

TRASTORNOS DEL ANIMO

UTB

UNIDAD DE TRASTORNOS BIPOLARES



TRASTORNOS DEL ANIMO

UTB

Unidad de Trastornos Biporales
Clinica Psiquiatrica Universitaria
Facultad de Medicina de la Universidad de Chile



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.

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

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 Strojilevich (Argentina)
Jorge Téllez (Colombia)
Leonardo Tondo (Italia)
Eduard Vieta (España)
Sydney Zisook (EEUU)

Corrección de Estilo

Lorena Seeger
Josefina Correa

Traductoras

Johanna Albala

Índice/Index

| | |
|--|----|
| EDITORIAL / EDITORIAL | 4 |
| Comunicación del Capítulo Chileno de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD)..... | 6 |
| ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLE | |
| Módulo en depresión y bipolaridad de la American Society for Clinical Psychopharmacology. Respondiendo a la necesidad de un modelo en la formación. The American Society for Clinical Psychopharmacology's Modules in Depression and Bipolar Disorder: Answering the Call for a Model Curriculum. <i>Deepak Prabhakar, Richard Balon, Kristina M. Deligiannidis, Sidney Zisook</i> | 8 |
| Psicopatología de la depresión. Las contribuciones y cuestionamientos de Kurt Schneider. Psychopathology of depression. Contributions and questionings of Kurt Schneider <i>Gustavo Figueroa C.</i> | 14 |
| Rol de la desregulación del cortisol en el trastorno depresivo mayor. Cortisol alteration in mayor depressive disorder. <i>Valentina Capponi M., René Baudrand B. y Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i> | 25 |
| Mejoramiento de la pesquisa de enfermedades afectivas en atención terciaria de salud. Improvement in detection of affective disorders in general hospital. <i>Beatriz Banfi D., M. Alejandra Cordero I., Fernando Ivanovic-Zuvic R. y Paul Vohringer C.</i> | 35 |
| 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 a Bipolar Disorders Unit Fellow, CPU and commented by specialists. | 43 |
| ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO / ART AND MOOD DISORDERS | |
| Depresión negada: "Madre e hija" Denied depression: "Mother and child" <i>Gustavo Figueroa C.</i> | 53 |
| INFORMES BREVES / SHORT REPORTS | |
| Lamotrigina y Lactancia. Lamotrigine and Breastfeeding. <i>Alberto Covarrubias G.</i> | 67 |
| Disforia: Situación actual en los Trastornos del Ánimo. Dysphoria: Current situation in the mood disorders. <i>Mirko Igor M. y Sophia Igor M.</i> | 73 |
| Tratamiento con litio en trastorno bipolar en adultos mayores. Lithium treatment of bipolar disorder in older adults. <i>Rodrigo Pino S.</i> | 78 |
| Instrucciones a los autores. Instructions to authors | 82 |

EDITORIAL

En la editorial del número previo -Trast ánimo 2010; Vol. 6 No 2: 73-140- anunciábamos la publicación de los trabajos elaborados por los alumnos del Diplomado Trastornos del Animo impartido por los docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile en aulas de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. En este número continuamos con esta línea, pues dos trabajos de los alumnos son presentados. Como es habitual, se incluyen además colaboraciones de otros autores que hacemos llegar a Uds. para su apreciación y discusión.

En el presente número hemos incorporado una nueva modalidad de presentación de informes breves, los que han quedado a cargo de residentes en formación en psiquiatría de la Clínica Psiquiátrica Universitaria durante su estadía en la Unidad de Trastornos Bipolares que forma parte del programa de formación de este centro docente. Los alumnos han elaborado algunos temas guiados por sus profesores, y como consecuencia de presentaciones realizadas por ellos en las reuniones de la unidad, donde han recibido las opiniones de sus pares además de los docentes. Se ha conformado un lugar de estudio y de sana crítica para incrementar la curiosidad, el interés y la rigurosidad en escribir artículos producto de arduas búsquedas bibliográficas que junto a la creatividad de los alumnos han dado nacimiento a estos tres artículos. En números futuros aparecerán los aportes de otros alumnos que también completaron sus trabajos. De este modo se avanza en la formación de los estudiantes en una atmósfera de enseñanza crítica y de la colaboración entre colegas que realizan su formación de postgrado en la Universidad de Chile. La lectura de los primeros tres informes breves estamos seguros dejarán una satisfactoria impresión del nivel académico alcanzado por nuestros residentes, futuros psiquiatras que sin duda no sólo realizarán una labor asistencial sino además mantendrán en el ejercicio profesional el interés en la investigación y el perfeccionamiento. Esto mediante un proceso de educación médica permanente donde además de la Universidad participan las Sociedades Científicas como SONEPSYN, tal cual debería ser el ejercicio profesional de todos los médicos.

Hemos incorporado un inserto que trata sobre la creación del Capítulo Chileno de la ISBD (*International Society for Bipolar Disorders*). Esta situación es la culminación de un ya largo esfuerzo realizado por varios colegas para conformar este capítulo chileno de esta prestigiosa sociedad. En Latinoamérica, Méjico, Brasil, Argentina y Colombia ya contaban con ellos, a la que se suma Chile a partir de este año. Es para este comité editorial un motivo de satisfacción el recoger esta iniciativa en que participan destacados psiquiatras que han contribuido a promover estos temas en nuestro medio nacional. Es por este motivo que le hemos solicitado al Dr. Danilo Quiroz, presidente del capítulo chileno de la ISBD, que nos presente un apartado sobre el tema, de modo tal que nuestros lectores conozcan la importancia y futuras consecuencias que se derivan de la creación de este capítulo.

Se presenta en este número un trabajo efectuado en EEUU sobre la docencia de la temática de los trastornos del ánimo por un estudio colaborativo entre diferentes centros docentes de ese país, como la Wayne State University, MI; University of Massachusetts Medical School, MA y la University of California, San Diego, CA referente al mejor modo de efectuar la docencia de los trastornos del ánimo impartida a los residentes de psiquiatría. Es interesante que estos autores hayan decidido compartir sus ideas con nuestros centros docentes.

Un fecundo colaborador, el Dr. Gustavo Figueroa C, Maestro de la Psiquiatría Chilena, distinción otorgada por SONEPSYN, ha enviado dos interesantes artículos para su publicación. El primero se trata de un profundo y acabado estudio, tal como nos tiene acostumbrado el Dr. Figueroa, sobre los aportes de Kurt Schneider a los trastornos del ánimo. La obra de este autor aun se mantiene plenamente vigente y pesamos que esta tradición europea de una fina clínica psicopatológica se mantiene viva en nuestro medio y esperamos que esto continúe a pesar de los enérgicos embates de una psiquiatría pragmática desprovista de la sabiduría de los autores clásicos.

Se presenta una revisión sobre el rol del cortisol en los trastornos anímicos. Este es un

punto que ha llamado la atención desde décadas, intentando vincular estos trastornos con el eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal. El intento de encontrar marcadores biológicos como el *test* de supresión de la dexametazona y su aporte aún en discusión representan nuevos avances para conocer el compromiso multisistémico de los cambios anímicos y como éstos se puede relacionar con la comorbilidad de diferentes patologías somáticas.

Un aspecto de la mayor relevancia es la pesquisa de trastornos bipolares en la población. Sabido es que muchos pacientes catalogados como depresivos monopolares son en realidad bipolares, en los que no se han pesquisados los síntomas propios de esta categoría. La importancia se deriva del mejor tratamiento a que pueden aspirar estos sujetos a través de estabilizadores del ánimo y medidas de psicoterapia que incorporen esta perspectiva de la enfermedad. Los autores realizan un minucioso estudio utilizando instrumentos de pesquisa validados en Chile para detectar bipolaridad en diversos servicios de especialidades médicas. Los resultados serán un aporte para continuar en esta línea de investigación en la población chilena, pues existe un déficit en este tema.

Un análisis clínico es realizado por tres especialistas en el tema de la mujer. Entre ellos, psiquiatras de Perú y Colombia comparten la discusión del caso con un especialista nacional.

Tres informes breves son presentados, los que fueron elaborados por alumnos en formación en psiquiatría de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. Estos se refieren al uso del Litio en adultos mayores, el concepto de disforia y sus variantes clínicas y el uso de Lamotrigina en la lactancia. Estos títulos apuntan a situaciones donde existen controversias y pretenden aclarar aspectos en discusión en la actualidad. Sin duda que el aporte de estos alumnos será de utilidad para los médicos tratantes.

Finalmente en la sección arte y trastornos del ánimo, nuevamente el Dr. Gustavo Figueroa aporta con un análisis de una película que trata sobre los vínculos entre una madre y su hija que resulta en la aparición de un cuadro depresivo. Las obras de arte pueden mostrar con sutileza la clínica de los trastornos psicopatológicos, en los cuales podemos admirar la intuición y sensibilidad del autor de la obra que nos muestra con maestría el tema en este caso, la relación parental.

Esperamos que los artículos sean bien recibidos por nuestros lectores.

Los editores

Comunicación del Capítulo Chileno de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD)

Estimados Lectores de la Revista

Recientemente se ha formado el Capítulo Chileno de La Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD por su sigla en inglés), por lo que quiero dedicar este espacio a contarles que significa eso para la comunidad profesional chilena.

La ISBD es una organización que promueve la colaboración internacional con el objetivo de avanzar en todos los aspectos relacionados al trastorno bipolar, incluyendo mejorar el tratamiento y calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Mauricio Tohen, actual presidente de la ISBD, ha planteado dos frentes de acción de la ISBD: uno global y otro local.

En el ámbito global la misión es poder expandir y compartir el conocimiento entre todos aquellos dedicados al tratamiento e investigación en los trastornos bipolares, a través de distintas iniciativas, por ejemplo la creación de redes de colaboración, como la European Network of Bipolar Research (EMBREC) y la Iberoamerican Network for Bipolar Disorders (IAN BD; www.ian-bd.com). Pertenecen también a esta estrategia global, el congreso internacional bianual que se ha realizado en distintos lugares del mundo (Brasil 2010, India 2008, Escocia 2006, Australia 2004) alternadamente con el congreso ICBD (International Conference on Bipolar Disorder) que se realiza desde hace casi 20 años en la ciudad de Pittsburgh, organizado por la Universidad local. Las locaciones de los congresos a nivel mundial intentan promover el intercambio y el desarrollo regional de capítulos y redes; las próximas ciudades anfitrionas serán Estambul 2012, Seúl 2014 y París 2016. Finalmente otra de las estrategias globales es la difusión del órgano científico oficial de la sociedad que es

la Revista Bipolar Disorders, que en su reciente existencia ha alcanzado un notable desarrollo, siendo actualmente la revista con mayor impacto entre aquellas dedicadas a una patología única dentro de nuestra especialidad. Tener la categoría de socio de la ISBD (www.isbd.org) permite tener acceso completo a la revista y descuentos en la asistencia a congresos.

Sin embargo, el actual presidente de la ISBD ha sido particularmente enfático en promover y fortalecer las estrategias locales, pues por esta vía se puede conseguir mayor impacto sobre los pacientes. A esta estrategia obedece la creación de capítulos locales afiliados a la ISBD global, siendo Latinoamérica la región del mundo con más desarrollo y en este momento con mayor cantidad de miembros a nivel global.

Se espera que los capítulos locales puedan convocar a todos aquellos profesionales que han volcado su experiencia profesional al cuidado de estos pacientes, así como a todos aquellos interesados en esta condición - psiquiatras, médicos de otras especialidades, psicólogos, enfermeras y otros profesionales dedicados a proveer servicios en salud mental - para conseguir los objetivos perseguidos por ISBD Global: promoción del conocimiento sobre esta condición dentro de la comunidad profesional como en la sociedad en su totalidad, crear modelos de colaboración y trabajo en red, promover la educación en general, fomentar la investigación. etc. Es importante tener impacto social en bien de nuestros pacientes para disminuir el estigma y poder mejorar la pesquisa y mejorar el acceso a un tratamiento adecuado. De la misma forma se aspira a ser un referente ante los tomadores de decisiones para influir en la políticas públicas.

Nuestro recién formado capítulo tiene como

misión para los próximos años conformar la Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares, que será el órgano local oficial afiliado a la ISBD Global, donde deben plasmarse todos estos propósitos. Esperamos tener una convocatoria amplia de profesionales y también de todos aquellos que simpaticen con esta causa.

Merece mención especial la incorporación desde su fundación de especialistas dedicados a la atención de niños, área de desarrollo más reciente en este campo pero de enorme relevancia.

Junto con realizar esta convocatoria amplia, queremos instarlos a compartir todas aquellas sugerencias que permitan el buen desarrollo y crecimiento de esta iniciativa. Esperamos próximamente indicar los canales formales de comunicación; próximamente tendremos actividades de difusión en el próximo congreso de la SOPNIA (Octubre 12-15, Coquimbo) y SO-NEPSYN (Noviembre 9-12, Pucón), con la presencia redistinguidos representantes de ISBD

Global como Boris Birmaher (psiquiatra infantil, Universidad de Pittsburgh), Manuel Sánchez de Carmona (Presidente ISBD México) y Mauricio Tohen (Presidente ISBD Global).

Para finalizar quiero manifestar que como integrantes de una organización con vocación y presencia global, formamos parte de algo que trasciende nuestros propósitos y motivaciones personales, eso nos inspira para obtener impacto en lo más relevante para nuestro desempeño que es mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes y apoyar a aquellos que tienen el *privilegio de cuidarlos*¹.

Danilo Quiroz

Presidente Capítulo Chileno Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares.

1. Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient, 2nd Edition. Akiskal HS, Tohen M (Eds.). Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackley, 2011

ARTÍCULO ORIGINAL

Módulo en depresión y bipolaridad de la American Society for Clinical Psychopharmacology. Respondiendo a la necesidad de un modelo en la formación

Deepak Prabhakar, MD, MPH¹, Richard Balon, MD¹, Kristina M. Deligiannidis MD², y Sidney Zisook, MD³

The American Society for Clinical Psychopharmacology's Modules in Depression and Bipolar Disorder: Answering the Call for a Model Curriculum

Following the successful partnership of the American Society for Clinical Psychopharmacology (ASCP) with the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training (AADPRT) on developing an interactive, multimodal training module on schizophrenia, ASCP next initiated the development of similar modules in major depression and bipolar disorder. In order to create programs that would be maximally useful to residents in essentially any training program, residents/fellows from around the United States were invited to participate, along with senior educators from ASCP and AADPRT in the development of these modules. Two (depression and bipolar) workgroups each developed a module whose content was divided into twelve mini-modules. The core of each mini-module is a PowerPoint Presentation. Problem and group-based learning and alternative teaching exercises accompany each mini-module to re-enforce didactic learning objectives and extend learning beyond the scope of the slide set. Resulting from a collaborative effort between trainees and expert educators, these modules are meant to flexibly suit the needs of individual training programs, both large and small, and teach what all residents need to know about treating bipolar and unipolar mood disorders by emphasizing multi-modal, interactive, adult centered learning activities. Efforts are being made to make these two modules available to interested training directors and teachers of psychopharmacology.

Key words: Psychopharmacology's Modules, Bipolar disorder, mayor depression.

Resumen

Tras la exitosa colaboración tanto de la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (ASCP) como de la Asociación Americana de Directores de Residencia de Formación de Psiquiatría (AADPRT) en el desarrollo de un módulo de capacitación multimodal e interactiva de la esquizofrenia; ASCP inició el desarrollo de módulos similares tanto en depresión mayor como en trastorno bipolar, con el fin de crear programas para los residentes; los módulos serían útiles

Recibido: Enero de 2011. Aceptado: Marzo de 2011

¹ Detroit Medical Center/ Wayne State University, Detroit, MI.

