se tomen en cuenta las diferentes fases de la enfermedad (manía, hipomanía, depresión y eutimia) y se homologuen las muestras según el tipo de tratamiento recibido, el tiempo de evolución, la gravedad de los síntomas, etc. Queda también por dilucidar si el aumento de los agentes pro-oxidantes es el evento primario que gatilla el inicio del cuadro, a modo de una enfermedad de base inflamatoria y secundariamente se alterarían las enzimas antioxidantes, o si ambos eventos ocurren en paralelo. También queda por estudiar el correlato que poseen los trastornos del ánimo y otras enfermedades neuropsiquiátricas con patologías comórbidas donde podría existir una base etiopatogénica similar. Entre estos cuadros concomitantes se incluyen las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y la obesidad, todas con más alta prevalencia en el grupo de pacientes con TAB.

Sin duda se abren muchas líneas de investigación a partir de la información existente. Los hallazgos moleculares sugerentes de un desbalance en los mecanismos oxidativos permiten hipotetizar que agentes antioxidantes administrados de forma exógena podrían jugar un rol preventivo y hasta terapéutico en los trastornos del ánimo.

Finalmente, es importante mencionar que muchos de los experimentos realizados en los estudios mencionados podrían ser reproduci-

dos a nivel local, y de esta forma evaluar lo que sucede en nuestra población. Sin duda faltan grupos científico-clínicos que puedan tomar estas interesantes líneas de investigación y compartir los resultados con otros grupos que ya existen a nivel latinoamericano.

Referencias

- 1.- Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, Stoll AL, Lyoo IK, *et al.* Brain Metabolic Alterations in Medication-Free Patients With Bipolar Disorder Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 450-8
- 2.- Frey BN, Rodrigues da Fonseca MM, Machado-Vieira R, Soares JC, Kapczinski F. Neuropathological and neurochemical abnormalities in bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr 2004; 26: 180-8
- 3.- Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31(3): 697-702
- 4.- Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Cell Biochem Funct 2002; 20(2): 171-5.
- 5.- Andreadza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, *et al.* Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. J Affect Dis 2008; 111: 135-44
- 6.- Savas HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, *et al.* Possible Role of Nitric Oxide and Adrenomedullin in Bipolar Affective Disorder. Neuropsychobiology 2002; 45: 57-61
- 7.- Andreadza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, *et al.* Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania J Psychiatry Neurosci 2008; 33: 516-24
- 8.- Abdalla DSP, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ. Activities of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Schizophrenic and Manic-Depressive Patients. Clin Chem 1986; 32: 805-7
- 9.- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19: 89-95
- 10.- Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, *et al.* Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. Psychiatry Res 2003; 121: 109-22
- 11.- Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, *et al.* Elevated Serum Nitric Oxide and Superoxide Dismutase in Euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry 2006; 7: 51-5
- 12.- Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. J Affect Disord 2008; 107: 89-94

13. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, *et al.* Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1677-81
- 14.- Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA, *et al.* 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 263-71
- 15.- Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, *et al.* DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2007; 153: 27-32
- 16.- Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, *et al.* Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(6): 516-24

ESTUDIOS CLÍNICOS

Análisis de caso clínico presentado por miembro de la Unidad de Trastornos Bipolares, CPU y comentado por especialistas

Juan Carlos Martínez A.¹, Patricia Tapia I.² y Gustavo Vázquez H.³

A case presented by Bipolar Disorders Unit Fellow, CPU and commented by specialist

Caso clínico

D.A, sexo masculino, 18 años, escolaridad media completa, estudiante de gasfitería, soltero, relación de pareja hace un año seis meses, sin hijos y vive con su madre, padres divorciados desde 2005. Presentamos el caso clínico según su orden cronológico.

Desde la concepción hasta 8º básico:

La madre de D.A tiene antecedentes de un trastorno depresivo mayor recidivante con mala adherencia a tratamiento y fue tiroideotomizada por un cáncer de tiroides localizado, con terapia hormonal suplementaria a permanencia. El padre está bajo la observación de un trastorno bipolar y abuso de alcohol, aunque nunca ha recibido tratamiento psiquiátrico. Sin otros antecedentes de importancia en la familia.

D.A es producto de un embarazo planificado, su madre padeció un síndrome hipertensivo inducido por el embarazo (SHIE) sin mayores complicaciones, junto con un episodio depresivo mayor con mala adherencia a tratamiento. D.A nació a las 36 semanas por cesárea, indicada por distocia de presentación transversa y para evitar las complicaciones del SHIE. Nació

con un peso adecuado para la edad gestacional, 48 cms y sin complicaciones. Recibió lactancia materna hasta los tres meses, pronunció sus primeras palabras a los 12 meses, comenzó a caminar a los 15 meses y a leer a los cuatro años. Durante la educación básica se destacó por su excelente rendimiento académico, con un promedio de notas de 6,7 (1 a 7). Con respecto a su conducta social en su infancia, D.A refiere: *"compartía con amigos, pero sin tener un mejor amigo. Desde niño fui reflexivo, me gustaba participar en conversaciones de adultos, me preguntaba acerca del amor, si era bueno o no tener amigos etc. No funcionaba bien socialmente. Era como mecánico, literal, justo y mis compañeros me llamaban "la abuela" por mi actitud crítica y moralista con el resto"*. La madre refiere: *"Él compartía con sus compañeros de colegio y celebraba los cumpleaños, pero prefería la compañía de los adultos"*. A los 10 años ingresó a una banda musical municipal, donde tuvo una destacada participación como guitarrista.

1º medio (2006):

El año 2006 D.A refiere que comenzó su "inestabilidad anímica" que se aprecia en un gráfico que él elaboró, donde explica como

¹ Departamento de Psiquiatría, Clínica Reñaca, Viña del Mar.

² Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Director del Departamento de Neurociencias de la Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina.

evoluciona su estado de ánimo, pensamientos (cantidad, velocidad) y actividad motora (cantidad, energía, capacidad de realizar tareas). (Gráfico 1).

(Gráfico 1-Letra A). En I° medio se observa una baja importante de su ánimo que describe: *"Sentía que no merecía vivir la vida, no tenía los talentos suficientes, le decía al director de la banda que no tenía aptitudes para la música. Sentía la libido baja, al igual que el apetito. Había varios períodos en los que no desayunaba, en otros me daba atracones con alfajores, cosas dulces"*. Respecto de sus pensamientos señala: *"En I° medio comencé a estudiar la relatividad. Me hice el concepto de que todo era relativo y lo aplicaba en la vida cotidiana. Todo se podía justificar a favor o en contra de una determinada postura con el lenguaje. Tema filosófico interesante que encontraba, lo imprimía o lo compraba. En la actualidad, tengo más de 300 libros en mi biblioteca, no los he leído todos, pero sí ojeado. Yo quería seguir desarrollando la teoría del campo unificado, me sentía capaz de lograr eso. Los pensamientos los sentía más o menos rápidos"*. Respecto a su actividad motora agrega: *"En este período era muy bromista, entraba y corría en la sala, estaba como agitado. Andaba muy somnoliento en el día, ya que dormía poco en la noche, unas 5 horas. Me sentía peor en las mañanas y en las noches me quedaba filosofando"*. En el área social describe: *"Yo no salía con amigos ni tenía alguna actividad que me entretuviera"*. Su rendimiento académico disminuyó, terminando I° medio con un promedio 5,8.

Verano de I° a II° medio:

(Gráfico 1-Letra B). Por los síntomas anteriores, consulta a psiquiatra a fines del año 2006, quien le indica clomipramina. D.A refiere que en ese período de tratamiento, su ánimo estaba elevado y señala: *"El ánimo era descabelladamente alegre. Me levantaba con una felicidad despampanante, sin tener algún motivo en especial. Tenía ganas de respirar, oír, oler, sentía todos los sentidos muy abiertos. Entendía todas las cosas con mucha claridad, todo tenía una razón de ser, todo era fácil. Las cosas más complicadas para la gente no eran más que ingenuidades. Me sentía bien con mi cuerpo y mi autoestima. La gente me decía convídate una pastilla. Mi libido estaba buena, comía y hacía mucho ejercicio"*. Respecto a sus pensamientos agrega: *"Pensaba más de lo que lograba hacer. Aún elaboraba teorías. Me cuestionaba que era la inercia, la masa, la energía"*. En el área motora describe: *"Sentía vigor, ganas de correr, subía y bajaba las escaleras desde un décimo piso. Me cansaba pero me gustaba"*. Respecto al sueño agrega: *"Dormía tres horas, pero me sentía bien. Estaba ocho horas en la cama, pero cuando no dormía me quedaba pensando, pensando, pensando... no dejaba de pensar"*.

Debido a la sintomatología descrita en forma previa, su psiquiatra tratante suspende la clomipramina e inicia tratamiento con lamotrigina. **(Gráfico 1-Letra C)** D.A señala que tanto su ánimo como sus pensamientos los percibió más armónicos y describe que alcanzó un estado de "normalidad o eutimia" un mes después del inicio de lamotrigina y que duró dos

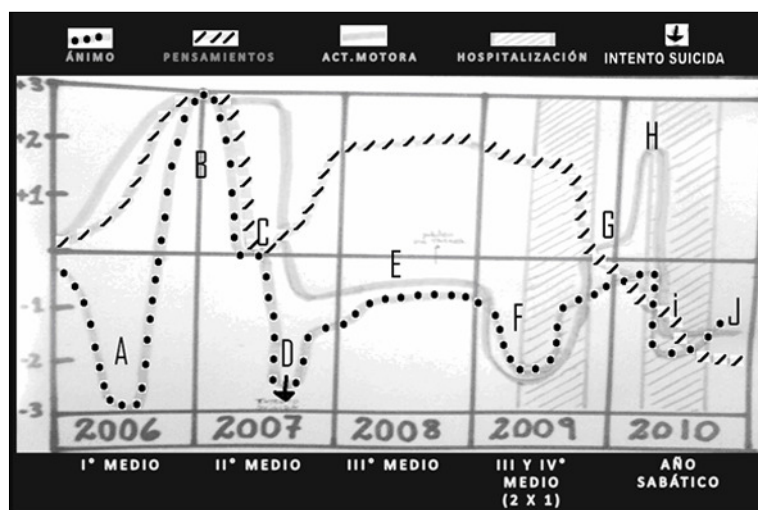


Gráfico 1. Inestabilidad anímica.

meses en forma aproximada. En este período, recuerda que fue capaz de tener un “mejor amigo”, pero sólo por un par de meses, ya que se distanciaron por motivos religiosos.

II° medio (2007):

(Gráfico 1-Letra D). En marzo del año 2007, D.A suspende la lamotrigina por “miedo a volverse adicto” y en abril refiere que su ánimo nuevamente comenzó a bajar, realizando un intento suicida con medios blandos, que no precisó hospitalización. Al respecto D.A señala: *“En este periodo me sentía anhedónico. La anhedonia para mí es insensibilidad. Nada tenía sentido, la vida en general no tenía sentido, eso fue lo que pensé antes de tomarme las pastillas en forma impulsiva. Me pusieron una sonda nasogástrica por la nariz (Ríe al contarlo). Al recordarlo como que no lo asimilo tanto, no tengo ninguna sensación espontánea”*. Respecto a sus pensamientos describe: *“Mis pensamientos estaban altos y uno de ellos fue el suicidarme, aparte de los metafísicos”*. En el área motora señala: *“Mi actividad motora estaba baja, me sentía atontado, somnoliento”*. En el área social refiere que estaba más aislado y en el área académica terminó II° medio con solo un 5,4.

III° medio (2008):

(Gráfico 1-Letra E). Por la sintomatología descrita en forma previa, cambia de psiquiatra e inicia tratamiento antidepresivo con diversos esquemas farmacológicos, con mala respuesta. En el año 2008, repite III° medio por inasistencias y mal rendimiento académico.

III° y IV° medio (establecimiento de 2 años académicos en uno (2009):

(Gráfico 1-Letra F). Durante el año 2009 realiza dos años académicos en un año cronológico *“para recuperar el tiempo perdido”* y en Junio del mismo año, su psiquiatra tratante indica hospitalización para estudio diagnóstico por sospecha de esquizofrenia *versus* trastorno afectivo bipolar. Se evaluó el aislamiento social de D.A, quien al respecto refiere: *“Mis contactos son más bien intelectuales, yo no los siento en el alma, sino más bien en el intelecto. Yo observo el lenguaje gestual, por ejemplo, el*

movimiento de las manos, la posición cuando alguien se rasca la oreja y mira hacia arriba es una señal de estar pensativo y aburrido. En la gente se dan patrones de conducta coherentes y espontáneos, por ejemplo, a B se le muere el perro, B está triste. En cambio en mí, no se dan de manera espontánea, yo racionalizo mucho las cosas. Lo anterior significa que no me nacen, me bloqueo. Por ejemplo, se me muere el perro y me quedo ahí como en blanco. Digo, pucha se murió el perro, ¿Qué hago...? Hay que enterrarlo. Finjo decaimiento... en ese sentido soy hasta manipulador”. Respecto a su actividad sexual señala: *“Efectivamente la libido anda baja y cuando puedo me propongo mantener relaciones sexuales tres veces por semana con mi polola. En cierta forma me pongo a prueba, pero no tanto para ver si respondo o no respondo, sino que también para estimularme y sacarme de esa libido baja. Es a la vez prueba y estímulo”*.

Se evaluó al paciente en reunión clínica de hospitalizados y se planteó el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II. Se indicó su alta tras 30 días de hospitalización y con tratamiento ambulatorio con ácido valproico 1.250 mg/día.

Verano entre el término de colegio e inicio año sabático:

(Gráfico 1-Letra G). Tras su alta evolucionó en forma favorable, terminó de estudiar en el 2 x 1 con promedio 6.0 y logró trabajar durante un mes en una lavandería para generar algunos ingresos propios. **(Gráfico 1-Letra H).** A fines del año 2009 decidió abandonar el tratamiento farmacológico, ya que si bien sentía una mejoría, no era lo suficiente para él, por lo que interpretó que el ácido valproico no era terapéutico.

En Marzo del año 2010 comienza a sentir angustia opresiva retroesternal episódica sin causa orgánica de base, crisis de pánico en lugares que era difícil escapar como arriba de un taxi, en el metro, en la micro, etc. Además, presentó aumento de la planificación (llegó a escribir tres cuadernos con diferentes proyectos a realizar, tales como construir un esfigmomanómetro, paso a paso, con una teoría propia que explicaba su funcionamiento), insomnio de conciliación, sueño interrumpido y despertar precoz en un comienzo, para luego presentar insomnio total durante tres días, sin somno-

lencia diurna al día siguiente. Además, refiere algunos síntomas relacionados con su cuerpo tales como: *"A veces tengo miedo de padecer alguna enfermedad mortal, por ejemplo que se me rompa un aneurisma cerebral y me muera joven. Las pupilas cambian con el estado del ánimo. Cuando uno está más emocionado se dilatan las pupilas y cuando uno está más indiferente, se contraen. Hay veces que la ansiedad se me va hacia la nariz, se me pone roja y más grande, es raro, porque está más grande realmente. Me la he mirado en el espejo y está más grande. La piel es la que cambia de grosor". "Hay pensamientos que asocio a priori, por lo que he leído. Cuando estoy con pensamientos más abstractos, se me tapa la coana izquierda y respiro por la fosa nasal derecha. La consecuencia es que se oxigena mejor el lóbulo izquierdo. Por el contrario, cuando respiro por la fosa nasal izquierda, se oxigena más el lóbulo derecho y uno percibe un relajó". "Últimamente, que me he sentido mejor, siento que respiro más con el pecho. Me siento más liviano así. Cuando respiraba por el abdomen me sentía muy a tierra". "Cuando estoy de mejor ánimo mis venas se dilatan y cuando ando de mal ánimo como que las venas se me adelgazan". "Cuando ando de mal ánimo hay baja irrigación sanguínea en las piernas y siento que se adelgazan, en cambio si me siento bien, las siento fuertes, más gruesas y tienen mayor capacidad de trabajo". "A veces siento que el pene sí se ha atrofiado. Ha disminuido de tamaño con el tiempo, desde un 100% a un 60%, consultaría a un urólogo por esto, para que me recete hormonas u otro tratamiento. El pene no ha vuelto a su tamaño original, pero sí a un 90%. Yo creo que la causa de la disminución de tamaño, se debe al largo período de baja libido. Tengo entendido que hay ejercicios para agrandar el pene, de irrigación sanguínea, que consisten en ordeñarlo. Lo leí en internet. Hasta ese punto llegué, llegué a leer. Tomo precauciones para que no me vean desnudo y he realizado ejercicios para agrandarlo. Un tiempo me funcionó. Se realiza una vez al día, tres veces por semana. No lo hice en forma constante. Antes el tamaño de mi pene no me acomplejaba, me duchaba y salía desnudo, no me importaba, por ejemplo, cuando en 2° medio fui a baños turcos.*

(Gráfico 1-Letra I). Por lo anterior, el pa-

ciente decide consultar a su médico tratante y se indica su última hospitalización en Junio del año 2010. Se inicia tratamiento con ácido valproico 1.500 mg/día con niveles plasmáticos de 76 ug/ml y olanzapina 15 mg/noche. Se realizó EEG, TAC de cerebro con contraste y exámenes metabólicos generales que resultaron normales. En las conclusiones del *test* de Rorschach del año 2009, cuando se encontraba cercano a su eutimia, se describe: "Estructura limítrofe baja con rasgos esquizoides. Se evidencia alta dificultad en las relaciones interpersonales, temor al contacto con el otro y frialdad afectiva. Igualmente se observan aspectos perversos en esta área. Con respecto a su identidad masculina, se siente menoscabado como hombre, asimismo, se observa conflictiva con su identidad sexual".

(Gráfico 1-Letra J). El paciente evoluciona en forma favorable, con normalización de horas de sueño, disminución de la actividad intencionada y planificación, si bien sentimientos de anhedonia, ausencia de motivo de vida e idea de encogimiento del pene, mejoraron sólo en forma parcial. Con respecto a su evolución durante la hospitalización D.A refiere: *"Ahora me estoy empezando a sentir mejor, me siento más simple. Ya no tengo tantos pensamientos abstractos, pero me siento más lento. Lo que digo es lo que pienso, si hay algo que no diga es porque no lo pensé. Me gusta este estado, pero quizás me gustaría que hubiesen más pensamientos, hablar mejor".*

Diagnósticos de egreso:

Eje I: 1) Trastorno bipolar tipo I - Episodio mixto en remisión.

2) Obs. Dismorfofobia

Eje II: Obs. Trastorno de personalidad esquizoide con rasgos narcisistas y obsesivos.

Eje III: Sin alteraciones.

Eje IV: 1) Disfunción familiar.

2) Mala adherencia a tratamiento.

Eje V: GAF: 60%.

Preguntas:

1) ¿Está de acuerdo con los diagnósticos planteados?

2) ¿La idea de la atrofia genital modifica el diagnóstico?

3) Es posible plantear un cuadro esquizofrénico

o esquizoafectivo?

- 4) Que tratamiento efectuaría Ud. frente al caso, como buscaría mejorar la adherencia y cual piensa será la más probable evolución. Comentan los Profesores Gustavo Vásquez (ARG), Patricia Tapia (CHI) y Dr. Juan Carlos Martínez (CHI).

Respuestas

1) ¿Está de acuerdo con los diagnósticos planteados?