² University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.

³ University of California, San Diego, La Jolla, CA and San Diego VA Health Care Service, San Diego, CA.

Traducido por Josefina Correa V.

en prácticamente cualquier programa de formación. Los residentes / becados de todo los Estados Unidos, junto con docentes de nivel superior provenientes de ASCP y AADPRT, fueron invitados a participar en el desarrollo de estos módulos. Cada uno de los dos grupos de trabajo (Depresión y Trastorno Bipolar) desarrolló un módulo, cuyo contenido se dividió en doce mini-módulos. Lo principal de cada mini-módulo es una presentación de PowerPoint. El aprendizaje basado en problemas y grupos, junto con la enseñanza alternativa de ejercicios, acompañan a cada mini-módulo para reforzar los objetivos de aprendizaje didáctico y extenderlo más allá del alcance de las diapositivas. Como resultado de la colaboración, tanto de alumnos como de expertos educadores, estos módulos están diseñados para adaptarse con flexibilidad a las necesidades de programas individuales de formación, tanto grandes como pequeños, y enseñar lo que todos los residentes necesitan saber sobre el tratamiento de los trastornos bipolares y unipolares destacando lo multimodal, lo interactivo y las actividades de aprendizaje centradas en adultos. Se está trabajando con el fin de que estos dos módulos estén disponibles tanto para directores de formación que estén interesados, como para profesores de psicofarmacología.

Palabras clave: Módulos de Psicofarmacología, trastorno bipolar, depresión mayor.

Introducción

Desde la aparición de los agentes psicofarmacológicos efectivos a mediados del siglo XX, los programas de formación para residentes en psiquiatría, han intentado desarrollar programas eficaces para enseñar psicofarmacología¹. Como el modelo predominante de tratamiento en los Estados Unidos, y en otros lugares, ha cambiado considerablemente desde el psicoanálisis a la psiquiatría biológica, la demanda de un mayor tiempo curricular y experiencia en psicofarmacología ha ido creciendo^{1,2} y la necesidad de un modelo curricular ha sido identificada^{2,3,4}. Sin embargo, en muchos programas, hay profesores que carecen de conocimientos suficientes con respecto a la psicofarmacología²; por lo que un plan de estudios que sea fácil de usar y portátil, podría ser utilizado por “no expertos”, ayudando así a los programas para que sepan qué enseñar y proporcionen información básica principalmente mediante presentaciones, lo que se considera de vital importancia. Con esto en mente, el Colegio Americano de Neuropsicofarmacología (ACNP), y más tarde la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (ASCP) desarrollaron el *curriculum de psicofarmacología para los programas de residencia en psiquiatría, los directores de formación y los profesores de psicofarmacología*, ahora en su sexta edición (2010)⁵. Siguiendo los pasos de este desarrollo, la ASCP, en colaboración con la Asociación Americana de Directores de Formación de Residentes en Psiquiatría (AADPRT), inició el

desarrollo más general de la enfermedad multimodal, basada en modelos psicofarmacológicos de programas o sub-programas. En el año académico 2007-2008, la ASCP implementó un módulo de formación interactiva multimodal en esquizofrenia⁶. Participaron catorce universidades con programas de residencia en psiquiatría de los Estados Unidos. El módulo fue bien recibido por los instructores y residentes. Los componentes más utilizados fueron: el antes y después de las preguntas del módulo, la presentación de video, la presentación de PowerPoint estándar y los ejercicios basados en problemas⁶.

Incentivados por los comentarios positivos obtenidos del módulo de la esquizofrenia, la ASCP en colaboración con la AADPRT decidió desarrollar módulos similares para trastornos del ánimo⁶. Además de maximizar la probabilidad de que el plan de estudios se considere pertinente a las necesidades de los residentes, y por lo tanto se aplique en forma masiva; los residentes y becados fueron invitados a participar desde el principio en el desarrollo del plan curricular⁶. Los directores de la formación de residentes de todo el país fueron quienes nombraron a los alumnos más calificados e interesados de sus programas, que estaban entusiasmados por formar parte de nuestro nuevo Comité para Residentes y Becados (RFC). Finalmente, 15 residentes y becados fueron seleccionados. El objetivo principal de la RFC fue desarrollar un plan de estudio nuevo y multimodal en depresión mayor y trastorno bipolar para apoyar la educación psicofarmacológica

en los Programas de Formación de Residencia en Psiquiatría de Adultos en EE.UU.

Grupos de trabajo de ASCP

El RFC dividió en grupos de trabajo la depresión y el módulo de bipolaridad. Se llevaron a cabo teleconferencias con ambos grupos mensualmente, con el fin de desarrollar los planes de estudio desde septiembre 2009 hasta marzo 2010. Los grupos de trabajo realizaron una exhaustiva revisión sobre las publicaciones de la Junta Norteamericana de Psiquiatría y Neurología (ABPN), la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), AADPRT y del Consejo de Acreditación para Educación Médica de Graduados (ACGME). Revisaron las competencias básicas y directrices de la APA, de manera de delinear el alcance del plan de estudios psicofarmacológico a desarrollar. Doce mini-módulos han sido elegidos para formar parte de un módulo general de enseñanza de depresión bipolar. Cada uno de estos doce mini módulos podría ser utilizado de forma independiente para la enseñanza de la sesión. Además, estos se pueden combinar en un plan de estudio integral psicofarmacológico. Tanto para los módulos de depresión, como para los de bipolaridad. La aproximación básica de enseñanza es a través de presentaciones en PowerPoint.

Módulo de depresión

El módulo de Depresión aborda temas que van desde la perspectivas histórica y epidemiológica, siendo éstas: la fisiopatología, las fases del tratamiento antidepressivo, la selección de un antidepressivo y la psicofarmacología en poblaciones especiales. Este módulo fue desarrollado en doce mini-módulos, los cuales tratan sobre resultados de las investigaciones de los más recientes ensayos clínicos y sobre la medicina basada en la evidencia: Se han incorporado para reforzar las habilidades científico-críticas en la revisión de la literatura. (Tabla 1). Estos mini- módulos están constituidos por temas recurrentes que se pueden encontrar en la práctica clínica habitual y que son relevantes en las diferentes etapas de la formación. Por ejemplo, el mini-módulo sobre

poblaciones especiales cubre la psicofarmacología en niños y adolescentes, la población geriátrica y el periodo de embarazo/ posparto, que pueden ser útiles para los alumnos en los diferentes niveles de posgrado. Dividir toda la enseñanza en doce mini-módulos permite a los directores de posgrado incorporar el plan de estudios en el tiempo asignado a este tema en diferentes momentos.

El aprendizaje grupal basado en problemas y ejercicios de enseñanza alternativos fueron desarrollados para cada mini-módulo, con el fin de reforzar los objetivos de aprendizaje didácticos y extender la enseñanza más allá del ámbito de aplicación del conjunto de diapositivas. Estas modalidades incluyen: ejercicios de aprendizaje alternativo, cuestionarios estilo Jeopardy®, verificación de información tratada en el conjunto de diapositivas didácticas del Módulo de Depresión (este cuestionario pone a prueba el conocimiento con preguntas de dificultad que van aumentando progresivamente su complejidad) y los ejercicios de aprendizaje basados en grupos, que están centrados en los escenarios clínicos de la vida real, correspondientes a cada mini-módulo. Estos ejercicios se pueden utilizar para complementar la psicofarmacología existente, o también como un cuestionario para evaluar el aprendizaje obtenido al final del Módulo de depresión completo. Ejercitar con casos reales que incorpora los seis Consejos de Acreditación de Educación Médica para Graduados [ACGME] que tienen como requisitos: Atención al Paciente; Conocimiento Médico, Aprendizaje Basado en la Práctica y en la Mejoría; Sistema Basado en la Práctica; Profesionalismo, Habilidades Interpersonales y de Comunicación) lo cual se realiza en cada mini-módulo. Estos ejercicios tienen como objetivo generar un debate en torno a un problema psicofarmacéutico específico, abarcando así, aspectos de la vida real. Además, hay pequeñas preguntas para evaluar cuánto saben acerca de cada mini-módulo que se realizan antes y después. Estos ejercicios, hacen hincapié en el aprendizaje cooperativo entre alumnos⁷. Se ha demostrado que esta modalidad ha sido un instrumento eficaz de aprendizaje en otros ámbitos de educación médica⁷. Además, estos ejercicios están un paso adelante de la simple memorización de los hechos para el entendimiento de los principios de la psicofarmacología básica, ya que

Tabla 1. Componentes de los módulos de depresión

| |
|--|
| Mini-Módulo 1: Historia y Epidemiología |
| Mini-Módulo 2: Fisiopatología de la Depresión Mayor |
| Mini-Módulo 3: Fases Básicas del Tratamiento Antidepresivo |
| Mini-Módulo 4: Aproximaciones Básicas de Tratamiento Antidepresivo |
| Mini-Módulo 5: Selección de un Antidepresivo |
| Mini-Módulo 6: Tipos de Antidepresivos |
| Mini-Módulo 7: Tratamiento de la Depresión Resistente |
| Mini-Módulo 8: Psicofarmacología en Poblaciones Especiales |
| Mini-Módulo 9: Alternativas de Tratamiento Secuencial para Aliviar la Depresión (STAR*D) |
| Mini-Módulo 10: Riesgo Suicida y Evaluación |
| Mini-Módulo 11: Depresión Médica y Suicidio |
| Mini-Módulo 12: Medicina Basada en la Evidencia: Valor de la Evidencia en Psiquiatría |

serán necesarios para la aplicación práctica en varios ámbitos clínicos⁹. La descripción detallada del Módulo de Depresión también será publicada en la revista *Academic Psychiatry*⁹.

Módulo bipolar

El grupo de trabajo del módulo bipolar, enmarca de forma similar el plan de estudio a través de doce mini-módulos. Los temas tratados van desde la neurobiología del trastorno bipolar, hasta la depresión bipolar, el trastorno bipolar pediátrico, comorbilidad con TDAH, el embarazo y el trastorno bipolar, comorbilidad con trastorno de abuso de sustancias y la farmacoterapia. (Tabla 2). Las actividades correspondientes de aprendizaje multimodal derivan

de cada mini-módulo. Se desarrolló para cada mini módulo un aprendizaje de grupo basado en problemas, además de ejercicios de enseñanza alternativos, con el fin de reforzar los objetivos de aprendizaje didácticos y extender el aprendizaje más allá del ámbito de aplicación del conjunto de diapositivas. Modalidades de enseñanza, incluidos los cuestionarios psicofarmacológicos al estilo Jeopardy®, preguntas de selección múltiple y viñetas clínicas.

Discusión

Los módulos de Depresión y Trastorno Bipolar llevados a cabo por el Comité para Residentes y Becados que pertenece a la ASCP, son únicos en cuanto a que el contenido del

Tabla 2. Componentes del módulo bipolar

| |
|---|
| Mini-Módulo 1: Historia y Epidemiología |
| Mini-Módulo 2: Neurobiología del Trastorno Bipolar |
| Mini-Módulo 3: Aproximaciones al Tratamiento de la Depresión Bipolar |
| Mini-Módulo 4: Antipsicóticos atípicos en el tratamiento de mantención |
| Mini-Módulo 5: Trastorno Bipolar Pediátrico |
| Mini-Módulo 6: Trastorno Bipolar vs Trastorno de Personalidad Limítrofe |
| Mini-Módulo 7: Embarazo y Trastorno Bipolar |
| Mini-Módulo 8: Comorbilidad con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad |
| Mini-Módulo 9: Comorbilidad con Trastorno por Uso de Sustancias |
| Mini-Módulo 10: Aspectos Psicosociales del Tratamiento |
| Mini-Módulo 11: Farmacoterapia en Trastorno Bipolar |
| Mini-Módulo 12: Medicina Basada en Evidencia: Directrices para el Trastorno Bipolar. Canimat & ISBD |

plan de estudios ha sido principalmente desarrollado por un grupo de residentes y becados altamente motivados en los programas de residencia psiquiátrica. Por lo tanto, creemos que las materias contenidas en cada módulo apelan directamente a las necesidades de los estudiantes, haciendo hincapié en la aplicación práctica de la experiencia en psicofarmacología. Docentes de nivel superior y médicos expertos, supervisan los módulos teniendo en cuenta que los alumnos del RFC aún desconocen la complejidad de la psicofarmacología y por lo tanto, no son los “expertos”. Estos módulos también son distintos y van un paso adelante en la didáctica de la psicofarmacología tradicional, por el uso de ejercicios de aprendizaje alternativo^{10,11,12}. Estos ejercicios hacen que el aprendizaje sea más interactivo, cooperativo y divertido. Ambos módulos han contemplado incorporar la medicina basada en la evidencia. Estos mini-módulos motivan a que, cada vez que les resulte posible, los estudiantes lleven a la práctica la psicofarmacología basada en la evidencia. Sin embargo, las dificultades en la práctica de la medicina basada en la evidencia continúan y deben ser discutidas¹³. Tanto el módulo de la depresión, como el de trastorno bipolar, estarán disponibles en la web AADPRT y ASCP (www.aadprpt.org; www.ascpp.org).

Creemos que estos dos módulos abarcan la mayor parte de la “necesidad de conocer” el contenido de la psicofarmacología tanto de la depresión, como del trastorno bipolar. Sin embargo, no es esperable que estos módulos por sí solos mejoren la competencia en estos dos temas complejos. En cambio, creemos que serán de gran beneficio si se utilizan en conjunto con las herramientas ya disponibles en el programa de entrenamiento¹². La supervisión individual es fundamental para la consolidación de conocimientos adquiridos desde lo didáctico. Al igual que en el resto de la medicina, no se puede esperar que dos pacientes respondan de igual manera ante los mismos tratamientos psicofarmacológicos. De igual manera, la supervisión ayuda a enfatizar los problemas individuales de cada paciente, como el manejo de los efectos adversos, de la comorbilidad, de la poli- medicación y del control de crisis¹². Por otra parte, la discusión de temas dinámicos en el manejo de medicamentos es de suma importancia para alcanzar los resultados desea-

dos, y debería ser discutida en las sesiones de supervisión¹⁴. Además, la discusión de casos clínicos ayudan a los alumnos a consolidar y aplicar el conocimiento. Por otra parte, en los *journal clubs* se les enseña a los residentes la forma de evaluar críticamente las nuevas publicaciones, así como a inculcar una actitud positiva hacia la educación continua. Siempre que sea posible, también recomendamos un académico coordinador del programa de estudios de psicofarmacología (así como muchos programas actualmente cuentan con coordinadores de psicoterapia) y un jefe de residentes encargado de psicofarmacología.

En resumen, los Módulos de depresión y de trastorno bipolar de la ASCP, son el resultado de un esfuerzo de colaboración entre alumnos y educadores expertos. El objetivo de esta colaboración fue desarrollar módulos prácticos, inclusivos e interactivos para la enseñanza acerca de la psicofarmacología de la depresión y del trastorno bipolar. Creemos que si se complementa con la supervisión individual, casos clínicos, *journal clubs* y programas de liderazgo, estos dos módulos van a ayudar en el aprendizaje de la psicofarmacología a los alumnos de todos los niveles de formación en los Estados Unidos y esperamos que en otros países también.

Referencias

- 1.- Pardes H. Psychiatry's Remarkable Journey: The past 40 years. *Psychiatr Services* 2003; 54: 896-901
- 2.- Glick ID, Zisook S. The challenge of teaching psychopharmacology in the new millennium: the role of curricula. *Acad Psychiatry* 2005; 29(2): 134-140
- 3.- Mohl P. Model Curricula: An introduction. *Acad Psychiatry* 2001; 25:87-9
- 4.- Glick ID, Janowsky DS, Zisook S, Lydiard RB, Oesterheld JR, Ward NG. How Should We Teach Psychopharmacology to Residents? Results of the Initial Experience With the ASCP Model Curriculum *Acad Psychiatry* 2001; 25(2): 85-122
- 5.- Glick ID, Balon R, Citrome L, et al. (Eds.). *Model Psychopharmacology Curriculum For Training Directors and Teachers of Psychopharmacology in Psychiatric Residency Programs*. 6th ed. Glen Oaks, New York: American Society of Clinical Psychopharmacology, 2010
- 6.- Zisook S, Balon R, Benjamin S, Beresin E, Goldberg DA, Jibson MD et al. Psychopharmacology curriculum field test. *Acad Psychiatry* 2009; 33(5): 358-363.
- 7.- Krych AJ, March CN, Bryan RE, Peake BJ, Pawlina W, SW Carmichael. Reciprocal peer teaching: students teaching students in the gross anatomy laboratory.

- Clin Anat 2005; 18: 296-301
- 8.- Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. Acad Med 1990; 65: S63-S67
 - 9.- Deligiannidis KM, Girgis RR, Lau A, Balon R, Zisook S. A psychiatry resident/fellow initiated and designed multi-modal psychopharmacology curriculum for major depression. Acad Psychiatry (in press)
 - 10.- Glick ID, Salzman C, Cohen BM, Klein DF, Moutier C, Nasrallah HA, *et al.* Improving the pedagogy associated with the teaching of psychopharmacology. Acad Psychiatry 2007; 31: 211-217
 - 11.- Zisook S, Benjamin S, Balon R, Glick I, Louie A, Moutier C, *et al.* Alternate methods of teaching psychopharmacology. Acad Psychiatry. 2005; 29: 141-154
 - 12.- Zisook S, Glick ID, Jefferson JW, Wagner KD, Salzman C, Peselow ED, *et al.* Teaching psychopharmacology: what works and what doesn't. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28: 96-100
 - 13.- Van Dijk N, Hooft L, Wieringa-De Waard M. What are the barriers to residents' practicing evidence-based medicine? A systematic review. Acad Med 2010; 85: 1163-1170
 - 14.- Georgiopulos AM, Huffman JC. Teaching psychopharmacology: two trainees' perspectives. Acad Psychiatry 2005; 29: 167-175

Corresponding:
Deepak Prabhakar MD, MPH.
Department of Psychiatry & Behavioral Neurosciences.
Detroit Medical Center/ Wayne State University 2751 East
Jefferson Avenue, Suite 400, Detroit, MI 48207-2196
E-mail: dprabhakar@med.wayne.edu

ARTÍCULO ORIGINAL

Psicopatología de la depresión. Las contribuciones y cuestionamientos de Kurt Schneider

Gustavo Figueroa C.¹

Psychopathology of depression. Contributions and questionings of Kurt Schneider

The advance in the understanding of depressive disorders has been spectacular in all areas. However, the psychopathological analysis of his clinical features has remained stagnant since the advent of DSM-III. Kurt Schneider was concerned with particular care of their study and his contributions are still valid although much of his work remains unknown by the present world psychiatry. His main contributions concern the fields of methodology, conceptualization and description. He distinguishes different clinical entities: endogenous, basic, background, endoreactive, reactive, and existential depression and finally the depressive personality. Any progress on the psychopathology of depression requires a thoroughly deepening in his research.

Key words: Depression, psychopathology, Schneider, endogenous depression.

Resumen

El avance en el conocimiento de los trastornos depresivos ha sido espectacular en todas las áreas. Sin embargo el análisis psicopatológico de sus cuadros ha permanecido estancado desde la aparición del DSM-III. Kurt Schneider se preocupó con especial cuidado de su estudio y sus contribuciones todavía están vigentes aunque en gran parte permanecen desconocidas. Sus principales aportes se dan en los campos de la metodología, conceptualización y descripción. Él distingue distintas entidades: depresión endógena, de base, de trasfondo, endorreactiva, reactiva, existencial y personalidad depresiva. Cualquier avance en la psicopatología de la depresión requiere por necesidad una profundización en sus investigaciones.

Palabras clave: Depresión, Psicopatología, Schneider, Depresión Endógena.

Introducción

La depresión constituye el trastorno emocional que ataca con mayor frecuencia a la población general, compromete a ambos sexos aunque de preferencia a la mujer, se presenta en todas las razas, grupos étnicos y estratos socioeconómicos. Posiblemente su prevalen-

cia ha aumentado en las últimas décadas a nivel nacional y mundial constituyendo uno de los problemas de salud más relevantes, desplazando a otras patologías tradicionalmente invasivas, y el crecimiento exponencial de los gastos utilizados para su combate y recuperación empieza a preocupar porque no tiene visos de detenerse. Cuenta con una cantidad

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Enero 2011

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

impresionante de investigaciones en sus aspectos neurobiológicos y psicosociales, además de nuevos abordajes psico, fármaco y socioterapéuticos, e importantes cifras de mejoría o al menos remisión avalan sus progresos en el campo de la psiquiatría¹⁻⁸.

Parte substancial de estos avances fueron fomentados por la introducción del DSM-III y luego el DSM-IV por parte de la psiquiatría americana, que provocó una transformación decisiva y pretendió implantar una clasificación clínicamente útil que siguiera los estrictos cánones científicos⁹⁻¹¹. Basándose laxamente en la psiquiatría europea y fuertemente en la necesidad de suprimir la importantísima influencia vigente entonces del psicoanálisis en la nosología psicopatológica, su revolución inicial ha continuado en la misma línea en el estudio de la depresión y la futura versión del DSM-V promete seguir profundizando y extendiendo los fundamentos y hallazgos obtenidos hasta hoy, según se desprende de sus distintos borradores¹²⁻¹⁵.

Varios hechos siguen llamando la atención y plantean que la depresión todavía presenta incertidumbres e incógnitas en diversas áreas y que éstas se encuentran lejos de ser resueltas. Algunas merecen ser señaladas: presencia de muy alta comorbilidad, tratamientos con porcentajes importantes de recuperaciones limitadas o aún fracasos, baja posibilidad de predecir respuesta a antidepresivos, psicoterapias que alcanzan resultados semejantes entre sí a pesar de los discordantes procedimientos y teorías empleados, tasas significativas de abandonos ante cualquier variedad de terapéutica, terminología ambigua que hace difícil comparar la efectividad de los procedimientos entre distintos centros de investigación y diferentes países¹⁶⁻²¹.

Kurt Schneider (1887-1967) fue el último y más destacado discípulo de Jaspers y contribuyó a desarrollar la reconocida Escuela de Heidelberg. Formado en la clínica junto al lecho del enfermo se preocupó por ahondar en la psicopatología, primero de las personalidades anormales²² y luego de los principales cuadros presentacionales de la psiquiatría clínica, donde se destacó por sus aportaciones a la depresión y la esquizofrenia^{23, 24}. Su influencia en la concepción y metodología de los DSM ha sido fuerte, quizás el inspirador de mayor trascendencia, aunque ha pasado bastante desaper-

cibido su ascendiente debido a circunstancias externas y motivos circunstanciales²⁵.

El presente estudio analiza las contribuciones y cuestionamientos de Schneider a la depresión porque postulamos que, si se aplican sus hallazgos de manera consecuente, se podrán redefinir y quizás responder algunas de las interrogantes en que se ve envuelta la psiquiatría de la depresión.

Metodología

Como estrecho y creativo colaborador de Karl Jaspers cuando éste había dejado la psiquiatría para dedicarse de lleno a la filosofía, aplicó el método fenomenológico según aquel lo entendía y que, como es sabido, difiere sustancialmente de los propósitos del fundador de la fenomenología Edmund Husserl²⁶⁻²⁸. Jaspers elaboró un método que trajera a presencia las vivencias experimentadas por sus pacientes para poder describirlas de la forma más estricta y rica posible, evitando cualquier construcción intelectual o teoría que desfigurara los hechos en sí. Por su parte Husserl tenía la pretensión de ir más allá acudiendo a una doble puesta entre paréntesis o *epoché*: eliminar toda la realidad para quedarse con el fenómeno (*phainómenon*) y luego avanzar hacia su esencia (*Wesen*), en este caso, la esencia de las vivencias internas de la depresión²⁹⁻³¹.

Ahora bien, Schneider fue más clínico y centrado en el paciente concreto según él lo encontraba cotidianamente en su hospital universitario y, aunque hizo uso del método fenomenológico jaspersiano, prefirió llamarlo analítico-descriptivo y, por consecuencia, trascender la pura comprensión (*verstehen*). Quizás es más cercano a su intención el decir que Schneider fue un seguidor del espíritu metodológico que estaba a la base e inspiraba a la *Psicopatología General* de Jaspers: la utilización de "todos los métodos de la psiquiatría, de sus modos de captación y sus caminos de investigación"²⁶. Respecto a la psicopatología de la depresión implica que la abordará desde las tres perspectivas clásicas utilizadas por la psiquiatría alemana a partir de Jaspers: psicopatología analítico-descriptiva, psicopatología comprensiva y psicopatología explicativa.

Schneider se enfrentó con cuatro problemas que constituían posibles riesgos y esco-

llos para su labor reflexiva como psicopatólogo de la depresión. 1) La ausencia de descripciones de los cuadros presentacionales que siguieran un método riguroso, esto es, que fueran lo suficientemente detalladas y precisas como para ir más allá de las imágenes o representaciones habituales de la psicología clásica o del sentido común, y no introdujeran de manera subrepticia teorías de moda; esta insuficiencia proclamada por Jaspers fue decisiva para que él se adscribiera de manera irrestricta a su método analítico-descriptivo hasta llevarlo a sus máximas posibilidades; 2) Desconfianza frente a la metodolatría científica o sometimiento incondicional de los datos experimentados interiormente por los pacientes a la operacionalización, mensurabilidad, contrastabilidad, análisis estadísticos complejos, por la posibilidad de simplificación excesiva o banalización de la riqueza de las vivencias; estas reservas no significan que descartara estos procedimientos básicos e indispensables de la ciencia actual, al contrario, él los adscribió completamente pero solamente se esforzó denodadamente para que no falsearan, desfiguraran u ocultaran lo esencial de los síntomas y cuadros de estado³²⁻³⁵; 3) Reduccionismo psicologista o científicismo biologicista propio de las corrientes psicoanalíticas y neuroanatomistas que conducían, por un lado, a comprender cualquier signo como expresión de conflictos inconscientes profundos y, por otro, a aceptar los sitios y localizaciones cerebrales simplemente postulados como reales y responsables únicos de los trastornos, construyendo así lo que se denominó “la mitología cerebral” o “anatomía especulativa” propias de los seguidores de Meynert, Wernicke y Kleist; su necesidad de atenerse a los hechos hizo que él incorporara los hallazgos de ambos puntos de vista sólo cuando aquellos fueran científicamente comprobados de acuerdo a los criterios más estrictos^{36,37}; y 4) Los cuadros depresivos sólo se pueden diagnosticar psicopatológicamente porque se carece aún del conocimiento sobre su base somática o fundamento corporal; la consecuencia es que no hay elementos que puedan verificar externamente las manifestaciones psíquicas que se le aparecen al psicopatólogo, por lo que en ciertos casos sólo se alcanza una cierta convención (*verabredungsgemäß*) en la descripción de los síntomas y signos³⁸.

Captación y variedades de depresión

La depresión se expresa y manifiesta en muy distintos ámbitos y funciones del ser humano. Su correcta captación exige que se investiguen minuciosa y metódicamente las distintas funciones sin priorizar ninguna de antemano: modos o elementos del vivenciar (sensación, percepción, representación, pensamiento, sentimiento, valoración, pulsión y voluntad), cualidades básicas del vivenciar (vivencia del yo, vivencia del tiempo, memoria, capacidad de reaccionar psíquicamente) y circunstancias (*Umgreifungen*) del vivenciar (atención, conciencia, inteligencia, personalidad). Esto significa lo siguiente: si un paciente se queja de tristeza, ésta necesita ser entendida desde la cualidad del sentimiento que experimenta (cercano o no a su corporalidad, opresor o perturbador del flujo de su pensar, etc.) hasta cómo vivencia el transcurrir del tiempo objetivo y del subjetivo o cómo expresa su interés por lo que capta y qué aspecto elabora de los acontecimientos que ocurren a su alrededor. En otras palabras, no sólo importa el qué sino el cómo y la manera de imbricarse en la totalidad de la existencia actual del paciente, además del impacto que produce en el psicopatólogo. Limitarse a listas de síntomas puede ser útil para ciertas finalidades muy precisas en la investigación científica objetiva pero aquellas no aprehenden las sutilezas y matices necesarios para adentrarse en la naturaleza última de la depresión.

La depresión se despliega en el ámbito de los sentimientos y Schneider da por entendido que el análisis de los sentimientos ha sido quizás la vertiente de la realidad psicológica menos estudiada desde los tiempos mismos de la medicina y filosofía griegas, por lo que él se vio obligado a elaborar conceptos propios que fueran de utilidad para entender a sus enfermos, aunque se apoya en los hallazgos de los representantes de la naciente fenomenología (Pfänder, Stumpf, Lipps, Geiger)³⁹⁻⁴¹. Los sentimientos (*Gefühle*) están estrechamente imbricados con las sensaciones (*Empfindungen*), tanto que por momentos se puede hablar de sensaciones afectivas. Siguiendo a Scheler distingue a los sentimientos de las sensaciones por su cualidad de agradables o desagradables y, además en el caso de la depresión, por ser fenómenos de naturaleza negativa tan-

to del estado como del propio valor⁴².

Central para aprehender la depresión es la distinción entre depresión vital y depresión anímica y, aunque exista una variedad enorme de transiciones, su separación apunta a una realidad de importancia determinante para el psicopatólogo. La depresión vital es un sentimiento difuso que compromete la totalidad del cuerpo vivido (*Leib*) del sujeto de modo que se extiende como una especie de fluido que invade hasta sus rincones más apartados, aunque a veces se puede localizar en el pecho, en la boca del estómago o en la garganta; es una especie de tono corporal o mal-estar-en-su-propia-piel que colorea todas sus actividades, pesadumbre física, marchitamiento, agostamiento, debilitamiento, apagamiento; además, se dilata en el tiempo por horas, durante todo el día o ininterrumpidamente por semanas sin descanso alguno, abrumando al sujeto, que no encuentra motivos o razones que puedan ser los responsables ni de su aparición ni de su disminución ni su mejoría, lo que le produce desconcierto o perplejidad, aunque a veces ciertas situaciones especialmente afortunadas pueda hacerla desaparecer pero sólo por períodos cortos y de manera superficial, por lo que su reaparición “de la nada” provoca mayor desánimo. Contrariamente, la depresión anímica (*seelich*) es motivada o reactiva a situaciones o sucesos personales, al sentido de las vivencias; es más bien localizada, no se alarga en el tiempo salvo que el desencadenante psíquico haya sido de carácter devastador, está más centrada en el yo; sin embargo, puede invadir secundariamente el cuerpo, ya sea como sentimiento o sensación corporal, lo que hace que su recuperación o liberación sea más tortuosa o sinuosa.

Los estados depresivos: primario y secundario

Los estados depresivos clínicamente significativos son muy diferentes y variados, han recibido diferentes nombres y se han postulado múltiples etiologías para su aparición. Schneider intenta una primera aproximación diferenciando entre los conceptos de depresión primaria y depresión secundaria, que se han empleado con frecuencia en forma promiscua y así han dado origen a una variedad de malos entendidos³⁸.