Gustavo Vásquez:

En mi opinión D.A. padece un trastorno bipolar tipo I, último episodio maníaco con síntomas psicóticos. Por lo referido en la viñeta clínica tiene criterios para manía que inicia con ataques de pánico, seguidos de una hipomanía que evoluciona hacia la aparición de alteraciones sensorio-perceptuales e ideación delirante que motivan la segunda internación. Sin embargo, en este último episodio afectivo no se describen suficientes síntomas, y por lo tanto, no cumple con diagnóstico, para depresión mayor, lo que es incompatible con episodio mixto según los criterios actuales de las clasificaciones internacionales.

Juan Carlos Martínez:

El caso clínico hace referencia a un paciente que habría debutado aproximadamente a los 14 años con un trastorno afectivo bipolar tipo I con fases mixtas e ideas delirantes no relacionadas directamente en su temporalidad y contenido con el estado de ánimo; bajo este punto de vista como se comenta más adelante podríamos plantear la presencia de un trastorno esquizoafectivo.

Dado los antecedentes biográficos y clínicos, pensamos que en el eje II hay una personalidad premórbida con rasgos esquizoides. Se describe un paciente que desde pequeño destacó en su rendimiento académico y artístico aunque con un desempeño social deficiente y peculiar. Reconoce haber sido diferente al resto y que *“algo en ese aspecto no funcionaba bien”*, mostrando una autonomía activa y pasiva, con deficiencias en cuanto a la conciencia y habilidades sociales, manteniendo sólo habilidades instrumentales, siendo incapaz de emitir y recibir con claridad y naturalidad cla-

ves sociales como si ellas desaparecieran en un agujero negro interpersonal sin dejar rastro. Por otra parte, lo que caracteriza estas personalidades es la pobreza (más que el carácter o la dirección) en sus relaciones interpersonales, que se caracteriza por un estar cómodo, refugiarse en sí mismo, tendencia a ser concisos y concretos respecto de su vida emocional y social, con un mundo interno desolado, árido e intrínsecamente deficiente en cuanto a la sensibilidad afectiva.

La personalidad pre mórbida permitiría explicar algunas conductas y el cómo se viven y expresan los síntomas relacionados con el estado de ánimo. Cabe preguntarnos: ¿Cómo será la depresión o la manía en una persona con una personalidad anormal (esquizoide)? Es probable que la personalidad del paciente impregne y maquille la expresión de las diferentes fases afectivas, siendo precisamente este aspecto el que genere controversias al momento de planteamos el diagnóstico clínico en el Eje I.

La primera fase, en 2006, correspondió a un cuadro depresivo, con compromiso en las funciones mentales vinculadas con el nivel de energía, estado de ánimo y esfera del pensar (manifestando alteraciones cuantitativas). Sin embargo, llama la atención que concretiza, reduce y limita su *ser y estar en el mundo*, en un no sentirse merecedor de la vida por *“carecer de talentos artísticos”* (visión subjetiva desde su estado anímico), sin existir pérdida del sentido en el amplio rango del vivencia humano. En este aspecto, la desesperanza se focaliza en una mezcla de pérdida de sentido y desespero *“por cuestionarse un solo”* atributo personal.

Muchos pacientes esquizoides pueden describir su estado depresivo a partir de quejas como sentirse aparte, extraño y desconectado, de que las cosas están descentradas o son irreales, de sentirse ajeno a los demás, de haber perdido el rumbo, de no sentir interés y de tener la sensación de que las cosas son fútiles. En ellos, tal como ocurre en el caso descrito, los síntomas depresivos carecen del sentimiento interno de tristeza, de la preocupación, del estar en un pozo, de la culpa y de la angustia endógena que caracteriza a la depresión clásica.

El diagnóstico de trastorno bipolar se fundamenta en lo que claramente presentó una

hipomanía por antidepresivos y en fases mixtas en que se dan paralelamente síntomas de ánimo depresivo con pensamiento francamente maníaco.

En la esfera del pensar, aparecen ideas deliroides (dinamizadas desde la personalidad?, sólo desde el estado de ánimo?), por ejemplo, de que todo “era relativo” actuando en tomo a ellas con absoluta concordancia tanto en el sentir, el percibir y el pensar. Probablemente, ésta y otras ideas carentes de un contenido y correlación afectiva, sean la exacerbación de un pensar esquizoide (en que parecen absortos en cuestiones tangenciales e insignificantes) amparado y potenciado por su estado maníaco o mixto.

Patricia Tapia:

Aún cuando hay elementos para pensar en un Trastorno Bipolar I, cursando un episodio mixto, ya que parecen claras las fluctuaciones de ánimo y el episodio mixto que se inicia en marzo de 2010 con marcada angustia, trastorno del sueño y aumento de la planificación, son llamativos algunos elementos de la historia y de la clínica del paciente. No estoy de acuerdo con el diagnóstico de dismorfobia, ya que la preocupación por algún defecto físico se presenta asociada al episodio anímico, y podrían corresponder a ideas delirantes somáticas de tinte depresivo, en el contexto del episodio anímico.

Sin embargo, también el delirio somático podría ser primario y no secundario al trastorno del ánimo, ya que las ideas persisten después de lograrse la eutimia, en este caso podría ser un fenómeno delirante esquizofrénico.

La persistencia de ¿aproposidad vital?, ¿racionalismo mórbido? y a mí parecer la idea delirante de “encogimiento del pene” son más cercanos a lo esquizofrénico.

Ya desde 1° medio se observa importante racionalismo y un interés por temas pseudo-filosóficos. En ese mismo tiempo ocurre una notable disminución en el rendimiento escolar coincidiendo con el inicio de los síntomas.

Por momento en el relato aparece franca disminución ideoafectiva y una alteración del lenguaje “Mis pensamientos estaban altos... mi actividad motora estaba baja...”

En suma el cuadro me parece más cercano a la esquizofrenia con fluctuaciones anímicas bastante claras.

2.- ¿La idea de la atrofia genital modifica el diagnóstico?.

Gustavo Vásquez:

No en lo absoluto, la psicopatología de base es más bien indicadora de una patología afectiva. Considero que esta idea estaría más relacionada con la personalidad esquizoide, y aunque resulta llamativa para el clínico, no es suficiente por sí sola para considerar que estemos frente a una estructura psicótica esquizofrénica (*vide infra*).

Juan Carlos Martínez:

La atrofia genital fue catalogada como dismorfobia, patología caracterizada por una hipertrofia reduccionista del yo, en que el yo se hunde, limitándose a la magnificación del sentido de una “parte del esquema corporal” que se vive y percibe con un tinte obsesivo-deliroide.

Pese a la interrogante señalada, creemos que más que una idea sobrevalorada o un perfil multiforme entre lo obsesivo y deliroide (con la comprensibilidad respectiva) el paciente presenta una idea que no somete a la intersubjetividad, que alcanza certeza apodíptica de “realidad o verdad?”, y que defiende con certeza absoluta, manifestando fenómenos visuales/cenestésicos haciendo de ellas una interpretación delirante.

Específicamente en relación a la atrofia genital, si bien el paciente toma algunas precauciones para tratar y ocultar su aspecto, no parece que gocen de la vitalidad, la fuerza y la movilización conductual que caracteriza al dismorfofóbico. Tampoco vemos que la corporalidad o la vivencia del cuerpo sea lo central para el paciente o bien que la idea contamine gran parte del campo vivencial.

Por otra parte, existen otros aspectos más allá de la genitalidad y que dicen relación con interpretaciones delirantes. En algún momento de su biografía, el paciente tuvo una mutación disrealística de los significados, que comenzó a vivir con una fuerte egosintonía. Precisamente gracias a aquella especie de empatía delirante, existe la posibilidad de captar su vivir lejano a la realidad.

La anamnesis más afinada de su comportamiento, el interrogatorio particularmente dirigido a los progenitores, la presencia de una patología familiar, las pruebas proyectivas in-

directas podrán ayudar en el diagnóstico diferencial de una dismorfofobia, de una dismorfofobia con bajo *insight*, o de una idea delirante propiamente tal.

Finalmente creemos que lo que aparenta dismorfofobia podría corresponder más bien a un epifenómeno.

Patricia Tapia:

La idea de encogimiento del pene me parece delirante, ya que aparece en un episodio anímico, uno podría pensar en una idea delirante secundaria al episodio anímico, sin embargo, su persistencia una vez lograda la eutimia, lo acerca más a una idea delirante primaria esquizofrénica.

3.- ¿Es posible plantear un cuadro esquizofrénico o esquizoafectivo?.

Gustavo Vásquez:

Aunque D.A. muestra retracción social, ideación delirante con síntomas de primer orden e introversión por momentos a lo largo de su historia, y el *test* de Rorschach pone de manifiesto una estructura limítrofe (es decir, limítrofe con la psicosis según los fundamentos teóricos que sostienen este test) las oscilaciones anímicas marcadas y cíclicas así como los antecedentes familiares de patología afectiva de parte de ambos padres, y de alcoholismo de parte del padre, me hacen volcar la consideración del diagnóstico hacia la enfermedad bipolar y nos alejan de la consideración diagnóstica de un cuadro esquizofrénico.

Por otro lado, considero que la repuesta farmacológica en la historia de este paciente es de relevancia como un indicador más a favor de enfermedad afectiva: viraje anímico por clorimipramina, falta de respuesta positiva a las pruebas posteriores con otros antidepresivos y mejoría del cuadro con lamotrigina y ácido valproico -en dos ocasiones-.

Juan Carlos Martínez:

Si bien hay clínica que orienta a un trastorno bipolar asociado a un trastorno esquizoide de la personalidad, dada la complejidad del paciente, personalmente tendría una actitud conservadora siguiendo la propuesta de Kraepelin, privilegiando lo evolutivo como criterio definitorio último. En este sentido sería intere-

sante focalizar la atención en los cambios tanto volitivos como cognitivos.