Se ha llamado primario a lo siguiente: 1) Sucesión cronológica: la depresión es primaria cuando al ser prolongada de ella surge a continuación un estado que evoluciona desfavorablemente, por ejemplo, una inhibición psicomotora angustiosa mantenida, que es denominada secundaria; 2) Presencia obligada: determinado síntoma es primario cuando debe estar siempre presente o en su defecto en cualquier momento, por ejemplo, la anhedonia; 3) Psicopatológicamente no derivable (*unableitbar*): así el experimentarse como interiormente podrido o físicamente sin órganos no es derivable a partir de un estado de ánimo depresivo o resultado de un duelo; 4) Patogenético y patoplástico: así la depresión tiñe patoplásticamente (secundaria) los rasgos esencialmente exhibicionistas de una personalidad histérica (primaria); 5) Primario respecto a todas las otras manifestaciones que son secundariamente derivables: el sentirse arruinado, sin futuro y que se lo va a encarcelar y otros son todos derivables a partir del sentimiento depresivo primario de vacío emocional; y 6) Primer rango y segundo rango: la posibilidad que un síntoma o un conjunto de signos depresivos sean patognomónicos o inequívocos para plantear el diagnóstico de forma segura, por ejemplo, de depresión endógena y no de estadio inicial de una esquizofrenia (según Schneider, ésta última acepción es una mala comprensión de sus esfuerzos por comprender la psicopatología).

Estas consideraciones llevaron a Schneider a clasificar los estados depresivos en unos pocos cuadros clínicos que son diferentes en cuanto a etiología, presentación, curso, pronóstico y manejo terapéutico. Como ya se dijo, el diagnóstico sólo se puede llevar a cabo psicopatológicamente y por ello siempre existen algunos casos dudosos en los que es casi imposible decidirse con seguridad entre dos posibilidades nosológicas, lo que no impide que en la gran mayoría se alcance la certeza después de un esfuerzo sostenido⁴³. Diferente son las transiciones (*Übergänge*), por ejemplo, las que se producen ocasionalmente desde la esquizofrenia hebefrénica a una depresión endógena o la inversa, siendo esta última con mucho bastante más frecuente. También distintos son los virajes (*Umschlag*) desde un cuadro depresivo a uno maníaco. Schneider duda de la existencia de cuadros mixtos (*Mischzustände*) maníaco-depresivos porque le parece que

corresponden a virajes todavía no diagnosticados por encontrarse el paciente aún en los momentos iniciales de su nueva condición psíquica de manía.

Depresión ciclotímica

Schneider está consciente de que hablar de depresión “endógena” es altamente impreciso porque, en el fondo, no significa sino ausencia de una causa orgánica conocida y asimismo la imposibilidad de ser comprendida como una simple respuesta psicológica a conflictos emocionales profundos o inconscientes tempranos, y menos aún como una variedad del modo de ser psíquico. En el mejor de los casos, lo que está detrás de esta denominación es la alta probabilidad de una causa somática aunque todavía desconocida, por lo que ésta debe permanecer aún como hipótesis. Este “escándalo” (*Ärgernis*) de la psiquiatría corresponde quizás a un secreto (*Geheimnis*) antropológico que no se presenta sino en la psiquiatría humana y no en la psiquiatría veterinaria. Sería posible hipotetizar un tercer campo genético al lado del psicógeno y del somatógeno, que sería lo metágeno (*Metagenen*), un tras-tornarse o des-quiarse (*Ver-“irren”*) del espíritu en sí mismo, sin una causa orgánica ni tampoco psicológica²⁴. En cualquier caso, a pesar de que Schneider habla de depresión ciclotímica él continúa usando el término depresión endógena porque es el que se emplea habitualmente en psiquiatría.

Esta depresión rompe la continuidad de sentido, las leyes de sentido del desarrollo de la vida psicológica y con ello se aparta de la existencia normal para entrar a la patológica y, como veremos más adelante, así se diferencia de otras variedades de depresión. Cuando surge de manera inequívoca es psicológicamente primaria o última, esto es, no derivable a partir de estados psicológicos. Este salto aleja a Schneider de las posiciones de Bleuler y Kretschmer que proponían una suerte de exageración progresiva con las personalidades anormales del tipo ciclotímico; contrariamente, para él aquí hay algo nuevo, un giro. La experiencia clínica señala además que este cuadro aparece en la mayoría de los casos en personalidades normales, no psicopáticas. Sin embargo, él no tendría objeciones a concepciones como la de Tellenbach, quien postula-

ba la presencia de una personalidad especial para la depresión endógena, el denominado *Typus melancholicus*, pero no adscribiría ni su concepción del endon ni la mutación endogénica que conduciría finalmente a la irrupción de una depresión endógena, por considerarlas puramente especulativas⁴⁴.

Resulta indudable que ciertas depresiones ciclotímicas se presentan después de ocurridos sucesos importantes y emocionalmente significativos para la vida del sujeto. Este hecho impone diferenciar muy prolijamente entre reacción vivencial anormal y desencadenamiento de la depresión. En la reacción vivencial anormal depresiva se responde al sentido de las vivencias, al significado de su contenido, mientras que el desencadenamiento (*Auslösung*) consiste en el efecto o acción directa de lo afectivo sobre lo corporal, una suerte de golpe vital o fuerza vital que desestabiliza la corporalidad vivida del individuo. Este contraste explica mejor tres hallazgos clínicos. Por un lado, desencadenada la depresión endógena ésta sigue su curso independiente de otros sucesos que ocurran a continuación, aún las vivencias previas pueden cambiar su contenido en el opuesto y el cuadro permanecer sin variaciones, como en el caso de una pérdida económica grave que se soluciona de manera inesperada. Por otro, las manifestaciones y síntomas no son accesibles a una psicoterapia de cualquiera orientación cuando el cuadro se encuentra en su ápice, salvo en el período interfase y que se llama terapia de intervalo⁴⁵. Por último, existe una especie de “autismo” de los depresivos más acentuado que el de los esquizofrénicos, como se constató durante los bombardeos de la guerra mundial; mientras estos últimos “despertaban” de su condición y se ponían a salvo, los depresivos quedaban impertérritos sin mostrar ninguna respuesta emocional frente al peligro inminente.

Hay que tener presente empero que la realidad clínica es más compleja que las teorías que intentan explicarla. Hay algunos estados afectivos tristes de estos pacientes depresivos que corresponden a sentimientos anímicos pero sin que estos nazcan de manera reactiva. Emergen psicológicamente a partir del mismo acaecer patológico desconocido y se diferencian de la depresión propiamente vital por su cualidad psíquica, menor intensidad y breve duración. A su vez, es conocido que la

tristeza que experimenta el enfermo endógeno es de distinta naturaleza fenomenológica que la que vive cuando le sucede algo triste en la vida real. Finalmente, algunos síntomas son reactivos a la vivencia de agotamiento y descalabro corporal que los invade: se duelen por sentirse flojos o aprovechadores, por no poder responder y comprometerse físicamente a los requerimientos cotidianos a que se ven sometidos.

Ya se ha hecho notar que la depresión endógena afecta primariamente a la vitalidad, a los sentimientos vitales y esta característica define su esencia aunque sin constituir un síntoma de primer rango: no se puede delimitar con certeza de depresiones que aparecen en otros cuadros, por ejemplo, en la *depressio sine depressione*, donde existe solamente un apagamiento vital puro sin una tristeza vital. Esta característica impide que se alcance a formular un diagnóstico inequívoco, como sucede con los importantes síntomas de primer orden de la esquizofrenia (pensamiento sonoro, robo del pensamiento, percepción delirante, etc.). Es conocido que uno de méritos principales de Schneider es haber descrito con especial minuciosidad estos síntomas de primer orden de la esquizofrenia y así haber dado un importante paso para su diagnóstico, avance que sigue siendo válido hasta la actualidad⁴⁶⁻⁴⁸.

Hay tres depresiones angustiosas fundamentales que se aproximan a constituir síntomas de primer rango de la depresión cuando aparecen con caracteres de primario: son las depresiones delirantes de culpa o pecado, de ruina e hipocondríaco. Sin embargo, hay que repetir lo recién mencionado, no son patognómicas porque también surgen en otras entidades^{49,50}. Naturalmente estas manifestaciones depresivas delirantes cursan sin conciencia de enfermedad, atributo que no pertenece a todos los pacientes depresivos endógenos.

Depresión básica (*Untergrund*)

No solamente la depresión endógena compromete la vitalidad, también lo hace la depresión básica. El fondo o base (*Untergrund*) del ser humano actúa permanentemente, sin que responda a las motivaciones psicológicas o a las situaciones conmovedoras sino se manifiesta de forma puramente causal e inde-

pendiente. Es decir, es la base no vivida ni vivenciable, que no responde a los significados emocionales del ambiente inmediato sino que es causalmente actuante a partir de sí misma. El fondo es aquella zona actuante en todo sujeto que influye o determina indirectamente el ánimo promedio que tiene. En otras palabras, es un factor modificador del ánimo basal que subyace en todo sujeto. Es un concepto límite y por ello no es una materia objetivable de manera precisa ni por la persona ni por el psicopatólogo.

La depresión de base ocurre sin que sea consecutiva a contenidos dolorosos o tristes, son distimias que brotan libre y espontáneamente desde el fondo de su ser. Son oscilaciones del ánimo con características negativas que se presentan tanto en la vida normal como patológica y así se diferencian de las depresiones endógenas en que estas últimas siempre son morbosas. Quien la padece está más lábil o predispuesto a reaccionar de manera exagerada, dolorosa o negativa frente a sus pensamientos, sus impulsos y a las vivencias penosas⁵¹.

Depresión de trasfondo (*Hintergrund*)

El trasfondo (*Hintergrund*) es contrariamente vivido pero de una manera especial que lo diferencia de las reacciones vivenciales. La depresión de trasfondo ocurre por ejemplo cuando el enfermo ha recibido una noticia especialmente triste o difícil o conmovedora y, sin que piense más en ella, continúa un sentimiento de pesadumbre, aflicción sorda en el tiempo venidero que lo hace responder de manera desproporcionada con llanto o irritabilidad o desamparo ante hechos menores o nimios. Existe por tanto, una motivación al sentido de lo experimentado pero ella queda ubicada en los márgenes de la conciencia o aún en el inconsciente superficial, aunque a veces puede ser provocada por enfermedades corporales que actúan indirectamente por el malestar físico que causan, como sucede en las cefaleas sostenidas y sin una cura esperable a corto plazo.

Depresión reactiva

Las depresiones propiamente reactivas son

aquellas que son respuestas de ánimo depresivo, motivadas, plenas de sentido (*sinnvoll*), ante una vivencia o serie de vivencias consecutivas. Son anormales estas depresiones ya sea porque tienen una intensidad inusual, o en su duración se exceden frente a lo esperado, o su conducta es fuera de la corriente, o, por último, su ánimo depresivo no es el que correspondería (estar triste por haber obtenido su título profesional largamente ambicionado).

Lo anterior significa que se mantiene la continuidad de sentido de la vida del sujeto y que se tiene conciencia de enfermedad frente al malestar, por lo menos la mayor parte del tiempo. Ahora bien, cuando las vivencias provocadoras son externas, como por ejemplo la muerte de un amigo, las reacciones son supracaracterológicas, esto es, la mayoría de las personas reaccionarían de forma más o menos semejante o con síntomas similares porque pertenecen a nuestra condición humana actual, aunque seguramente en cada caso con una intensidad diferente.

Contrariamente, las reacciones depresivas a conflictos internos están íntimamente ligadas a determinados tipos de personalidad, especialmente los sensitivos, inseguros de sí mismos, dependientes, anancásticos. Aquí valen las consideraciones de Kretschmer sobre las “vivencias gatillantes”, aunque él las describió específicamente para el delirio sensitivo de referencia: vivencias específicas y determinadas desencadenan una depresión porque se ajustan como llave a una cerradura a la personalidad previa del individuo⁵². Quizás corresponderían también a los cuadros depresivos que presentan aquellos sujetos que Freud denominó “los que fracasan al triunfar”⁵³.

Ya se mencionó que Tellenbach, basándose laxamente en Kretschmer, intentó aplicar sus propuestas conceptuales a la melancolía o depresión endógena. Pero él se refirió a la personalidad que denominó *Typus melancholicus* y, con precisión, distinguió entre psicogénesis, o reacción en sentido habitual y situagénesis, o reacción a la unión de tres componentes íntimamente imbricados: personalidad, situación predepresiva específica y vivencia desencadenante intolerable. Al proceder de esta manera, Tellenbach contrapone el campo de lo psicógeno al de lo somatógeno y, frente a ambos, el de lo situativo. Por ello

la melancolía de Tellenbach no corresponde en lo absoluto a una variedad más severa de depresión reactiva; puesta en movimiento, la endogenidad modificada sigue su curso autónomamente sin ninguna relación con la vivencia desencadenante (mudanza, ascenso profesional, jubilación, etc)^{44,54}.

Distimia endorreactiva

Weitbrecht describió un cuadro que fue aceptado e incorporado por su maestro Schneider a su investigación y que bautizó como distimia endorreactiva por su posición especial como de puente entre los trastornos depresivos endógenos y los motivados^{49,55}. Aparece a continuación de agotamientos físicos severos, después de distrofias marcadas, posterior a convalecencias prolongadas por estados infecciosos debilitantes, consecutivos a sobrecargas psicológicas mantenidas y gravosas como pérdida del hogar o expatriación. Contrariamente a la depresión ciclotímica, se inicia lentamente con una progresiva y creciente “vitalización” de la sintomatología que se va acentuando con el correr del tiempo. La tristeza se expresa especialmente como desamparo y angustia, acompañada de un cierto ánimo irritable o de incomodidad física intolerable que puede aparecer a una primera vista como tendenciosa o con propósito de conseguir ventajas. Siempre presente está un cuadro hipocondríaco con importantes malestares en diversas partes del cuerpo y a menudo acompañadas de intensas explosiones vegetativas, de ahí el nombre que Lemke propuso de “depresión vegetativa”⁵⁶, Kretschmer de “pérdida del tono vital de tiempo extendido”⁵⁷ y Kielholz de “depresiones por agotamiento”⁵⁸.

Nada hay en su historia previa ni en la de sus familiares que hable de síntomas depresivos o maníacos bien definidos o endógenos, salvo pasajeras sensaciones de agotamiento, cansancio intelectual o ánimo con propensión a la irritabilidad fácil. Frecuentemente es posible constatar rasgos de personalidad asténicos, con tendencia a la extenuación con ocasión de esfuerzos mínimos o despreciables, depresiones muy ligeras ante incidentes menores o abatimiento frente a contrariedades sin importancia.

Depresión existencial

Häfner ensayó ampliar el punto de vista de Schneider con el cuadro de depresión existencial y éste terminó aceptando parcialmente su contribución, aunque sin adherir a su concepción analítico-existencial⁵⁹. La pérdida de sentido de la existencia, el progresivo vaciamento (*Entleerung*) de su mundo espiritual conduce a los sujetos a retrotraerse sobre sí y a encerrarse o encapsularse en su cuerpo de manera hipocondríaca. El creciente empobrecimiento de sus posibilidades de realizarse en sus relaciones con los otros, consigo mismo, en el ámbito laboral o espiritual, por ejemplo cuando los hijos abandonan el hogar o se pierde la fe religiosa, conduce a un naufragio o fracaso (*Scheitern*) existencial total⁶⁰. Esto conlleva la pérdida de la dinámica propia de la vida de tender a moverse hacia delante y en dirección al futuro: se quedan estancados e, incapaces de evacuar sus penas, frustraciones y contrariedades, comienzan a llenarse de culpas referidas al pasado, a lo que llevaron a cabo de manera defectuosa o a lo que no hicieron en absoluto, esto es, surge una sensibilidad aumentada y exquisita frente a la culpa, tal como lo había descrito anteriormente Straus⁶¹.