Sería interesante establecer cuándo se inicia la productividad ideacional y cuándo toman tintes delirantes separándose del pensar y sentir esquizoide. Si las ideas (deliroides o delirantes, según sea el caso) cobran vida independiente a la personalidad y a las fases afectivas maníacas, depresivas o mixtas, sería posible pensar en un trastorno esquizoafectivo sub tipo bipolar cosa que aparentemente se ajusta al paciente del presente caso: por ejemplo, los síntomas descritos en marzo de 2010 más que anímicos son eminentemente interpretaciones, ocurrencias y/o percepciones delirantes; y pese a que se describe angustia, aumento de la productividad e insomnio importante no configura una fase depresiva, maníaca o mixta. Por otra parte, perfectamente en una psicosis esquizomorfa puede haber elementos depresivos o maníacos sin necesariamente corresponder a un trastorno afectivo bipolar.

El trastorno esquizoafectivo es un concepto intrínsecamente difícil porque es una categoría intermedia a caballo entre los límites de la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. Para el DSM IV, dicho cuadro corresponde a un período continuo de enfermedad durante el que se presenta en algún momento un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, simultáneamente con síntomas que cumplen el Criterio A para la esquizofrenia (es decir, dos o más de los siguientes: *ideas delirantes*, *alucinaciones*, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativos como aplanamiento afectivo, alogia o abulia). Además, durante el mismo período de enfermedad ha habido ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas, sin síntomas afectivos acusados (Criterio B). Finalmente, los síntomas afectivos están presentes durante una parte sustancial del total de la duración de la enfermedad (Criterio C).

Para cumplir los criterios para el trastorno esquizoafectivo, las características principales deben presentarse dentro de un único período continuo de enfermedad. El término "período de enfermedad" se refiere a un período de tiempo (incluso años o décadas) durante el cual el sujeto sigue presentando síntomas activos o residuales de la enfermedad psicótica.

Los síntomas del trastorno esquizoafectivo pueden presentarse de acuerdo con varios patrones temporales. Un patrón podría ser: un sujeto tiene alucinaciones auditivas manifiestas e ideas delirantes durante dos meses antes de iniciar un manifiesto episodio depresivo mayor. A partir de entonces, los síntomas psicóticos y el episodio depresivo mayor completo se mantienen durante 3 meses. Luego, el sujeto se recupera completamente del episodio depresivo mayor, pero los síntomas psicóticos se mantienen todavía durante un mes más, antes de desaparecer. A lo largo de este período de enfermedad, los síntomas del sujeto cumplen de forma simultánea los criterios para un episodio depresivo mayor y el Criterio A para la esquizofrenia, y, durante este mismo período de tiempo, tanto antes como después de la fase depresiva, ha habido alucinaciones auditivas e ideas delirantes. El período total de enfermedad fue de aproximadamente seis meses, con síntomas psicóticos únicamente durante los primeros dos meses, síntomas tanto depresivos como psicóticos durante los siguientes 3 meses y con síntomas únicamente psicóticos durante el último mes.

Patricia Tapia:

Aunque el diagnóstico de psicosis esquizoafectiva es controvertido podría ser el más apropiado en este caso. El paciente tiene historia previa que sugiere un ambiente esquizomorfo con un quiebre bastante definido en la adolescencia.

4.- Que tratamiento efectuaría Ud. frente al caso, como buscaría mejorar la adherencia y cual piensa será la más probable evolución.

Gustavo Vásquez:

La respuesta positiva en dos ocasiones al ácido valproico lo pone a la vanguardia del tratamiento farmacológico de este caso en particular. Sin embargo, la presencia de un intento de suicidio previo me hace pensar que el litio sería un fármaco más adecuado para este paciente. La existencia de sintomatología depresiva cíclica severa, así como una prueba terapéutica previa positiva, sugieren que lamotrigina sería también un buen fármaco para combinar con el litio y/o el ácido valproico.

Por otro lado, la respuesta negativa a los

antidepresivos (viraje por tricíclicos y falta de respuesta en intentos posteriores) nos indica la importancia de evitar este tipo de fármacos para D.A. Además debemos considerar la potencial inducción de sintomatología mixta, de ciclación rápida y de agravamiento de sintomatología psicótica que podrían presentarse de manera secundaria al uso de antidepresivos en este paciente.

Los antipsicóticos de segunda generación serían también una opción a tener en cuenta como terapia farmacológica de combinación para D.A., y entre ellos la quetiapina -más que olanzapina- por sus efectos antidepresivos.

La indicación de tratamiento de psicoeducación para el paciente y sus familiares es imperativa a los fines de mejorar la adherencia de DA.

El pronóstico de este paciente al momento actual es malo por varias razones: los fuertes antecedentes familiares de parte de ambos padres, la edad temprana de comienzo, la sintomatología psicótica, dos hospitalizaciones psiquiátricas, un intento de suicidio, el rendimiento académico irregular, el bajo grado de funcionalidad según la GAF y el abandono del tratamiento en dos oportunidades ante la mejoría anímica a criterio del paciente.

Juan Carlos Martínez:

Creo que el uso de un estabilizador como el ácido valproico dada la presencia de fases mixtas me parece lo más adecuado, junto a ello el uso de un antipsicótico atípico potente como la olanzapina orienta al manejo no sólo de la fase afectiva sino al control de los síntomas psicóticos. Por su parte, ambos fármacos serían de utilidad para la fase de mantención, con el consabido control periódico que ambos precisan.

Para mejorar la adherencia, la psicoeducación, la activa y comprometida participación en el acto terapéutico por parte de sus familiares, la psicoterapia individual y familiar serían estrategias indispensables.

Patricia Tapia:

Estoy de acuerdo con una mezcla de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo.

Es un caso complejo, creo que más probablemente va a evolucionar como esquizofrénico y creo que el manejo ambiental debe hacerse bajo este prisma, es decir, apoyo de algún

familiar que se haga cargo de la adherencia al tratamiento del paciente, y psicoeducación para anticipar las decisiones del paciente de abandonar el tratamiento, por ejemplo que han complicado el tratamiento.

Referencias

- 1.- American Psychiatric Association: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Cuarta Edición (DSM IV). Versión española, Barcelona: MASSON S.A., 1995
- 2.- Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 57: 5-13
- 3.- Berrios GE, Beer D. The notion of unitary psychosis: a conceptual history. *Hist Psychiatry* 1994; 5: 13-36
- 4.- Bleuler E. *Handbook of Psychiatry*. New York: The MacMillan, 1924
- 5.- Correa E, Silva H, Risco L. *Trastornos bipolares*. Mediterraneo. Santiago de Chile 2006
- 6.- Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990
- 7.- Gross G, Huber G, Ambruster B. Schizoaffective psychoses - long-term prognosis and symptomatology. En: Mamerós A, Tsuang MT (eds). *Schizoaffective Psychoses*. Berlin: Springer, 1986
- 8.- Ivanovic-Zuvic F. Límites de la Bipolaridad. ¿Volver a Kraepelin?. *Trastor ánimo* 2005; 1 (1): 7-19
- 9.- Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97-126
- 10.- Kendler K. Kraepelin and the Differential Diagnosis of Dementia Praecox and Manic-Depressive Insanity. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 549-58
- 11.- Kendell RE, Brockington IF. The definition of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 324-31
- 12.- Kirby GH. The catatonic syndrome and its relation to manic-depressive insanity. *J Nerv Ment Dis* 1913; 40: 694-704
- 13.- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Thoenness Press, 2002
- 14.- Leonhard K. *The Classification of Endogenous Psychoses*. New York: John Wiley & Sons, 1979
- 15.- Millon T, Davis R. *Trastornos de la personalidad: Más allá del DSM IV*, Masson S.A. 1988, Barcelona
- 16.- Mamerós A. The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl. 418): 29-33
- 17.- Pichot P. A comparison of different national concepts of schizoaffective psychosis. En Mamerós A, Tsuang MT (eds). *Schizoaffective Psychoses*. Berlin: Springer, 1986
- 18.- Roelcke V. Biologizing social facts: an early 20th century debate on Kraepelin's concept of culture, neurasthenia, and degeneration. *Cult Med Psychiatry* 1997; 21: 383-403

Agradecimientos: Al Dr. Alberto Covarrubias, alumno en formación de post grado, quien intervino en forma relevante en la presentación del caso clínico.

ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Depresión interna: “Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella”

Gustavo Figueroa C.¹

Internal depression: “Things you can tell just by looking at her”

A work of art in its own and distinct way from the scientific, illuminates the deep riddles of human existence. The movie “Things you can tell just by looking at her” points to the depression that is generated following a filicide, depression which reproduces the original depression of a woman who has defended since her childhood against her raging and murderers jealousy towards her mother. That is, the present depression works through the internal depression. The externalization of her internal conflict in a tramp plastically displays the more primitive mechanisms of the mind of the protagonist and the way she tries to defend herself and solve her problems. The male figure appears as secondary to the importance of women in this internal depression.

Key words: Depression, work of art, phenomenological interpretation, unconscious objects.

Resumen

La obra de arte ilumina de manera propia y diferente a la científica los enigmas profundos de la existencia humana. La película “Cosas que usted puede decir con solo mirarla a ella” apunta a la depresión que se genera a raíz de un filicidio, depresión que reproduce la depresión primaria de una mujer que se ha defendido desde su infancia de su envidia rabiosa y asesina hacia su madre. Es decir, la depresión actual vuelve a elaborar la depresión interna. La exteriorización de su conflicto íntimo en una vagabunda muestra plásticamente los mecanismos más primitivos de la mente de la protagonista y el modo como ella intenta defenderse y resolverlo. La figura del varón aparece como secundaria a la importancia de la mujer en esta depresión interna.

Palabras clave: Depresión, arte cinematográfico, interpretación fenomenológica, dinamismo inconsciente.

Una obra cinematográfica, como toda creación artística, requiere tres condiciones para ser lograda: que abra un mundo propio diferente del real y así permita que podamos habitarlo mientras estamos en él, que nos ilumine con luz propia sobre cuestiones humanas que nos

apelen o importen de verdad y, por fin, que nos facilite a que empecemos a encontrar nuestros caminos o respuestas gracias a una ausencia de afanes didácticos, apologéticos o ejemplificadores de tesis intelectuales sostenidas por el autor¹⁻⁵. Razón tenía Kierkegaard cuando re-

Recibido: Noviembre de 2010, Aceptado: Noviembre de 2010

¹ Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina Universidad de Valparaíso.

prochaba sin vacilación a su mentor de juventud: “¡Oh Lutero! Tú tenías 95 tesis ¡Tremendo! Sin embargo, si uno lo piensa bien, cuantas más tesis, menos tremendo”⁶.

El film “Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella” cumple a cabalidad con los tres requisitos. Escrita y dirigida por Rodrigo García - hijo de Gabriel García Márquez - relata cinco historias de siete mujeres que se van entrelazando como hebras sobre un tapiz, que es la tremebunda ciudad de Los Ángeles⁷. Todas ellas narradas con sutil parsimonia y llenas de poderosos primeros planos que desnudan la vida interior de las protagonistas, revelan la notable sensibilidad perceptiva del autor-director. Él empatiza intuitivamente con la mujer casi tanto como solía hacerlo Ingmar Bergman, aunque con un sello propio e inconfundible.

Escogeremos la historia de Rebecca, que sigue un hilo argumental tan finamente insinuado que exige una atención permanente y sostenida porque, en caso contrario, se pierde la compleja intimidad de ella y su drama existencial. El argumento que exponemos a continuación no sólo es breve y tosco, sino que le falta la imagen porque no se trata de un cuento escrito y después llevado a la pantalla, sino de una auténtica película que, por tanto, su fuerza radica en lo visual. Una última consideración. La sobresaliente actuación de Holly Hunter sin duda hizo posible que Rebecca adquiriera la profundidad requerida; sus rabias, angustias, vacilaciones, fortalezas, amores, ansias son apenas esbozadas por la actriz aunque, cada una de ellas, con tal vigor, que hacen innecesarias o superfluas las palabras o razonamientos, menos aún elaboradas explicaciones psicológicas.

“Fantasías sobre Rebecca”

Rebecca Weyman, 39 años, soltera, gerente de una sucursal bancaria descubre que posiblemente está embarazada de su amante, Robert, ejecutivo exitoso, casado y atendido al *establishment* americano, y con el cual ha mantenido una relación de tres años. Mientras espera la confirmación médica y se pone a fumar con tranquilidad en su auto en el aparcamiento del banco, súbitamente irrumpe Nancy pidiéndole un cigarrillo. Vagabunda, ataviada con harapos sucios estrambóticos, rostro aja-

do de mujer mayor pero poseedor de una mirada vivaz, arrastra cojeando un carrito de supermercado repleto de artículos de desechos. Empieza a interrogarla y a insinuar extraños e inquietantes dilemas ¿espera a alguien, como una prostituta? ¿tiene marido y, si no tiene, no será lesbiana? Le enseña su anillo de casada y afirma que también ella tuvo que ver con bancos porque, en una ocasión, intentó robar uno junto con su marido y todo resultó un grotesco fiasco ¿será una hijita de papá que heredó la fortuna para estar en la cima? ¿puesto que no fue así, llegar a ser gerente por propio esfuerzo personal quizás fue logrado gracias a actos de los que se avergonzaría? ¿manda a los empleados a su cargo? ¿se resienten ellos y la odian? ¿se masturbarán pensando en Rebecca? Rebecca se siente humillada, cuestionada y alterada, aunque también intrigada por las ofensivas afirmaciones de venderse como prostituta pero, al final, ambas se despiden casi con afecto, llenas de cierta complicidad mutua, por lo cual le pregunta por su nombre: Nancy.

Algo ha cambiado en el ánimo de Rebecca. Regresa a su trabajo y le consulta a su ayudante Walter, aproximadamente de su edad, si en la oficina los empleados urdirán fantasías sexuales sobre ella. Visiblemente sorprendido él le admite esa posibilidad. Inmediatamente se dirige al consultorio donde su matrona y amiga Debbie, quien le diagnostica un embarazo de seis semanas. Rebecca admite que no usó el diafragma un par de días y se confió en las fechas producto de un apuro de última hora. A pesar de jamás haberse embarazado rechaza de plano la posibilidad de tener un hijo. Sin darse tiempo para pensarlo ni hablarlo con nadie, como se lo ruega su compañera, fija al instante la cita para el día siguiente porque, aunque quizás sea su última oportunidad de engendrar un bebé, sólo un tonto puede conocer los planes para el futuro.

A la salida del trabajo Rebecca descansa al sol fumando cuando reaparece Nancy, más cercana, segura de poseer un vínculo con ella, pero con otras preguntas insólitas que vuelven a sorprenderla ¿está en un apuro? ¿va camino de la casa porque es en el hogar donde está el amor? ¿la esperan los niños? Al responderle negativamente Rebecca sobre los hijos, le replica Nancy que era lo que se imaginaba.

Es de noche en su departamento cuando

llega su amante, que se esfuerza en decirle palabras cariñosas algo estereotipadas acompañadas de caricias eróticas. Como se debe ir rápidamente, Rebecca le informa sobre su descuido que terminó en el embarazo y el aborto acordado para el día de mañana. Él se excusa por no poder acompañarla y cambia de conversación para referirse a su viaje de negocios y posibles arreglos ornamentales en el departamento que ambos comparten. En el momento de abrir la puerta Rebecca le pregunta si él cree que ella debe tener el bebé: él la mira significativamente y le hace un gesto negativo con la cabeza.

Rebecca cena sola y sale a pasear sin rumbo por las avenidas de Los Ángeles. Impensadamente divisa a Walter entrando en un bar y, sin vacilación, se reúne con él en la barra. Gratamente sorprendido él la invita y, mientras saborean el vino, le empieza a contar que tiene una hija de 9 años, June, que durante la semana está al lado de su exesposa y que para él es su reina ¿y tú su rey? El ir a beber es una distracción porque el fin de semana lo dedica a su hijita aunque, cuando está con ella, tiene ganas de sentirse libre y, cuando no está, no sabe qué hacer. Rebecca insiste en conocerla y espera que la lleve un día al banco para enseñarle el oficio. Pero June es ciega, por lo que su invitación no será posible de llevarse a cabo. Sin transición alguna se los ve entrando en el departamento desierto de Walter y mientras le ofrece algo de beber, Rebecca calladamente se dirige directamente al dormitorio. Acción desconcertante para él que se queda examinándola sin moverse de su posición. Más tarde ella se arregla sus cabellos ante un espejo del baño y, silenciosamente bajo una luz de velador, lo observa durmiendo desnudo en la cama y se va dejándole unos caramelos. Regresa a ensimismarse en la semioscuridad de su departamento bebiendo vino.

A la mañana siguiente llegan juntos al estacionamiento del banco. Walter la aborda en su auto y la besa sonriente. Al agradecerle por los caramelos le agrega que le dolió que se fuera sin despedirse. Rebecca se excusa por si lo ofendió en algo y ante la observación de que no parece estar apenada, ella asegura que no es buena para tener remordimientos. La reaparición de Nancy modifica toda la escena. Le pregunta si es su marido y cuando Rebecca le asegura que trabaja en el banco, Nancy inter-

pela a Walter cómo es es estar bajo su mando. Pero se dirige a ella nuevamente porque quiere conocer su nombre. Ante la respuesta de Danielle, Nancy duda por un momento si es su verdadero nombre porque, más alterada, asegura que es un nombre de prostituta. Con firmeza previene a Walter que se cuide de ella puesto que es una víbora. Dolida Rebecca se defiende argumentando que no es amable de su parte llamarla víbora y prostituta. ¿Sabe tu marido que estás aquí? Rebecca se justifica asegurándole que no está casada, pero que ayer ya lo habían hablado cuando le mostró el anillo. Con repentina temura Nancy le asegura que quiere hablarle del amor, que no consiste en pedir sino en dar, pero que una víbora como ella no podría entenderlo: no reconocería a un buen hombre aunque le mordiera el pecho, un buen hombre aún lloraría si la viera. Walter trata de detenerla pero Danielle, fija la mirada en Nancy, como hipnotizada, la alienta a continuar. Impulsada por un afecto interno, la vagabunda afirma que es repugnante, que una mirada le bastó para darse cuenta. Con entonación más suave la caracteriza como una prostituta triste, una prostituta sola, una que está tan sola como un perro. Con tristeza en su voz y acariciándole tiernamente la cara le asegura empero que la quiere - mi princesa -, que le tiene lástima. Se despide con una sonrisa asegurándole que seguirá fumando sus cigarrillos, por lo que Danielle se los regala mientras ella desaparece en silencio. Walter observa calladamente entre estupefacto e intrigado mientras Rebecca se baja del auto.

Hacia el final de la mañana Nancy irrumpe con su carro en el banco gritando que quiere hablar con la jefa, con Danielle. Es expulsada por un guardia de seguridad mientras Rebecca presta silenciosa atención a la escena, quizás conmovida. Poco antes de irse a almorzar Walter se acerca y en voz baja le comunica que tiene la sensación que lo ha estado evitando. Rebecca es tajante ¿No será que tú estás acostumbrado a ser el que evita? Quizás él se equivocó porque supuso que iba a ser una relación permanente. Ya en el estacionamiento Rebecca ve un sobre sujeto por el limpiaparabrisas de su coche en cuyo interior se esconde un anillo. En vano trata de localizar con la mirada a Nancy puesto que ya no hay nadie en los alrededores.