Personalidades depresivas

Siguiendo a Kraepelin, los caracteriza como aquellas personalidades “en constante acentuación afectiva sombría de todas las experiencias vitales”⁶². En primer plano está su ánimo fundamental pesimista o cuando menos escéptico, toman todo muy en serio y propenden a ver lo malo, lo corrupto de las personas, las circunstancias, la sociedad y sus instituciones. Carecen de confianza básica y están frecuentemente aquejados de preocupaciones o temores hipocondríacos, exámenes de conciencia y dudas sobre el sentido de la vida y el valor de su existencia en la tierra. Las experiencias tristes son profundamente vividas y pueden desencadenar crisis y, por el contrario, las miserias reales pueden arrancarles de sus cavilaciones interminables y centrarlos en sus deberes cotidianos.

Estas características pueden ser difíciles de reconocer puesto que acostumbran a estar enmascaradas en una alegría o una

hiperactividad social y profesional. Tienden a ser proclives a hacer chistes que casi siempre rayan en la ironía sutil, lo macabro o el humor negro. Si son vanidosos ven el sufrimiento como algo noble y meritorio y a sí mismos como aristócratas que sufren impertérritos el dolor o las insuficiencias inherentes a la vida. En su vestir propenden a la preocupación estética que se atiene a los colores oscuros o sombríos aunque elegantes, que disimula el desconuelo de fondo que los rodea.

Existen variedades de personalidades depresivas: las explícitamente melancólicas, las malhumoradas y las paranoides. Cada una configura su mundo y sus relaciones de acuerdo a esta proclividad pero siempre sobre un trasfondo depresivo. Guardan relación estrecha con otras personalidades, como los inseguros de sí mismo, los explosivos, los desalmados, los lábiles de ánimo y aún ciertos fanáticos²².

Depresión reveladora de la existencia humana

Se señaló que Schneider se apartó explícitamente de todas las teorías porque le impedían acercarse al paciente depresivo de manera desprejuiciada y clínicamente útil. Sin embargo, no fue insensible a la revelación de la existencia humana que en ocasiones puede proporcionar la patología depresiva.

Al analizar los tres delirios fundamentales que surgen en la depresión ciclotímica, los delirios de culpa o remordimiento, de ruina e hipocondríaco, le pareció indudable que estos cuadros ponen al descubierto las tres angustias básicas, fundamentales o primigenias (*Urängste*) que son inherentes al hombre por ser hombre. Las psicosis no producen estos síntomas sino que simplemente ponen al descubierto (*Aufdeckung*) la condición humana en toda su profundidad: la angustia referida al espíritu, la angustia referida a su situación de estar inserto en un cuerpo lábil y mortal y la angustia referida a la precariedad de la vida. Ellas hacen presente con propiedad irrefutable su inseguridad, su desvalimiento, su fragilidad, su estar-arrojado en el mundo⁶³.

Estas angustias vitales no corresponden a los miles de infortunios que nuestra carne hereda sino señalan las preocupaciones o incer-

tidumbres que nos determinan desde siempre y para siempre por ser la finitud la esencia del hombre mismo. Por ello son supraindividuales, prefiguradas, anteriores a la vida psicótica. Lo inexplicable es que no se da en la manía algo homologable, como si ésta no fuera capaz de poner a la luz nuestra existencia con igual penetración u hondura. En este sentido la depresión es más humana que la manía, nos hace reconocernos mejor en nuestro estado de indefensión y desamparo.

Balance y perspectiva

Schneider representó la última etapa de la psiquiatría alemana en que ésta estuvo en la posición de avanzada en el mundo occidental, aportando su experiencia acumulada durante años de intenso trabajo y señalando los futuros caminos que podría seguir la psicopatología de la depresión.

1) La psicopatología de la depresión se fundamenta en el estudio acabado de los síntomas y signos que experimentan y muestran los pacientes. Los hallazgos neurobiológicos indudablemente confirmarán o harán necesario modificar los conceptos, pero en ningún caso anularán los esfuerzos por una descripción completa, desprejuiciada y sistemática. Ni tampoco los cuestionarios o escalas mensurativas podrán revelar la riqueza del hecho psicopatológico, aunque sirven para otros propósitos científicos acotados. En este sentido Schneider adhirió con firmeza a las advertencias de Jaspers: uso de todos los métodos de acceso al depresivo aunque conociendo muy bien tanto su campo de aplicación como sus limitaciones.

2) La posterior evolución histórica de la psicopatología ha demostrado que Schneider tenía razón: la pobreza de las descripciones ha hecho que entre en una crisis de la que no se está suficientemente consciente porque los avances en otras áreas la ha ocultado. Poco antes de morir Klaus Conrad habló de la crisis en que se hallaba la psicopatología y propuso, como antídoto, la creación de una distinta que estuviera asentada en los avances recientes de la psicología, en su caso, la Psicología de la *Gestalt*^{64,65}. Pues bien, ese llamado no encontró eco en los clínicos de entonces ni tampoco en los actuales, o, si lo ha hecho, ha

sido insuficiente.

3) Las distinciones llevadas a cabo por Schneider al interior de la depresión todavía son valiosas y ayudan a reconocer una variedad de cuadros que habitualmente se los hace formar parte de ese gran conglomerado inespecífico llamado trastorno depresivo mayor. El haber suprimido el concepto de endógeno habría sido bienvenido por él siempre que se lo hubiera reemplazado por otro más atenido a la realidad clínica, situación que no ha sucedido.

4) De igual manera, el desconocimiento de la personalidad depresiva ha conducido a que se incorporen sus rasgos en otras personalidades, no siendo siempre fiel a la realidad a la que se ve enfrentado el psiquiatra en su práctica. Sus características pueden asemejarse, aunque no coinciden ni mucho menos en todas ellas, con el *Typus melancholicus* de Tellenbach y la personalidad depresiva que aparece en el Apéndice B del DSM-IV.

5) Aunque pueda parecer paradójico a primera vista, su llamada de atención sobre la importancia de la corporalidad vivida y de los sentimientos vitales ha sido pasada por alto en una era en que la neurobiología juega un papel tan central. La conocida diferenciación propuesta por la psicopatología alemana entre el cuerpo vivido (*Leib*) y el cuerpo físico (*Körper*) no ha sido tomada en cuenta con suficiente rigor y, en el mejor de los casos, ha importado sólo este último.

6) Es sabido que Schneider fue un detractor de Freud y el psicoanálisis y sus críticas no fueron menores que las que Jaspers llevó a cabo con especial dureza⁶⁶. Sin embargo, cuando se trata de la depresión, comprueba que los componentes motivacionales siempre son trascendentales en su génesis, presentación y curso, y por ello destaca mecanismos psicológicos actuantes en todos los cuadros. De ahí que no se cansa de considerar y señalar con especial detención su importancia al interior de las depresiones endógenas. En otros términos, lo somático no excluye lo psicológico, antes bien, lo exige para conseguir un conocimiento más justo y acabado del trastorno.

7) No deja de sorprender que Schneider apuntara a los componentes esenciales del ser humano que se revelan en la depresión, la finitud que le es inherente por ser hombre. Es inespereado porque fue siempre muy duro en sus críticas a todas las corrientes que se basaran en la

filosofía y sobre todo en el análisis existencial, por considerarlas muy alejadas de la realidad concreta del paciente depresivo. Empero fue lo suficientemente sincero consigo mismo como para aceptar que detrás de esta patología se esconde la condición humana en toda su desnudez.

8) Al morir Kurt Schneider se tuvo la sensación que se terminaba una era que ya había dado de sí todo lo que podía y, además, en sus finales fue más bien una era gris porque no provocaba el entusiasmo que otras corrientes producían en los psiquiatras jóvenes. En parte hubo mucho de cierto en esas apreciaciones porque cada nueva edición de su libro, en lugar de aumentar las páginas gracias a nuevos descubrimientos, las disminuía porque buscaba mayor precisión y rigor conceptual. Pero ahora estamos de vuelta. Se necesita volver a estudiar sus conceptos y métodos, pero sobre todo a impregnarnos de su espíritu que incansablemente andaba en la búsqueda de una psicopatología estricta.

Referencias

- 1.- Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) M (ECP). Rev Med Chile 2002; 130: 102-137
- 2.- Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. Washington: American Psychiatric Publishing, 2006
- 3.- Joska JA, Stein DJ. Mood disorders. En: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO (Eds.). The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. 5th Edition. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008. p. 457-503
- 4.- Busch FN, Rudden M, Shapiro T. Psychodynamic treatment of depression. Washington: American Psychiatric Publishing, 2004
- 5.- Maj M, Sartorius N. Depressive Disorders. 2nd Edition. Chichester, UK: Wiley & sons, 2002
- 6.- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd edition. Am J Psychiatry 2010; 167 (October suppl): 1-152
- 7.- Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorders in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disorders 2009; 117: 526-543
- 8.- Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD, Andersson G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2010; 121: 415-423
- 9.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition. Washington: American Psychiatric Press, 1980
- 10.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington: American Psychiatric Press, 1994
- 11.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Press, 2000
- 12.- Wilson M. DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history. Am J Psychiatry 1993; 150: 399-410
- 13.- Spitzer RL, Williams JB. American Psychiatry's Transformation Following the Publication of DSM-III. Am J Psychiatry 1994; 151: 459-460
- 14.- Andreasen NC. DSM and the Death of Phenomenology in America: an example of unintended consequences. Schizophr Bull 2007; 33: 108-112
- 15.- American Psychiatric Association. DSM-V: The future manual. Mood disorders. Disponible en: <http://www.dsm5.org>. Acceso en diciembre de 2010
- 16.- Taylor D, Paton C, Kapur S. Maudsley Prescribing guidelines. 10th edition. London: Informa, 2009
- 17.- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12-new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373: 746-758
- 18.- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, *et al.* Acute and longer-term outcome in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905-1917
- 19.- Thase ME, Frieman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, *et al.* Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2007; 164: 739-752
- 20.- Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, *et al.* Making the best use of available evidence: the case of new generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? Evid Based Ment Health. 2009; 12: 101
- 21.- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep 2007; 9: 449-459
- 22.- Schneider K. Die psychopathischen Persönlichkeiten. 9. Aufl. Wien: Deuticke, 1950
- 23.- Schneider K. Beiträge zur Psychiatrie. 2. verm. Aufl. Wiesbaden: Thieme, 1948
- 24.- Schneider K. Klinische Psychopathologie. Mit einem aktualisierte und erw. Kommentar von Gerd Huber und Gisela Gross. 15. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007
- 25.- Pichot P. DSM-III and its reception: a European View. Am J Psychiatry 1997; 154: 47-54
- 26.- Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. 8 Aufl. Berlin: Springer, 1965
- 27.- Jaspers K. Die phänomenologische Forschungsrichtung in der Psychopathologie. En: Jaspers K. Gesammelte Schriften zur Psychopathologie. Berlin: Springer, 1965

- ger, 1963
- 28.- Figueroa G. La "Psicopatología General" de K Jaspers en la actualidad: Fenomenología, comprensión y los fundamentos del conocimiento psiquiátrico. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2000; 38: 167-86
 - 29.- Husserl E. *Phänomenologische Psychologie. Vorlesungen Sommersemester 1925.* Husserliana IX. Den Haag: Martinus Nijhoff, 1962
 - 30.- Figueroa G. La psicología fenomenológica I. La crisis de la psicología. *Rev Cien Sociales (Chile)* 1985; 26-27: 231-246
 - 31.- Figueroa G. La psicología fenomenológica de Husserl y la psicopatología. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46: 224- 237
 - 32.- Echeverría J. *Filosofía de la ciencia.* Madrid: Akal, 1995
 - 33.- Feighner JP, Robins E, Guze G, Woodruff RA, Winokur G, Muñoz R. Diagnostic Criteria for use in Psychiatric Research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63
 - 34.- Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 983-987
 - 35.- Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psycholog Med* 2009; 1935-1941
 - 36.- Schneider K. Über die Grenzen der Psychologisierung. *Nervenarzt* 1953; 24: 89-90
 - 37.- Ackerknecht EH. *Kurze Geschichte der Psychiatrie.* 3 Aufl. Stuttgart: Enke, 1985
 - 38.- Schneider K. Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 1957; 25: 487-490
 - 39.- Spiegelberg H. *Phenomenology in psychology and psychiatry. A historical introduction.* Evanston: Northwestern University Press, 1972
 - 40.- Bollnow OF. *Das Wesen der Stimmungen.* En: *Schriften. Studienausgabe. Band 1:* Frankfurt: Königshausen & Neumann, 2008
 - 41.- Bollnow OF. *Philosophie der Gefühle.* Frankfurt: Suhrkamp, 2009
 - 42.- Scheler M. *Der Formalismus in der Ethik und die materiale Wertethik.* En: *Gesammelte Werke. Studienausgabe: Band 2.* Bonn: Bouvier, 2008
 - 43.- Schneider K. Zur Differentialdiagnose der Depression-zustände. *Fortschr Neurol Psychiat* 1955; 23: 1-6
 - 44.- Tellenbach H. *Melancholie. Problemgeschichte. Endogenität. Typologie. Pathogenese.* Klinik. Zweite, erweiterte Auflage. Berlin: Springer, 1974
 - 45.- Bräutigam W. *Beobachtungen bei der analytischen Psychotherapie Manisch-Depressiver (Intervalltherapie).* En: Schulte W, Mende W, Hrsg. *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung.* Stuttgart: Thieme, 1969
 - 46.- Joska JA, Stein DJ. *Mood disorders.* En: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, editors. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry.* 5th Edition. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008
 - 47.- Waters FA, Badcock JC. First-rank symptoms in schizophrenia: reexamining mechanisms of self-recognition. *Schizophr Bull* 2010; 36: 510-517.
 - 48.- Saddichha S, Kumar R, Sur S, Sinha BN. First-rank symptoms: concepts and diagnostic utility. *Afr J Psychiatry* 2010; 13: 263-266
 - 49.- Weitbrecht HJ. *Depressive und manische endogene Psychosen.* En: Kisker KP, Meyer JE, Müller M, Strömgen E, Hrsg. *Psychiatrie der Gegenwart. Forschung und Praxis. Band II/1. Klinische Psychiatrie I.* 2. Aufl. Berlin: Springer, 1972
 - 50.- Weitbrecht HJ. *Psychiatrie im Grundriß.* 2. überarb. Aufl. Berlin: Springer, 1968
 - 51.- Schneider K. *Die Untergrunddepression.* *Fortschr Neurol Psychiat* 1949; 17: 429-434
 - 52.- Kretschmer E. *Der sensitive Beziehungswahn.* 3. Aufl. Berlin: Springer, 1950
 - 53.- Freud S. *Einige Charaktertypen aus der psychoanalytischen Arbeit. II. Die am Erfolge scheitern.* *Gesammelte Werke X.* Frankfurt: Fischer, 1915.
 - 54.- Tellenbach H. *Zur Verschränkung von präorbider Persönlichkeit und pathogener Situation.* En: Schulte W, Hrsg. *Situation und Persönlichkeit in Diagnostik und Therapie.* Basel: Karger, 1968
 - 55.- Weitbrecht HJ. *Zyklothymie.* *Fortschr Neurol Psychiat* 1949; 17: 437-478
 - 56.- Lemke R. *Über die vegetative Depression.* *Fortschr Neurol Med Psycholog* 1949; 1: 161-166
 - 57.- Kretschmer E. *Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten.* Berlin: Springer, 1921
 - 58.- Kielholz P, Hole G. *Differentialdiagnostik der endogenen Depressionen, Erschöpfungsdepressionen, Dysthymien und Schizophrenien.* En: Huber G, Hrsg. *Schizophrenie und Zyklothymie. Ergebnisse und Probleme.* Stuttgart: Thieme, 1969
 - 59.- Häfner H. *Die existentielle Depression.* *Arch Psychiat Nervenkr* 1954; 191: 351-364
 - 60.- Schneider K. *Zur Frage der Psychotherapie endogener Psychosen.* *Dtsch Med Wschr* 1954; 41: 873-875
 - 61.- Straus E. *Das Zeiterlebnis in der endogenen Depression und in der psychopathischen Verstimmung.* En: Straus E. *Psychologie der menschlichen Welt.* Berlin: Springer, 1960
 - 62.- Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* Vier Bände. 8 Aufl. Leipzig: JA Barth, 1909-1915
 - 63.- Schneider K. *Die Aufdeckung des Daseins durch die cyclothyme Depression.* *Nervenarzt* 1953; 21: 193-194
 - 64.- Conrad K. *Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns.* Stuttgart: Thieme, 1958
 - 65.- Conrad K. *Gestaltanalyse und Daseinsanalyse. Zugleich Bemerkung zu dem voranstehenden Artikel "Problem der abnormen Krise" von C. Kulenkampff.* En: Straus E, Zutt J, Hrsg. *Die Wahnwelten (Endogene Psychosen).* Frankfurt: Akademische Verlagsgesellschaft, 1963
 - 66.- Jaspers K. *Zur Kritik der Psychoanalyse.* *Nervenarzt* 1951; 21: 465-468