Vestida para ser intervenida Rebecca reci-

be la cariñosa visita de su amiga Debbie. Rebecca le asegura que Robert la va a pasar a buscar después de la intervención y, con tono duro y severo, la notifica que no desea su presencia porque no quiere que la vean. Disculpándose con la mirada la matrona se va. La ginecóloga, doctora Keener, apenas la saluda y le proporciona los datos básicos del procedimiento en un tono profesional, frío, distante, más interesada en que su ayudante la secunde de manera eficaz y le entregue los instrumentos necesarios. Estirada en la camilla el rostro de Rebecca refleja soledad, temor, indefensión, búsqueda de un ser humano que la ampare, hasta que siente el dolor súbito de la extracción. Involuntariamente lanza un pequeño gemido que sólo la auxiliar de enfermería intenta calmar pasándole susevamente la mano por su cara estupefacta. El sol comienza a ponerse cuando sale del consultorio y camina por la acera algo vacilante, como sin encontrar su rumbo, la mirada perdida, los gélidos edificios sirviéndole de recordatorio que se encuentra en una ciudad impoluta habitada por hombres. Casi sin poder sostenerse físicamente comienza a sollozar y luego llorar desconsolada, intensa y convulsivamente, agarrándose de un poste para entregarse a sus emociones desbordadas y abrasadoras. Las calles de la gran urbe están desiertas, seres humanos las recorren pero no auxilian, ocasionalmente pasan vehículos a gran velocidad.

Casi de noche Rebecca deambula quedamente por la acera donde se encuentran los negocios y supermercados. Sus ojos divisan en la vereda de enfrente a Nancy cojeando que arrastra ensimismada su carrito cargado de desperdicios. Ambas se detienen y se miran por largo rato. Nancy parece tomar el control expresando su preocupación, interés, afecto, quizás el deseo que sus palabras no hayan caído en el vacío o le hayan servido en el camino de su existencia. Pero ha llegado el momento de continuar. Nancy emprende su rumbo sin más dilación por las arterias de Los Ángeles mientras los ojos velados con emociones contenidas de Rebecca la siguen cuando se pierde en la distancia.

El método

El camino elegido para narrar la historia co-

rresponde exactamente al título de la película: es visión pura, y es la mirada y sólo ella la que abre el sentido. Para expresarlo con palabras técnicas, es el uso del método fenomenológico tal como se lo entiende a partir de Husserl. "Fantasías sobre Rebecca" es fenomenología operante o en acción, lo que Husserl pedía a sus discípulos que hicieran como etapa previa a cualquier estudio o investigación^{8,9}. Esto quiere decir, por una parte, exclusión consciente y metódica de cualquier teoría, sea psicológica, psiquiátrica, sociológica o filosófica. Por otro lado, permitir que el fenómeno se muestre tal como es, se descubra, des-vele o despoje de sus envolturas o pátinas que la recubren y disimulan. Tarea nada de fácil que exige no precipitarse en la apariencia inmediata, sino en ir aproximándose cada vez más a su esencia en pasos sucesivos aunque progresivos, una especie de descenso helicoidal que se va estrechando gradualmente en torno a su núcleo irreductible último^{10,11}.

Cada escena nos va mostrando a Rebecca de una manera que se complementa, precisa o a veces contradice con la anterior, de modo tal que lo que pensábamos que nos había quedado claro y resuelto a una primera impresión ingenua se debe modificar, enmendar o rechazar posteriormente. Más que oposiciones son enriquecimientos y afinamientos. Las impresiones iniciales de Rebecca no son ni de lejos las que poseemos al final cuando ella se queda observando a Nancy alejarse por los infiernos de Los Ángeles. Variación imaginaria denominaba Husserl a este procedimiento, esto es, que para alcanzar la esencia de un individuo debemos ir mudando y metamorfoseando sus apariencias con ayuda de nuestra imaginación hasta que finalmente nos encontremos con la que constituye su centro invariable, aquel que la define porque ya no podemos modificarla más sin que pierda el sentido primario que la define¹². Claro que este proceso es interminable cuando se trata de una vida humana, como es el caso de Rebecca. Quedamos con la sensación cierta que otros ángulos de su vida no aparecieron, des-embozaron o quedaron tan en las sombras que no pudimos captarlos.

¿Cuáles fantasías?

"Fantasías sobre Rebecca" es el título del

episodio de Rebecca. Esto supone lo siguiente: el nombre del film, "Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella", designa el método para acercarse a ella y así conocer su existencia (y la de los demás personajes), aquel método que antes caracterizamos como fenomenológico. Entonces "Fantasías sobre Rebecca" ¿qué sentido tiene porque, indudablemente, especifica quién es concretamente Rebecca en estos precisos momentos?

Hay varias fantasías sobre ella. Primera: las que se forjan los empleados a su cargo en el banco y que tienen indudables matices eróticos. Segunda: las que se empiezan a germinar en la mente de Walter después de su encuentro amoroso y que ella corta sin vacilación y de manera inequívoca. Tercera: las que Nancy va dando a conocer en sus sucesivos encuentros y que apuntan al alma oculta de Rebecca. Cuarta: las que Rebecca misma va expresando ocasionalmente y de manera oblicua sobre sí, como la de conservar el embarazo, la de ser ella la que enseñe a la hija de Walter cómo mandar en un banco y a los varones. Quinta: las que nos forjamos nosotros como espectadores.

Todas tienen algo en común: se dirigen a la intimidad de Rebecca, a su mundo interno. Lo que resultaría a primera vista algo paradójico porque la fenomenología apunta a los fenómenos -lo que se presenta y cómo se presenta. Pero es que es la interioridad dolorida la que se anuncia en todos los gestos de Rebecca, en sus actos, conductas y actitudes. Las acciones de Rebecca nos remiten directamente hacia esa vida propia que transcurre en su interioridad celosamente defendida por ella, tan celosamente, que a ella misma se le escapa su sentido último, como veremos más tarde. En otras palabras, el conducirse de Rebecca no representa un crudo conductismo. El conductismo, además de ser una postura teórica, no se atiene a los fenómenos tal como ellos son, los mutila afirmando que las conductas visibles son lo único seguro, lo científicamente cierto y lo objetivamente verificable. Confunde fenomenismo con fenómeno (*phainómenon*), especialmente cuando proclama ser neurofenomenología^{13,14}.

Quedémonos con las fantasías de Nancy porque las otras, fuera de que requerirían más espacio para ser desarrolladas, son secundarias a aquellas, al menos para el tema que nos importa.

¿Quién es Nancy la vagabunda?

Personaje complejo, contradictorio, desconcertante, enigmático, depositario de visiones fulminantes que lanza e impactan profundamente en Rebecca. Aparece en seis oportunidades, desde la segunda escena hasta la última. En dos ocasiones se conduce incomprensiblemente porque lleva a cabo actos que, en un primer momento, aparentan ser irracionales: en una, vocifera sola en el aparcadero insultando a enemigos imaginarios y, en la otra, protesta desaforadamente porque se le impide ingresar al banco para hablar con la gerente Danielle. Además se presenta como una ausencia, a través del anillo que deja en el parabrisas del auto de Rebecca. Esto es, es la figura más recurrente en la vida de Rebecca porque, aunque otras personas juegan un rol bastante más decisivo en su existencia cotidiana, en estos precisos instantes Nancy impone su presencia más que ninguna otra y desencadena mayor estremecimiento emocional.

1) Es una vagabunda vestida estrambóticamente a base de parches cosidos arbitrariamente, que cojea y arrastra un carrito repleto de desechos, una suerte de bruja visionaria que en lugar de sombrero posee un turbante alto que cubre sus cabellos. Su atuendo extravagante es lo único que no cambia puesto que su lenguaje parece obedecer a asociaciones poco congruentes. También sus estados afectivos sufren transiciones e inestabilidades inesperadas, rabia, amor, ternura, hostilidad, jactancia, pena, angustia. En otros términos, es un ser fragmentado, compuesto de partes incongruentes, con una identidad confusa e inconsistente; 2) De inmediatez establece una relación íntima, sin distancia, carente de cualquier límite, que no respeta jerarquías ni graduaciones ni gamas. Inicialmente produce rechazo visceral por las críticas humillantes que arroja al voleo para luego formar un vínculo más matizado en que se alternan momentos de juicio perspicaz con otros de suspicacia malintencionada o de cariño profundo embebido de protección. Nancy es una mujer que se comunica únicamente a través de los afectos y que siempre desgarrar porque golpea en los ámbitos más sensibles de Rebecca; 3) Nunca da razones sino sólo intuiciones, no justifica sino ilumina, no convence sino seduce, no argumenta sino confronta, no hurga en el pasado

sino insinúa el futuro, no enseña sino inspira y estimula. Esto es, su naturaleza consiste en hablar con un lenguaje enigmático que requiere ser descifrado por Rebecca; puesto que está dirigido a ella exclusivamente, los demás, al no contar con un código *ad hoc*, no entienden o malinterpretan sus visiones y admoniciones; 4) Su conocimiento de Rebecca es completo, o mejor, sabe más de lo que ésta sabe de sí. Y lo que sabe se lo trasmite inmediatamente, sin dilaciones y sin eludir las posibles reticencias de ella porque, aunque entiende que los motivos ocultos que anidan en el interior de Rebecca le son a veces intolerables, sabe bien que las evasivas con que se defiende ella frente a los cuestionamientos de su vida son excusas, máscaras o autojustificaciones superficiales.

Estamos hablando de la madre interna de Rebecca, la madre más primitiva con características destructivas y rabiosas fuertemente fundidas o entrelazadas con impulsos amorosos y tiernos. Es un monstruo por cuanto está conformado por fragmentos, por partes incongruentes, antitéticas, incompatibles y caóticas, por objetos parciales de acuerdo a Melanie Klein y Bion^{15,16} Es la Esfinge o la "madre terrible" de la tradición occidental: madre disgregadora y reparadora, perturbadora y reconstructora, perversa y candorosa, cruel y compasiva, atemorizante y sosegante. Pero así como es aterradora, asfixiante, egoísta, violenta, aún trastornada, también y sobretodo es amparadora, cobijante, reconfortante, acurrucadora, facilitadora del crecimiento emocional, la que crea la urdimbre originaria indispensable para el desarrollo primero^{17,18}.