ARTÍCULO ORIGINAL

Rol de la desregulación del cortisol en el trastorno depresivo mayor

Valentina Capponi M.¹, René Baudrand B.² y Fernando Ivanovic-Zuvic R.³

Cortisol alteration in mayor depressive disorder

Mood disorders are highly prevalent. It has been suggested that cortisol dysregulation may play a role in depression pathophysiology. Alterations in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis and cortisol circadian rhythm resembles the alterations of Cushing's syndrome. This functional hypercortisolism may produce consequences in central nervous system, such as cognitive impairment and reduced hippocampal volume. Systemic effects, such as the association of mood disorders with central obesity, hypertension and diabetes could be partly mediated by cortisol.

Key words: Depression, Cortisol, Mood.

Resumen

Los Trastornos del Ánimo (TA) son una patología de alta prevalencia. Dentro de su fisiopatología se ha planteado que el cortisol podría jugar un rol fundamental. Recientemente, se ha descrito una desregulación en el eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal (HHS) y en el ritmo circadiano del cortisol en la depresión que se asemeja a las alteraciones del Síndrome de Cushing. Este hipercortisolismo funcional provocaría consecuencias a nivel del sistema nervioso central, como alteraciones cognitivas y disminución del volumen del hipocampo. Además, se describen efectos sistémicos, como asociación de los TA con obesidad central, hipertensión y diabetes que podrían ser en parte mediadas por cortisol.

Palabras clave: Depresión, Cortisol, Ánimo.

Introducción

Los Trastornos del Ánimo (TA) se manifiestan con grados variables de depresión, euforia o combinaciones de estos síntomas. Se asocian a un significativo deterioro físico y social junto a importantes costos en salud. La prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en Estados Unidos ha sido estimada en 5,4 a 8,9% y en Chile en promedio 11,3% en la población general en la ciudad de Santiago^{1,2}.

Por otra parte, la prevalencia del Trastorno Bipolar Tipo I (TB I) varía entre un 0,4%-1,6% en las distintas poblaciones, sin diferencias por sexo³.

Considerando la etiología multifactorial de los trastornos anímicos, que incluyen aspectos genéticos, hormonales, inmunológicos, ambientales y geográficos, ha cobrado especial importancia el rol de los corticoides en su patogenia. Actualmente existe creciente evidencia que demuestra que el hipercortisolismo provo-

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Abril de 2011

¹ Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

³ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

ca alteraciones en el organismo, en especial para el sistema nervioso central⁴. Esto ha generado nuevas interrogantes relacionadas no sólo con la asociación entre trastornos del ánimo e hipercortisolismo y sus efectos neuroendocrinos, sino también con las consecuencias de los altos niveles de corticoides en trastornos sistémicos, tales como alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular observados en pacientes psiquiátricos^{5,6}.

Como sustento a esta hipótesis, existe la observación clínica que los pacientes con Síndrome de Cushing, ya sea por corticoides exógenos o endógenos, presentan frecuentemente manifestaciones psiquiátricas, dentro de las cuales está la depresión grave y la ansiedad^{7,8,9}.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura existente que ha contribuido a plantear que el exceso de cortisol y la desregulación de su ritmo circadiano posee un rol en la fisiopatología de la depresión, y explorar la asociación entre Trastornos del Ánimo (TA), metabólicos e hipercortisolismo.

Desregulación del eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal (HHS)

El cortisol es uno de los esteroides más importantes en la especie humana; regula el metabolismo lipídico, proteico, glucídico y es importante en el manejo hidroelectrolítico y la presión arterial. Normalmente el ritmo circadiano determina un *peak* de secreción matinal, una disminución hacia medio día y un nadir nocturno.

El aumento del cortisol o glucocorticoides en la sangre, como ocurre en el Síndrome de Cushing endógeno o exógeno, genera un fenotipo caracterizado por obesidad central, diabetes o resistencia insulínica e hipertensión arterial. Se asemeja a las alteraciones descritas en la obesidad y sus trastornos metabólicos asociados -conocido como síndrome metabólico- que característicamente presenta niveles de cortisol plasmáticos normales^{10,11}.

Desde hace varias décadas se ha estado estudiando la relación que existe entre el eje HHS y TA. Se ha descrito en estos últimos una desregulación del eje HHS, lo cual se puede manifestar de diversas maneras, las que no necesariamente deben coexistir:

- a. Autonomía del eje HHS: evaluado a través de la no supresión de cortisol plasmático de 9:00 am a la prueba de dexametasona (Test de Nugent).
- b. Hipercortisolemia de 24 horas: medido a través del aumento del Cortisol urinario de 24 horas y los tetrahidrometabolitos urinarios del cortisol.
- c. Disfunción del ritmo circadiano: medido a través de la alteración de la curva de secreción normal del cortisol a distintas horas del día (matinal, postprandial o nocturno).
- d. Hiperactividad del eje HHS ante el estrés: medido a través de la secreción de cortisol que se produce luego de ser sometido a una situación estresante.

A continuación revisaremos la evidencia disponible en cada una de estas alteraciones descritas.

a. Prueba de supresión con dexametasona

Una de las primeras pruebas endocrinológicas que se utilizó para medir la función del eje HHS en la evaluación de los pacientes psiquiátricos fue la prueba de supresión con dexametasona (PSD) o Test de Nugent, la cual fue diseñada para el diagnóstico del Síndrome de Cushing endógeno ya sea de causa hipofisaria, suprarrenal o ectópica. Esta prueba está dirigida a pesquisar la autonomía de la producción de cortisol en la glándula suprarrenal, más que una desregulación del eje propiamente tal, y consiste en la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas y posteriormente la medición de las concentraciones plasmáticas de cortisol matinal al día siguiente, considerando como punto de corte actualmente 1,8 ug/dl¹². La dexametasona actúa en la hipófisis anterior reduciendo la secreción de la hormona corticotropina (ACTH), resultando en una disminución de la síntesis y liberación de cortisol por la corteza suprarrenal. La incapacidad para inhibir las concentraciones plasmáticas de cortisol después de la administración de dexametasona sugiere una regulación deficiente y autónoma del eje HHS como se observa en la enfermedad de Cushing. Carroll y cols¹³, demostró que un porcentaje de pacientes con depresión presentan dificultad para suprimir la secreción de cortisol post dexametasona, un hallazgo conocido como no supresión con dexametasona (NSD) y lo propuso como un marcador biológico de depresión¹⁴. Poste-

riormente se observó que la condición de NSD no es de alta prevalencia en los pacientes depresivos.

En un análisis exhaustivo de más de 150 pacientes, Arana y cols¹⁵, concluyeron que el estado de NSD fue más común en pacientes con depresión psicótica¹⁶ o estados mixtos¹⁷ y que predice una mayor gravedad del curso de la enfermedad.

Un metaanálisis concluyó que los niveles de secreción basal de cortisol no fueron predictores de la respuesta a tratamiento, que el estado NSD fue asociado con mala respuesta a placebo y que después del tratamiento los pacientes NSD presentaron mayor riesgo de recaída¹⁸.

Por otra parte, en un interesante estudio, Young y cols, reclutaron a familias con al menos un padre diagnosticado con un TDM y familias controles, tomando muestras de cortisol salival matinal y vespertino durante varios días y dos muestras luego de inyectar 5 mg y 25 mg de dexametasona. La mayoría de los niños no tenía diagnóstico psiquiátrico. Los niños con padres con TDM mostraron valores superiores de cortisol basal y de cortisol después de la administración de dexametasona con respecto a los que tenían padres sanos. Este efecto se produjo mayormente en niños cuyos padres estaban deprimidos en la actualidad¹⁹.

Algunas investigaciones sugieren incluso que la NSD sería predictora de suicidio²⁰, mientras que otros resultados son discordantes²¹. Roy y cols, muestra que no se encontraron diferencias significativas en los niveles de cortisol, ya sea de 24 horas o en el test de supresión de dexametasona entre los pacientes depresivos que hicieron un intento de suicidio y aquellos que no. Pero los pacientes que realizaron un intento de suicidio violento mostraron niveles significativamente mayores de cortisol libre urinario y no supresión en el test de supresión de dexametasona²².

Recientemente se ha propuesto la NSD como un factor pronóstico para depresión melancólica o depresión psicótica. Un estudio de Gaudiano y cols, demostró que la depresión mayor psicótica se asocia con mayores tasas de no supresión en la prueba de supresión a la dexametasona (NSD) en comparación con la depresión mayor no psicótica. Sin embargo, pese a que los pacientes con síntomas psicóticos mostraron tasas significativamente mayores de no supresión del test (55% vs

24%, $p = 0,04$), también poseían niveles significativamente más altos de severidad de ansiedad, lo que hace menos específica la asociación y más difícil la interpretación de los resultados²³.

Las mayores críticas que se le han realizado a la PSD se relacionan con su uso como una prueba diagnóstica para la depresión dada su baja especificidad, la discordancia de las dosis de dexametasona y los diferentes puntos de corte de cortisol en los estudios mencionados. De hecho, se ha encontrado una alta prevalencia de NSD en pacientes con trastornos alimentarios y una gran variedad de otros diagnósticos del Eje I que podrían también cursar con hipercortisolismo²⁴.

b. Hipercortisolismo y depresión

Existen múltiples estudios que relacionan el aumento de la secreción de cortisol de 24 horas con la presencia de depresión.

Carroll, en los años setenta, encontró un aumento significativo de excreción de cortisol libre urinario en pacientes deprimidos²⁵. Recientemente se describió una mayor excreción de cortisol libre urinario de 24 horas y sus metabolitos en pacientes deprimidos con respecto a los controles, valores que se normalizaban después del tratamiento con antidepresivos²⁶.

Con respecto a los subtipos de trastornos del ánimo, existen numerosos estudios que asocian el hipercortisolismo urinario de 24 horas con la presencia de síntomas depresivos graves, depresión psicótica y melancólica. Datos adicionales en un metaanálisis realizado por Nelson y cols. también apoyaron la relación entre hipercortisolismo y depresión psicótica²⁷.

Pese a esta información pensamos que el cortisol libre urinario no es el mejor examen de laboratorio para evaluar el cortisol en los TA, ya que es engorrosa su recolección y probablemente tiene mala sensibilidad para la desregulación del ritmo circadiano, dado que es la suma del cortisol producido durante el día pero no diferencia los *peaks* y *nadir* de la secreción. Por otro lado, un hipercortisolismo leve o sutil podría no ser detectado por la metabolización del cortisol por las reductasas hepáticas a sus tetrahidrometabolitos.

c. Alteraciones del ritmo de secreción de cortisol y depresión

Estudios en la enfermedad de Cushing han

mostrado una alteración en el ritmo circadiano del cortisol secundario a la autonomía del tumor causal y se manifiesta por altos niveles de cortisol a las 23:00 pm, hora del nadir fisiológico²⁸.

Un estudio de Keller y cols, que comparó pacientes deprimidos con y sin síntomas psicóticos, encontró un aumento significativo en la secreción de cortisol vespertino en pacientes con síntomas psicóticos, no así en el resto de los deprimidos, que se comportaron en forma comparable a los controles²⁹.

Recientemente, Wedeking y cols, comparó la excreción nocturna de cortisol urinario en cuatro grupos de pacientes: bipolares psicóticos, bipolares no psicóticos, monopolares psicóticos y monopolares no psicóticos; al inicio y al final del tratamiento. Al inicio de tratamiento encontró un aumento más pronunciado en los dos grupos de pacientes con síntomas psicóticos, y después del tratamiento los niveles de cortisol disminuían en forma proporcional a los síntomas, a excepción de los grupos de bipolares y monopolares psicóticos que se mantuvieron con niveles altos de cortisol aun después de estar asintomáticos. Estos autores plantean la hipótesis de que la desregulación del eje HHS en pacientes con alteraciones del ánimo tan graves es una falla constitucional del sujeto, que lo lleva a tener un ánimo inestable y no una consecuencia de la enfermedad del ánimo³⁰.

La teoría de una falla constitucional del eje HHS es apoyada por los resultado del estudio realizado por Vinberg y cols, en el cual estudiaron los niveles de cortisol salival matinal y nocturno en 190 gemelos mono y dicigotos sanos con y sin riesgo hereditario de trastorno afectivo. Encontraron mayores niveles de cortisol nocturno en aquellos gemelos con alto riesgo de trastorno afectivo (incluso al ajustar por edad y sexo), pero no hubo diferencia en los niveles de cortisol matinal que presentaron ambos grupos³¹.

En otro estudio, la historia materna de depresión melancólica se asoció significativamente con cortisol matinal elevado de los niños, planteándolo como un marcador de vulnerabilidad temprana para la depresión, incluso antes de presentar el primer episodio³².

La producción de cortisol en pacientes depresivos ambulatorios impresiona ser más errática que en los controles, no necesariamente

manifestándose en un aumento del cortisol total de 24 horas como en el hipercortisolismo endógeno. Estos nuevos resultados sugieren que la secreción de cortisol errática puede ser un marcador más sensible de desregulación del eje HHS en el TDM³³.

Esta nueva teoría de una desregulación del ritmo circadiano pone en duda la utilidad y sensibilidad de otros tests, como la prueba de supresión de dexametasona y el cortisol libre urinario, no adecuados para este propósito y postula la medición de cortisol salival nocturno como un test de fácil realización y potencialmente interesante como biomarcador fisiopatológico de los TA.

d. Hiperactividad del eje HHS ante el estrés

El TDM a menudo aparece después de la exposición al estrés agudo o crónico. La disfunción de los sistemas de respuesta al estrés, tales como el eje HHS serían un elemento clave de la neurobiología del TDM. Los receptores de glucocorticoides (GR) son los reguladores más importantes del eje HHS, ya que su activación estimula el sistema de retroalimentación negativa que modifica la secreción hormonal. Varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) poseen efectos específicos en la activación del receptor, los parámetros metabólicos y la función del eje HHS en respuesta al estrés. Nuevos estudios han aportado información para proponer un rol de estas variaciones genéticas en la vulnerabilidad al estrés y finalmente para presentar un TDM. La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) actúa en dos genes descritos: CRHR1 y CRHR2, los que se expresan en su gran mayoría en el cerebro e hipófisis. La expresión y respuesta de estos receptores están ligados a la reacción frente al estrés y también la respuesta a tratamiento en cuadros depresivos³⁴.

Young describió que los pacientes con depresión manifiestan una respuesta normal de cortisol al estrés social, a pesar del aumento de cortisol en plasma basal. Sin embargo, la respuesta de la beta-endorfina evaluada en este trabajo fue significativamente menor en los pacientes deprimidos en comparación con controles. Estos datos sustentan la hipótesis de que el cortisol basal elevado puede modular la respuesta de la CRH frente a un factor estresante, pero que existiría una disminución en la sensibilidad suprarrenal a la ACTH, lo que

tiene como resultado una respuesta menos sensible del cortisol al estrés³⁵.

En nuestra opinión, la evaluación de hiperactividad del eje HHS sería la manera más sensible de detectar una desregulación en este, pero aún existen pocos trabajos en esta línea de investigación (Tabla 1).

Alteraciones del Sistema Nervioso Central secundarias al hipercortisolismo

El deterioro cognitivo es un síntoma común del trastorno depresivo mayor y puede ser grave, como en la denominada "Pseudodemencia depresiva"³⁶. La función cognitiva, una vez que han cedido los síntomas depresivos, puede permanecer alterada, incluso después de la

recuperación del cuadro anímico^{37,38}.

Se sabe que los tipos de memoria más sensibles a los efectos de los corticosteroides parecen ser la memoria declarativa³⁹ y la memoria de trabajo⁴⁰, mediada principalmente por el hipocampo y la corteza prefrontal, respectivamente, las que se encuentran alteradas en los pacientes deprimidos.

Por otro lado, hay evidencia que sugiere un papel del cortisol en el deterioro cognitivo de los pacientes deprimidos con síntomas psicóticos, asociada a la no supresión con dexametasona²³ y elevados niveles de cortisol libre urinario²⁷.

Schatzberg informó recientemente déficit específicos en la atención y la memoria declarativa en los pacientes con depresión psicótica en comparación con los controles sanos o

Tabla 1. Desregulación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal (HHS) y Trastornos del Ánimo: Resumen de la evidencia

| Desregulación eje HHS | Medición | Hallazgos | Evidencia |
|--|---|--|---|
| Autonomía del eje HHS | Test de Nugent. No supresión a dexametasona (NSD) | NSD se asocia a depresión grave con síntomas psicóticos, melancólicos y mixtos | Carroll 1968; Greden y Nemeroff 1980; Carroll 1982; Evans 1983; Ribeiro 1983; Schatzberg 1984; Arana 1985; Roy 1992; Krishnan 1997; Coryell 2001; Black 2002; Gaudiano 2009 |
| | | NSD se asocia a depresión con síntomas suicidas | Coryell W. 2001; Black DW. 2002 |
| | | NSD en depresión con suicidio violento v/s otros tipos de intentos | Roy A. 1992 |
| Hipercortisolemia de 24 horas | Cortisol urinario de 24 horas y tetrahidro-metabolitos | Depresiones graves con síntomas psicóticos y melancólicos | Carroll 1976; Nelson 1997; Römer 2009 |
| Disfunción del ritmo circadiano | Alteración de la curva de secreción normal del cortisol | Depresiones psicóticas. | Peeters 2004; Keller 2006 |
| | | Depresiones psicóticas | Wedeking et al. 2007 |
| | | Marcador de vulnerabilidad en hijos de madres depresivas | Dougherty et al. 2009. |
| Hiperactividad del eje HHS ante el estrés. | Secreción de cortisol post estrés. | | Young 2000. |

depresivos no psicóticos, consistente con un déficit funcional en la corteza prefrontal e hipocampo⁴¹. Por otro lado, Belanoff reportó un aumento del cortisol y un déficit en la memoria declarativa en pacientes con depresión psicótica en comparación con un grupo de pacientes deprimidos sin síntomas psicóticos⁴².

Los corticosteroides tienen efectos conocidos sobre la cognición. Lupien examinó niveles de cortisol basal en un grupo de sujetos sanos y encontró que el aumento en los niveles de cortisol en el tiempo predice déficit cognitivo⁴³.

El deterioro cognitivo que se encuentra en el Síndrome de Cushing apoya la hipótesis de que el cortisol se asocia con una disfunción del hipocampo. En 25 pacientes con Síndrome de Cushing se registró un déficit en el rendimiento cognitivo, que mejoró con el tratamiento de la hipercortisolemia⁴³.

También existe evidencia de alteraciones psicopatológicas durante la fase activa de la enfermedad de Cushing (EC) y se plantea que este daño sería permanente. En un estudio de 51 pacientes curados de EC (promedio 11 años) se evaluaron mediante diferentes escalas la apatía, irritabilidad, ansiedad, ánimo y personalidad. Los pacientes, a pesar de que fueron tratados, obtuvieron peores resultados en todas las escalas aplicadas, por lo que se podría concluir que el exceso de glucocorticoides en el sistema nervioso central produciría un daño crónico y aparentemente irreversible⁴⁴. (Tabla 2).

Los estudios en modelos animales sugieren que el estrés y los corticosteroides se asocian tanto con cambios reversibles como irreversibles en el volumen del hipocampo. A

su vez, en los pacientes con enfermedad de Cushing tratados se ha podido evaluar la reducción del volumen del hipocampo a pesar de que el hipercortisolismo ha sido reversible. La mayoría de los estudios muestran disminución de los volúmenes del hipocampo en sujetos con trastorno depresivo mayor en comparación con los sujetos controles^{45,46}. Se ha reportado una reducción en el volumen del hipocampo en comparación con los sujetos controles en un grupo de pacientes con depresión refractaria al tratamiento, pero no en un grupo de pacientes recuperados de un TDM, lo que sugiere un proceso reversible⁴⁷. Dos estudios plantean que la reducción del volumen del hipocampo puede ocurrir tempranamente en el curso de la depresión o incluso preceder al inicio de la enfermedad. Frodl y cols, (2002) observaron una disminución del volumen del hipocampo en los pacientes durante su primer episodio de depresión, lo que muestra que, o bien los volúmenes más pequeños del hipocampo son un factor de riesgo para la depresión, o la atrofia ocurre temprano en el curso de esta⁴⁶. La posibilidad de que la atrofia del hipocampo se produzca después de un período relativamente breve de la depresión podría ser consistente con los hallazgos de los cambios de volumen reversibles en los pacientes con enfermedad de Cushing⁴⁸.

Por lo anteriormente expuesto, tanto los modelos animales como los estudios en humanos en TA y en pacientes con Síndrome de Cushing, permiten postular un rol de los corticosteroides en el déficit del rendimiento cognitivo y de memoria, así como en los cambios en el volumen del hipocampo.

Tabla 2. Alteraciones neurológicas asociadas a la desregulación del cortisol en la depresión: Resumen de la evidencia

| Tipo de alteración del Sistema Nervioso Central | Hallazgos | Evidencia |
|---|--|---|
| Función cognitiva | Mayores alteraciones cognitivas en depresivos con más desregulación del eje HHS* | Lupien S |
| | Memoria declarativa | Isley JE. 1995 |
| | Memoria de trabajo | Pelosi L. 2000 |
| Volumen Hipocampo | Disminución en el volumen del hipocampo en depresivos v/s controles | Bremner et al. 2000; Frodl et al. 2002; Mervaala et al. 2000, Shah et al. 1998; Sheline et al. 1996; Steffens et al. 2000 |

C. Alteraciones metabólicas asociadas a trastornos del ánimo

El tejido adiposo abdominal es sensible a los glucocorticoides. Una característica distintiva del Síndrome de Cushing es el mayor índice cintura-cadera (RCC) característico de la obesidad central. A su vez, en un estudio a través de tomografías computarizadas se reveló que los pacientes con Síndrome de Cushing tienen cinco veces más tejido adiposo intra-abdominal en comparación con los controles sanos. Por otro lado, Thakore y cols, (1997) estudiaron los efectos del hipercortisolismo en las características de distribución de la grasa corporal en mujeres con trastorno depresivo mayor y en un grupo control. Aunque los grupos no diferían en el peso, el índice de masa corporal o la grasa corporal total, la cantidad de grasa intra-abdominal, medida por la tomografía computarizada, fue más de dos veces mayor en los depresivos en comparación con sujetos controles. Los niveles de cortisol basal también fueron significativamente mayores en los pacientes deprimidos y con una relación directa con la cantidad de grasa intraabdominal⁴⁹. A pesar de los claros hallazgos de hipercortisolismo en la depresión, las personas con trastorno depresivo mayor rara vez, o nunca, poseen evidencias físicas de un exceso de cortisol (es decir, características fenotípicas cushingoides). Una posible explicación consiste en que los pacientes deprimidos experimentan una reducción del número de receptores de glucocorticoides⁵⁰, un hallazgo que no está presente en pacientes con Síndrome de Cushing, aunque la disminución de la sensibilidad del receptor ha sido encontrada en las dos

condiciones⁵¹ (Tabla 3).

Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), en el Síndrome de Cushing está presente por lo menos en el 70% de los pacientes. Entendemos esto porque los esteroides suprarrenales realizan funciones fisiológicas en la regulación de la presión arterial, y su exceso prolongado de glucocorticoides aumenta el riesgo de presentar hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

Numerosos estudios en la literatura antigua relacionaban la presión arterial, el estrés y la personalidad o síntomas psiquiátricos con resultados inciertos, debido tal vez a limitaciones metodológicas, a la forma de evaluar la presión arterial y el estado psiquiátrico. Actualmente, esta hipótesis se ha confirmado a través de estudios con mejor metodología. Dos estudios epidemiológicos examinaron la relación entre los síntomas depresivos y el desarrollo posterior de hipertensión. Jonas et al, siguió una cohorte de 2.992 hombres y mujeres sin hipertensión de edad entre 7 y 16 años, encontrando que la ansiedad elevada o la depresión se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, incluso después de ajustar el índice de masa corporal, consumo de alcohol y tabaco junto a otros factores de riesgo⁵². Por otro lado, Davidson y cols, (2000) evaluó a adultos con presión sanguínea normal durante 5 años. Los puntajes elevados en una escala de depresión se constituyeron en un factor de riesgo significativo para la hipertensión durante el seguimiento⁵³.

La diabetes tipo 2 (DM2) es común en pacientes con Síndrome de Cushing y también está descrita una mayor prevalencia de resistencia a la insulina.

Tabla 3. Alteraciones metabólicas que podrían ser secundarias a la desregulación del cortisol en la depresión: Resumen de la evidencia

| Tipo de alteración Metabólica | Hallazgos | Evidencia |
|---|---|------------------------|
| Grasa abdominal y depresión | Dos veces más grasa abdominal en depresivos (Scanner Abdominal) | Thakore et al. (1997) |
| Hipertensión arterial (HTA) y depresión | Síntomas depresivos predisponen a desarrollar HTA en seguimiento a 5 años | Davidson et al. (2000) |
| Diabetes Tipo 2 y depresión | La depresión precede en varios años a la aparición de la diabetes | Gavard et al. (1993) |

La depresión es común en pacientes con diabetes, describiéndose por Gavard una prevalencia tres a cuatro veces mayor que en la población general. El trastorno depresivo mayor frecuentemente precede al desarrollo de DM2, lo que sugiere que la depresión no es una consecuencia de la enfermedad médica y puede ser un factor de riesgo para DM2, lo que podría estar mediado por hipercortisolismo⁵⁴. Lustman et al, (1988) informó que el inicio del TDM precede al diagnóstico de diabetes tipo 2 en una media de 8,7 años⁵⁵. Además, otros dos estudios poblacionales confirman que pacientes con TDM o síntomas de depresión moderados a graves aumentan el riesgo de desarrollo de DM2.

Estos estudios epidemiológicos sugieren que una desregulación metabólica secundaria al cuadro del ánimo sería la causante del aumento de la obesidad central, la HTA y la DM2, siendo el cortisol una hipótesis interesante como parte de su patogenia.

Comentarios

Luego de revisar la literatura, es posible obtener dos conclusiones importantes. En primer lugar, encontramos evidencia suficiente para afirmar que existe una relación entre los trastornos del ánimo y la desregulación del eje HHS, la cual se puede manifestar de diferentes maneras. Estos biomarcadores podrían mostrar diversos estadios de gravedad en la enfermedad depresiva, considerándolos como un continuo que iría desde la presencia únicamente en los cuadros más graves (depresión psicótica o melancólica) hasta marcadores que tendrían sensibilidad incluso en pesquisar pacientes asintomáticos solo con antecedentes familiares de trastornos del ánimo.

Debido a las semejanzas fisiopatológicas entre el hipercortisolismo de la depresión y el Síndrome de Cushing, y la alta prevalencia poblacional de los trastornos del ánimo, nos parece fundamental la creación de nuevas líneas de investigación y trabajos de mejor calidad metodológica, que ayuden en el enfrentamiento de esta patología psiquiátrica tanto en el uso de un test diagnóstico para mejorar la capacidad de clasificación, como para evaluar la gravedad o la respuesta a tratamiento. Otra línea de activa investigación es el bloqueo farmacológico

del cortisol como tratamiento del TDM. Algunos trabajos preliminares han evaluado el tratamiento de los trastornos del ánimo con antagonistas del receptor del cortisol (Mifepristona), con resultados prometedores. Estos inhibidores de la síntesis de corticosteroides pueden ser eficaces, en parte por la reducción de glucocorticoides a través de la disminución de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en las neuronas del núcleo central de la amígdala y otras estructuras fuera del hipotálamo, por lo que nos entregan un posible rol en el tratamiento de los trastornos del ánimo desde una mirada endocrinológica de estos⁵⁶.

En segundo lugar, podemos hacer un paralelo entre el Síndrome de Cushing y el hipercortisolismo de los trastornos del ánimo (también denominado Pseudo-cushing), tomando en cuenta sus consecuencias neuroendocrinas y sistémicas. En ambos cuadros estaríamos frente a la presencia de un hipercortisolismo y/o una desregulación del ritmo circadiano que provoca consecuencias en el sistema nervioso central, tales como alteraciones cognitivas, disminución del volumen del hipocampo y alteraciones anímicas. Por otro lado, se encuentran trabajos centrados en las manifestaciones sistémicas del hipercortisolismo en la depresión, como su asociación con los trastornos metabólicos y la enfermedad cardiovascular, hipertensión, osteoporosis y diabetes.