Si las fantasías o visiones de Nancy apuntan de modo indirecto y cifrado a sus núcleos conflictivos no resueltos enterrados profundamente en su inconsciente ¿por qué la madre interna reaparece, se proyecta en el espacio objetivo externo e interpela con tal fuerza en estos instantes?

Danielle y Rebecca

Rebecca debe enfrentar un triple duelo. Por una parte, 39 años es la señal irrefutable: el término de la juventud, la pérdida de las posibilidades que estaban por llevarse a cabo en el tiempo futuro pero que ahora ya no podrán ser

jamás satisfechas, el fin de la tersura impoluta de los tejidos y el inicio imparable del deterioro corporal. Por otro lado, el percibir que su pareja jamás será suya, que la estabilidad sentimental mantenida durante tres años con enorme esfuerzo comienza a resquebrajarse por debajo de su fachada limpia y sin manchas, que la compañía presente está amenazado por el abandono próximo y la soledad consecutiva. Por último y más importante, el comienzo del fin de la edad reproductiva, de la feminidad fértil, del período en que todavía podía ambicionar dar a luz un hijo propio, de la posibilidad de trascender mediante la descendencia.

En otras palabras, que Danielle tendrá que quedar convertida para siempre en Rebecca. ¿Qué quiere decir? Si hay algo que llama la atención es que de repente Rebecca confiesa a Nancy que se llama Danielle. Estando en el auto con Walter ésta le pregunta si es su marido y, al saber que es un simple empleado al que ella debe mandar, vuelve a preguntarle a Rebecca por su nombre, como si lo hubiera olvidado. Nancy se sorprende de la respuesta, Danielle, puesto que según ella es nombre de prostituta y alguien con atributos de víbora. Pero ninguna de las dos se sorprende del cambio de nombre. Y, además, Nancy será la única que la llamará de esa manera, como si ella sola poseyera ese privilegio o quizás el secreto de esta doble identidad.

Invirtiendo los términos como sucede en el pensamiento primario, o, como dice Nietzsche, que lo superior nace de lo primordial, podríamos plantear la siguiente hipótesis¹⁹. Danielle es posiblemente el nombre primero, el íntimo o propio, el que utilizaba en la infancia, el que solía emplear su madre con ella, el que la acompañó durante toda su vida hasta que se hizo adolescente, el que tuvo que abandonar cuando entró en la existencia adulta formal. Danielle quedó sepultada bajo Rebecca, el nombre oficial e inscrito en los documentos civiles. Y ahora que irrumpe la edad madura nunca más podrá ser Danielle puesto que jamás podrá llevar a cabo los sueños de la edad de la inocencia, ya no accederá a ser madre como quizás lo fantaseó en la pubertad y el patronímico Rebecca sólo permanecerá como escudo defensivo, Rebecca adulta, seria, juiciosa, independiente pero seca e infértil.

Pero ¿y si existiera aún la posibilidad?

Hay cuatro hechos que iluminan la conexión de Rebecca con la maternidad. Primero: nunca ha estado embarazada, según le confiesa a su amiga matrona. Segundo: le gustaría hacer de madre sustituta de June, la hija de Walter y enseñarle las labores propias de la mujer. Tercero: no usó el diafragma un fin semana que pasó con Robert debido a un apuro, negligencia absolutamente extraordinaria porque no había ocurrido jamás. Cuarto: le pregunta a Robert si él opina que ella podría conservar al hijo que espera.

La ambivalencia de Rebecca-Danielle es muy poderosa ante la maternidad, lo que significa que está envuelta en poderosas contradicciones emocionales. Parece haber existido el anhelo de ser madre pero siempre se lo ha prohibido fuerte, sistemática y violentamente, tan violentamente que jamás antes se lo había permitido. Entonces ¿ante quién es la rebeldía del acto fallido de no usar el diafragma, puesto que indudablemente se trata de un acto fallido²⁰. No ante el varón, porque Robert no concede mayor trascendencia al hecho y ni siquiera le despierta un sentimiento de solidaridad el dolor del aborto, ya que aduce que no tendrá tiempo para acompañarla durante el procedimiento quirúrgico por asuntos de negocios, los que reclaman de su presencia por ser más valiosos. Además, no sólo no está manipulándolo con el fin de obligarlo a decidirse por ella y no por su esposa, sino que únicamente le está pidiendo su consentimiento o aprobación para que ella pueda conservar la criatura para sí, una suerte de permiso ante un hecho que se le aparece como no aceptable, repudiable o formidable. Si pide su conformidad para retener a esta criatura es que posiblemente existen sentimientos tanto de culpa como de indefensión.

Esa anuencia o apoyo que ella busca ¿es, contrariamente, para enfrentar a la figura de la madre? Indudablemente. Ya sabemos que Nancy respondió despectiva y agresivamente cuando Rebecca le confiesa que no tiene hijos que la esperen en el hogar después del trabajo: "no me lo imaginaba de otra manera". La hostilidad de los ataques de Nancy a la fecundidad de Rebecca es tan fuerte que la llama a continuación perra solitaria -esto es, hembra estéril- que no entiende lo que es amar porque sabe únicamente lo que es pedir pero

desconoce lo que es entregar. Por decirlo así, la reduce a ser sólo amante pero jamás esposa y menos madre.

Esto nos conduce a plantear la siguiente propuesta de trabajo. Rebecca buscó el embarazarse de manera "casual" o acudir a un acto fallido para eludir exponer directamente estos afectos ambivalentes: querer ser madre para prodigarle el fruto de su amor a su pareja pero, sobre todo, para agredir a su madre. Este ataque a ella es el decisivo. Puede ser este combate a la figura de autoridad que representa, o a la feminidad inherente a ésta. Si sólo fuera un acto rebelde para oponerse a ella y así demostrar su autonomía, su independencia, su emancipación de ella como ser adulto, quizás no habría llegado hasta el aborto porque esta liberación, aún cargada de hostilidad, ya la había logrado y con creces como amante estable de un hombre casado y como gerente de banco.

Ahora bien, como se trata más bien de la feminidad de su madre, para entender a fondo estas rabias de Rebecca hay que recurrir a estratos más profundos, más alejados de su pensamiento racional, vale decir, al lenguaje que Freud denominó proceso primario o inconsciente propiamente tal²¹. Difícil lenguaje porque recurre a imágenes y expresiones plásticas fuertemente simbólicas o irracionales, algo en su esencia tan ajeno a la mente del adulto, porque están destinadas a permanecer ocultas e incomprensibles para ella con la finalidad de que las desconozca o repudie por completo. Se expresa a través de las llamadas fantasías primigenias²². Entonces ¿cuáles eran las fantasías sobre su madre?

Hay un momento en que Nancy, después de haber agredido a Rebecca la acaricia tiernamente recordándole que el amor es entregar; en esos momentos ésta se abandona y se acurruca por unos momentos en su mano. Es como si reprodujera la confianza vital que existía junto al pecho materno, la infalible seguridad primigenia del cuerpo de la madre. El "objeto" del que su vida depende, la clave de su vivir, único bastión frente al mundo pavoroso e inhóspito que la rodeaba cuando era recién nacida. Ese pecho suave, delicado y tibio es serenidad, sosiego, cobijo, fuente creadora de vida, al igual que el útero mismo.

Ahora bien, esa unión no es perfecta, puede contener dentro de sí la posibilidad de su distorsión o destrucción. Cuando Nancy le en-

fatiza a continuación que el amar también tiene otra cara, que es solamente pedir, está apuntado a la envidia que ve y reconoce en el alma de Rebecca. Melanie Klein nos recuerda que la envidia significa querer ser tan buena como supone que es la madre. Cuando se siente imposible lograrlo, se convierte en ataque rabioso que se lanza sobre la progenitora envidiada por lo bueno que es o lo bueno que contiene con el fin de robarlo, amularlo o destruirlo, en nuestro caso, la envidia de Rebecca hacia su madre es la de sentirla mujer procreadora, capaz de engendrar hijos y que ella no es suficientemente buena para lograrlo²³. Esto significa que Rebecca no experimentó a su madre como frustradora o que no satisfacía lo que le pedía, ni menos celos de ella frente a su padre como rival de su amor, sino que envidió lo que ella era en su condición misma de mujer, esto es, mujer fértil y poderosa.

Las fantasías envidiosas son algo más que fulminantes de la creatividad de la madre, son destructoras y paralizadoras de la propia creatividad. Aniquilan a una la propia capacidad de generar algo nuevo así como la de su madre. Sus fantasías sádicas infantiles se dirigen rabiosamente contra el pecho de su madre, contra su útero como fuentes inagotables de fertilidad. Arrancarle y robarle todo lo bueno, por tanto la leche, las caricias, el afecto, pero también el bebé que ésta imagina fantasiosamente contiene en su interior, despojarla mediante la violencia asesina los productos del amor del padre que anidan en su matriz y que ella no posee. Fantasías a su vez aterradoras porque despiertan ansiedades de retaliación por parte de su madre: ser despedazada o aún asesinada por ésta como desquite y revancha. Si obtiene la victoria de quedar embarazada - conseguir sustraer a su madre de sus bebés actuales o futuros -, la reparación que buscará ésta será aniquilarla, amputarla, castigarla sin piedad en todo su ser²⁴. Esto es, el éxito de Rebecca sobre su madre, extirparle y quedarse con su hijo, tendrá que pagarla con su propia existencia o con la del bebé engendrado porque el hombre no vendrá a salvarla debido a la maldad que incluye que está incrustada en su interioridad.

La depresión interna

Es difícil empatizar en un primer momento

con esta hipótesis de las fantasías primigenias de la niña Danielle, especialmente si hay tanto odio y hostilidad en estas imágenes que serían generadas en períodos tan tempranos, si se postulan impulsos asesinos casi desde el nacimiento y si estos son dirigidos a su ser más cercano, a su madre. Es cierto. Pero a su vez cabe la pregunta ¿por qué llora tan desconsolada y masivamente Rebecca al salir del policlínico donde se le practicó el aborto? ¿Llora por haber eliminado brutalmente a su hijo? Indudablemente, pero ¿llora por haber despojado simbólicamente de su vientre el bebé que pertenecía a su madre, a lo bueno que le pertenece? La pregunta también se puede formular de otra manera. Si se embarazó ¿porqué después se vio obligada a abortarlo a pesar de los consejos de su amiga matrona y de las consideraciones de su edad de que será quizás su última oportunidad?

La depresión manifiesta que inunda a Rebecca a continuación de la pérdida de su objeto de amor, de su hijo, es expresión inmediata y consecuencia de haberlo eliminado por su propia mano, de haberlo abortado. El duelo y la nostalgia por su bebé desaparecido y aniquilado le producen intensos sentimientos de culpa²⁵. El desborde emocional que experimenta Rebecca nos indica que no imaginaba el sentido profundo que tenía para ella la posibilidad de convertirse en madre, los vívidos afectos de amor que anidaban en su interior desde su adolescencia y que estaban tapados por una fachada formal de frialdad y distancia.

De nuevo la pregunta ¿y porqué cometió el aborto? La respuesta ahora aparece clara: a causa de sus impulsos destructivos masivos producto de su maldad intrínseca. Rebecca no puede aspirar a ser una madre legítima porque está convencida que el odio anida en su ser más profundo. Es indigna de convertirse en mamá porque su culpa ha sido permanente aunque encubierta, no sólo tiene culpa sino es culpable. Este odio homicida y la culpa consiguiente la ha acompañado desde su más tierna infancia, desde su mamar el pecho y ahora, como adulta, fue dirigido contra el niño propio porque éste fue un sustituto del verdadero objeto de rabia: su madre y el hijo que imaginaba fantasiosamente que anidaban en su útero. En otras palabras, siempre que se produce una depresión externa también se genera una depresión interna, o, más bien, se vuelve a repro-

ducir una depresión primaria que anida en el corazón de la mujer. Haber destruido el objeto externo, su bebé, significa repetir la destrucción de sus objetos internos que se habían ido formando desde la infancia temprana por medio de la introyección sucesiva de estos, la madre interna buena y su bebé amado²⁶.

La escena final reproduce la interioridad devastada de Rebeca después de ejecutado el filicidio. Al caminar por las calles Rebecca recorre un mundo desolado, de cemento, iluminado por un sol que no calienta, desprovisto de seres humanos reales, recorrido por vehículos mecánicos que son manejados por individuos a los que no se ve el rostro y que pasan raudos a su lado como si ella no existiera como persona. Este mundo desolado es sin duda un reflejo de su mundo interno, de su depresión interna. Cabe la pregunta que subyace en la mirada de Nancy ¿será posible aún la reparación?^{27,28}. No lo sabemos porque ambas, la hija y la madre, siguen sus propios caminos por sus existencias, aunque es Rebecca la que no deja de mirarla.

Referencias

- 1.- Heidegger M. Der Ursprung des Kunstwerkes. En: Heidegger M. Gesamtausgabe 5. Frankfurt: Klostermann, 1984. p. 7-68
- 2.- Figueroa G. La depresión en la tragedia griega clásica: la melancolía delirante de Orestes. *Trastor ánimo* 2009; 5: 159-172
- 3.- Ricoeur P. Temps et récit. Tome I. Paris. Éditions du Seuil, 1984
- 4.- Gadamer H-G. Die Aktualität des Schönen. Stuttgart: Reclam, 1977
- 5.- Gadamer H-G. Die Wahrheit des Kunstwerks. En: Gadamer H-G. Gesammelte Werke. Band 3. Tübingen: JCB Mohr (Paul Siebeck), 1987. p. 249-61
- 6.- Kierkegaard S. Der Augenblick. Aufsätze und Schriften des letzten Streits. En: Kierkegaard S. Gesammelte Werke. Band 24. Düsseldorf-Köln: Grevenberg Verlag, 2003
- 7.- García R. Things you can tell just by looking at her. MGM/DVD, 1993
- 8.- Husserl E. Phänomenologische Psychologie. Vorlesungen Sommersemester 1925. *Husserliana IX*. Den Haag: Martinus Nijhoff, 1962
- 9.- Husserl E. Aufsätze und Vorträge (1922-1937). *Husserliana XXVII*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989
- 10.- Figueroa G. La psicología fenomenológica I. La crisis de la psicología. *Rev Ciencias sociales (Valparaíso)* 1985; 26-27: 231-46
- 11.- Figueroa G. La psicología fenomenológica de Husserl y la Psicopatología. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46: 224-37
- 12.- Husserl E. Die Idee der Phänomenologie. Fünf Vorlesungen. *Husserliana II*. Den Haag: Martinus Nijhoff, 1950
- 13.- Heidegger M. Sein und Zeit. 10. Aufl. Tübingen: Niemeyer, 1963
- 14.- Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Recent developments in philosophy of psychopathology. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 578-84
- 15.- Klein M. Infantile anxiety-situations reflected in a work of art and in the creative impulse. En: *The Writings of Melanie Klein. Volume 1*. London: Hogarth, 1929. p. 210-18
- 16.- Bion W. Elements of Psycho-Analysis. London: Heinemann, 1963
- 17.- Rof Carballo R. Fronteras vivas del psicoanálisis. Madrid: Karpos, 1975
- 18.- Green A. Un oeil en trop. Le complexe d'Oedipe dans la tragédie. Paris: Éditions de Minuit, 1969
- 19.- Nietzsche F. Nietzsche F. Aus dem Nachlaß der Achtzigerjahre. Werke in drei Bänden III. München: Hanser, 1966. p. 415-925
- 20.- Freud S. Zur Psychopathologie des Alltagslebens. (Über Vergessen, Versprechen, Vergreifen, Aberglaube und Irrtum). *Gesammelte Werke IV*. Frankfurt: Fischer, 1969
- 21.- Freud S. Das Ich und das Es. *Gesammelte Werke XIII*. Frankfurt: Fischer, 1969. p. 235-89
- 22.- Klein M. Early stages of the Oedipus conflict. En: *The Writings of Melanie Klein. Volume 1*. London: Hogarth, 1928. p. 186-98
- 23.- Klein M. The Oedipus complex in the light of early anxieties. *The Writings of Melanie Klein. Volume 1*. London: Hogarth, 1945. p. 370-419
- 24.- Klein M. Envy and gratitude. *The Writings of Melanie Klein. Volume 3*. London: Hogarth, 1960. p. 176-235
- 25.- Klein M. Some reflections on *The Oresteia*. *The Writings of Melanie Klein. Volume 3*. London: Hogarth, 1963. p. 275-98
- 26.- Freud S. Trauer und Melancholie. *Gesammelte Werke X*. Frankfurt: Fischer, 1969. p. 427-46
- 27.- Mourning and its relation to manic-depressive states. *The Writings of Melanie Klein. Volume 1*. London: Hogarth, 1940. p. 344-69
- 28.- Klein M, Riviere J. Love, hate and reparation. New York: Norton, 1964
- 29.- Binswanger L. Grundformen und Erkenntnis menschlichen Daseins. 5. Auflage. München: Reinhardt, 1973

Índice de autores

A		O	
Aguirre A. Juan	31	Obreque S. Carolina	100
Alvarado P. Luis	27	Olórtégui Y. Adriel	15
C		P	
Cáceres N. Francisca	57	Pailahueque Q. Juan	78
Campillay G. Alvaro	87	Parada M. Alejandra	109
Correa D. Eduardo	15, 31	Parra D. Carlos	78
		Peña y Lillo Sergio	65
F		S	
Fernández A. Alberto	15	Silva I. Hernán	100
Figuroa C. Gustavo	125	Silva N. Daniel	100
G		Strejilevich A. Sergio	49
González U. José Antonio	100	Sweet H. Hannah	6
H		T	
Hernández M. Raul	100	Tapia I. Patricia	116
		Tellez-Vargas Jorge	49
I		V	
Ivanovic-Zuvic R. Fernando	31, 49	Vázquez H. Gustavo	116
L		Vogel M. Melina	93
Lanfranco G. Renzo	37	Z	
M		Zisook Sidney	6
Madowitz J.	6		
Martínez A. Juan Carlos	116		

Índice temático

Bipolaridad

Insight y funciones cognitivas en sujetos con bipolaridad I	31
Detección de bipolaridad y predictores asociados en pacientes con depresión unipolar tratados en el sistema público de salud	76
Identificación de Individuos en Alto Riesgo de Presentar un Trastorno Afectivo Bipolar	93

Caso Clínico	49, 116
--------------------	---------

Comentarios

Enfermedad bipolar y distimias epilépticas	65
--	----

Depresión

Adherencia a tratamiento en la depresión	27
Delia del Carril, revisión biográfica e identitaria	49
Depresión interna: "cosas que Usted puede decir con sólo mirarla a ella"	125
Hipnosis clínica y psicoterapia: una propuesta integrativa para el tratamiento de la depresión unipolar	37

Estres

Estrés de Vida y Trastornos del Ánimo y de Ansiedad	15
Estrés oxidativo en el trastorno afectivo bipolar	109

Fármacos

Estudio descriptivo del uso de antidepresivos en pacientes bipolares en una unidad de trastornos afectivos bipolares en el sistema público	100
Quetiapina en bajas dosis, una alternativa para tratar el insomnio relacionado a la depresión en el trastorno afectivo bipolar II	87

Suicidio

Duelo después del suicidio	6
----------------------------------	---

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, explicité 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.*

Fe de erratas

En el trabajo: Estudios clínicos. Análisis de caso clínico comentado por especialistas.
Luis Alvarado P., Juan Maass V., Luis Risco N., Paul Vöhringer C. Trastor Ánimo 2009;
Vol. 5(2): 151-158

Debiera decir en la afiliación de Luis Alvarado:

Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile.

Departamento de Psiquiatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.