Referencias

- 1.- Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(2): 115-123
- 2.- Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S. [Chilean study on the prevalence of psychiatric disorders (DSM-III-R/CIDI) (E CPP)]. *Rev Med Chile* 2002; 130(5): 527-536
- 3.- Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4 Suppl): 1-50
- 4.- Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*. 2005; 67 Suppl 1: S26-S28
- 5.- Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13(4): 451-458
- 6.- Ohaeri JU, Akanji AO. Metabolic syndrome in severe mental disorders. *Metab Syndr Relat Disord*; 9(2): 91-98

- 7.- Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs.* 2001; 15(5): 361-373
- 8.- Cohen SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *Br J Psychiatry* 1980 ;136: 120-124
- 9.- Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45(6): 715-720
- 10.- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet.* 1997; 349(9060): 1210-1213
- 11.- Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec; 32(4): 895-914
- 12.- Nieman L, Biller B, Findling J, Newell-Price J, Savage M, Stewart P, *et al.* WITHDRAWN: The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 2009 . [Epub ahead of print]
- 13.- Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Pituitary-adrenal function in depression. *Lancet.* 1968; 22: 1(7556): 1373-1374.
- 14.- Carroll BJ. Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(11 Pt 2): 44-50.
- 15.- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(12): 1193-1204
- 16.- Schatzberg AF, Rothschild AJ, Bond TC, Cole JO. The DST in psychotic depression: diagnostic and pathophysiologic implications. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20(3): 362-364
- 17.- Evans DL, Nemeroff CB. The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140(5): 615-617
- 18.- Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11): 1618-1629
- 19.- Young EA, Vazquez D, Jiang H, Pfeffer CR. Saliva cortisol and response to dexamethasone in children of depressed parents. *Biol Psychiatry.* 2006; 60(8): 831-836
- 20.- Coryell W, Schlesser M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 748-753
- 21.- Black DW, Monahan PO, Winokur G. The relationship between DST results and suicidal behavior. *Ann Clin Psychiatry.* 2002; 14(2): 83-88
- 22.- Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry.* 1992; 32(9): 812-816
- 23.- Gaudiano BA, Epstein-Lubow G, Miller IW. Does the dexamethasone suppression test reliably discriminate between psychotic and nonpsychotic major depression?: an exploratory analysis of potential confounds. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(6): 395-400
- 24.- Krishnan KR, Davidson JR, Rayasam K, Tanas KS, Shope FS, Pelton S. Diagnostic utility of the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1987; 22(5): 618-628
- 25.- Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerman AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976; 6(1): 43-50
- 26.- Romer B, Lewicka S, Kopf D, Lederbogen F, Hamann B, Gilles M, *et al.* Cortisol metabolism in depressed patients and healthy controls. *Neuroendocrinology* 2009; 90(3): 301-306
- 27.- Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1497-1503
- 28.- van Aken MO, Pereira AM, van Thiel SW, van den Berg G, Frolich M, Veldhuis JD, *et al.* Irregular and frequent cortisol secretory episodes with preserved diurnal rhythmicity in primary adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1570-1577
- 29.- Keller J, Flores B, Gómez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, *et al.* Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 2006; 60(3): 275-281
- 30.- Wedekind D, Preiss B, Cohrs S, Ruether E, Huether G, Adler L. Relationship between nocturnal urinary cortisol excretion and symptom severity in subgroups of patients with depressive episodes. *Neuropsychobiology.* 2007; 56(2-3): 119-122
- 31.- Vinberg M, Bennike B, Kyvik KO, Andersen PK, Kessing LV. Salivary cortisol in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161(3): 292-301
- 32.- Dougherty LR, Klein DN, Olin TM, Dyson M, Rose S. Increased waking salivary cortisol and depression risk in preschoolers: the role of maternal history of melancholic depression and early child temperament. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50(12): 1495-1503
- 33.- Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Res* 2004; 126(1): 1-13
- 34.- Claes S. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 216-228
- 35.- Young EA, López JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23(4): 411-418
- 36.- Bulbena A, Berrios GE. Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology* 1993; 26(1): 6-12
- 37.- Marcos T, Salamero M, Gutiérrez F, Catalan R, Gasto C, Lazaro L. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord* 1994; 32(2): 133-137
- 38.- Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Gineestet D, *et al.* Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 79-85
- 39.- Ilesley JE, Moffoot AP, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord* 1995; 35(1-2): 1-9
- 40.- Pelosi L, Slade T, Blumhardt LD, Sharma VK. Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(9): 1531-1543
- 41.- Schatzberg AF, Posener JA, DeBattista C, Kalehzan BM, Rothschild AJ, Shear PK. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry*

- 2000; 157(7): 1095-1100
- 42.- Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1612-1616
- 43.- Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, Meaney MJ, *et al.* Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996; 17(1): 95-105
- 44.- Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HA, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): E129-141
- 45.- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 115-118
- 46.- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, *et al.* Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7): 1112-1118
- 47.- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 527-532
- 48.- Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004; 55(1): 1-9
- 49.- Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41(11): 1140-1142
- 50.- Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y. Reduced Glucocorticoid Receptor alpha Expression in Mood Disorder Patients and First-Degree Relatives. *Biol Psychiatry* 2006;59(8): 689-695
- 51.- Huizenga NA, De Herder WW, Koper JW, de Lange P, v DLAJ, Brinkmann AO, *et al.* Decreased ligand affinity rather than glucocorticoid receptor down-regulation in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(5): 472-476
- 52.- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997; 6(1): 43-49
- 53.- Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1495-1500
- 54.- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1167-1178
- 55.- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988; 11(8): 605-612
- 56.- Kling MA, Coleman VH, Schulkin J. Glucocorticoid inhibition in the treatment of depression: can we think outside the endocrine hypothalamus? *Depress Anxiety*. 2009; 26(7): 641-649

Correspondencia a:

Dra. Valentina Capponi M.
Marcoleta
Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Email: doctoracapponi@gmail.com

ARTÍCULO ORIGINAL

Mejoramiento de la pesquisa de enfermedades afectivas en atención terciaria de salud

Beatriz Banfi D.¹, M. Alejandra Cordero I.², Fernando Ivanovic-Zuvic R.³
y Paul Vohringer C.^{3,4}

Improvement in detection of affective disorders in general hospital

Unipolar and bipolar disorders are pathologies highly prevalent in our population. They have been studied in the last decades due to their impact on public health and because of the need for a prompt diagnosis and treatment. **Objective:** The study's aim was: to show the utility of mood disorders self administered screening tools in several clinical services of two general hospitals. **Method** We applied the screening tools to a total of 100 patients. For depression (PHQ-9) and bipolarity (MDQ) s. The results were analysed through the statistical package SPSS 15.0 program. **Results:** 19% presented a positive screening with PHQ-9 and 8% was positive to the MDQ. It was found that a 75% of patients with MDQ (+) were treated in the surgery service. In our sample appear a relationship between PHQ-9 (+) and a depressive episodes historys. **Conclusions:** The frequency of mood disorders is higher in specialty services consultant medical population than in the general population. The consultants to surgery services got positive categorical MDQ in greater proportion than other evaluated disciplines. A positive PHQ-9 is related to the existence of a history of psychiatric pathology.

Key words: Screening, bipolarity, depression, early detection, general hospital.

Resumen

Introducción: Los trastornos afectivos, uni y bipolares, son patologías altamente prevalentes en nuestra población, siendo objeto de estudio en las últimas décadas, tanto por el impacto que generan en la salud pública, como por la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz. El diagnóstico tardío o erróneo de esta patología empeora el pronóstico y hace más complejo su manejo para los especialistas. **Objetivo:** Evaluar la utilidad, a través de la comparación de la tasa de pesquisa del uso de dos cuestionarios autoaplicados validados en Chile de tamizaje de depresión y bipolaridad, en cuatro servicios de especialidades médicas de dos hospitales con nivel de atención terciaria. **Método:** A un total de 100 pacientes consultantes de los servicios de endocrinología, oftalmología, cirugía y medicina interna se les aplicó dos escalas de autoevaluación de tamizaje de depresión (PHQ-9) y bipolaridad (MDQ) y se analizaron los resultados con el software estadístico para ciencias sociales SPSS 15.0. **Resultados:** 19% presentó un tamizaje positivo con el PHQ-9 y 8% resultó positivo al aplicar el MDQ. Se encontró que un 75% de los pacientes con MDQ (+) provenían del servicio de cirugía y que existe asociación entre PHQ-9 (+) y antecedentes de enfermedad psiquiátrica. **Conclusiones:** La frecuencia de patología

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Marzo de 2011

¹ Clínica Santa María.

² Hospital Militar de Santiago.

³ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁴ Mood Disorder Program. Tufts Medical Center. Tufts University. Boston USA.

afectiva es mayor en la población consultante a servicios de especialidades médicas que en la población general. La población consultante a cirugía obtiene MDQ categorial positivo en mayor proporción que las otras especialidades evaluadas. El PHQ-9 categorial positivo tiene relación con la existencia de antecedentes de patología psiquiátrica.

Palabras clave: *Pesquisa, bipolaridad, depresión, detección temprana, hospital general.*

Introducción

La depresión mayor y el trastorno bipolar plantean un desafío para la salud pública, puesto que se constituyen como una de las prioridades sanitarias más importantes para nuestro país. La depresión, trastorno altamente prevalente en todos los países del mundo, está asociada a un incremento en los costos de la atención en salud, afectando la adherencia a los tratamientos médicos en general¹, aumenta la mortalidad por un mayor riesgo de suicidio² y por complicaciones de enfermedades médicas de base³. La tendencia episódica y recurrente de la depresión provoca que esta enfermedad sea, además de costosa, prevalente y discapacitante.

Según proyecciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud para el año 2020, la depresión llegará a constituir la segunda causa de discapacidad en países desarrollados^{4,5,6}. Se estima además que 2% a 4% de los varones y 4% a 14% de las mujeres sufrirán algún episodio de depresión en el transcurso de sus vidas, valores que han aumentado en los últimos años^{7,8}.

En Chile, los trastornos depresivos alcanzan una prevalencia aproximada de 6% a 10% en la población mayor de 15 años, afectando en mayor medida a las mujeres y a los sujetos con menores ingresos^{9,10}. Diversos estudios llevados a cabo en nuestro país demuestran que aproximadamente un 50% de la población consultante en los consultorios de atención primaria presenta algún trastorno emocional y un 30% algún trastorno depresivo^{11,12}.

La bipolaridad por otro lado, muestra una tasa de prevalencia en alza¹³ que persiste durante toda la vida y consiste en una alteración episódica y recurrente del estado del ánimo. Se caracteriza por presentar, en el caso del Trastorno Bipolar tipo I, uno o más episodios de manía y síntomas depresivos con uno o más episodios de depresión mayor. En el caso del Trastorno Bipolar tipo II, presenta un curso

clínico caracterizado por la aparición de uno o más episodios de depresión mayor y por lo menos un episodio hipomaniaco. Generalmente, la enfermedad bipolar, se presenta con un curso insidioso, con tendencia a la recurrencia y deterioro sostenido, ya sea de tipo social o cognitivo. Estudios longitudinales han demostrado que la pesquisa y manejo precoz de la enfermedad impacta favorablemente la evolución de la misma¹⁴. La prevalencia del trastorno bipolar I oscila entre el 0,8 y 2%. En Chile, la prevalencia de vida del trastorno bipolar fue de 1,9% según el reporte del Estudio Chileno de Prevalencia Psiquiátrica de doce meses de vida.

En la atención terciaria, el primer contacto con el paciente sintomático, se establece muchas veces con un especialista de algún área diferente a la psiquiatría. El médico debería reconocer que algunos trastornos afectivos se pueden enmascarar y presentar como una enfermedad física. Por otra parte, el diagnóstico precoz de un trastorno del ánimo favorecerá el tratamiento y por lo tanto, la evolución de la patología por la que el paciente ha consultado. Sería beneficioso para el pronóstico de estos pacientes, que estos profesionales sospecharan y detectaran los cuadros depresivos y bipolares y de este modo realizaran la correcta y oportuna derivación a psiquiatría.

Una evaluación prospectiva de pacientes que aparecían deprimidos y/o ansiosos en el contexto de la salud general, arrojó que un 25% de estos consultantes poseía una enfermedad del espectro bipolar¹⁵. El manejo efectivo del paciente con un trastorno mayor del ánimo, requiere de un esfuerzo de colaboración entre el profesional especialista y el psiquiatra, para asegurar la sospecha clínica y diagnóstico, evaluación periódica del paciente, realizar un mejor seguimiento, reconocer precozmente signos tempranos de recaída sintomática, detectar la no adherencia al tratamiento y del manejo para quienes presenten efectos adversos no deseados debido al tratamiento farmacológico.

gico de la enfermedad.

La enfermedad usualmente debuta con mayor frecuencia con episodios depresivos. Cuando la manía es detectada, lo más probable es que la enfermedad bipolar no haya sido diagnosticada desde el inicio^{16,17}.

La gran mayoría de los episodios sintomáticos de la enfermedad bipolar, incluyendo el primero, son usualmente depresivos. En algunos se observa que los episodios hipomaniacales previos no han sido diagnosticados. Estudios naturalísticos han encontrado que cerca del 40% de los pacientes con trastorno bipolar, han sido inicialmente mal diagnosticados como portadores de una enfermedad depresiva monopolar¹⁸, y que el diagnóstico de bipolaridad, en promedio, ha demorado en realizarse cerca de 8 años¹⁹. Durante este período de diagnóstico incorrecto y tratamiento no adecuado, puede representar un deterioro afectando la calidad de vida. Los pacientes con diagnósticos de bipolaridad presentan varios episodios depresivos previos (en promedio 3)²⁰, mayor oscilación anímica y aparición de episodios anímicos sintomáticos a menor edad²¹.

Por lo antes expuesto, se hace necesario, plantear la posibilidad de mejorar la pesquisa de estas enfermedades altamente prevalentes y discapacitantes en nuestra población. Para lograr este objetivo, actualmente se dispone de instrumentos de sospecha clínica o tamizaje autoaplicados, es decir que los propios pacientes contestan en la sala de espera antes de ser atendidos o mientras se encuentran hospitalizados, con lo cual se podría mejorar sustancialmente la pesquisa y correcto tratamiento de estas enfermedades y consecuentemente mejorar su calidad de vida.

Método

Se trata de un estudio observacional, transversal, realizado en el marco de las actividades docentes del diplomado en trastornos del ánimo de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, de la Universidad de Chile, y que contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Militar de Santiago y de la Clínica Santa María.

La población estudiada corresponde a pacientes consultantes ambulatorios de las especialidades médicas (endocrinología) y médico quirúrgica (oftalmología), y pacientes hospita-

lizados en servicios de cirugía y medicina interna del Hospital Militar de Santiago y Clínica Santa María.

Obtención de la muestra

Entre los meses de febrero y mayo de 2010, se seleccionaron aleatoriamente 100 pacientes en total, consultantes a diferentes especialidades, dentro de las que se incluyeron pacientes hospitalizados en los servicios de Cirugía General, Medicina Interna y ambulatorios de Endocrinología y Oftalmología. Se consideraron como criterios de inclusión, sujetos entre 18 y 75 años consultantes a los servicios de especialidades médicas en hospitales de nivel de atención terciaria, sin deterioro cognitivo que les impidiera contestar la evaluación y que firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Como criterios de exclusión se consideraron pacientes con deterioro psicorgánico severo y pacientes que presentaban condición médica incompatible con el estudio. No se excluyó a mujeres embarazadas o sujetos participando en otra investigación.

Instrumentos

Los pacientes llenaron una ficha con datos sociodemográficos, MDQ y PHQ-9, sin límite de tiempo.

Datos sociodemográficos: Edad, sexo, estado civil, escolaridad, situación laboral, personas con quien vive, consultas previas a psiquiatría y tratamientos psiquiátricos realizados.

Escala de tamizaje de depresión Patient Health Questionnaire PHQ-9. Esta escala es un módulo de evaluación de depresión, de tipo autoadministrada, elaborada por Kroenke y Spitzer el 2001 para evaluar problemas mentales frecuentes. Consta de nueve ítems que evalúan cada uno de los nueve criterios del DSM IV en una escala que va desde 0 (para nada) hasta 3 (casi todos los días), y que por lo tanto el puntaje va de 0 a 27. Tomando como punto de corte un puntaje mayor o igual a 10, la sensibilidad es del 88% y la especificidad del 88% para el diagnóstico de depresión.

En los pacientes deprimidos, un puntaje de 5,10,15 y 20 representan una depresión leve,

moderada, moderadamente severa y severa respectivamente. Los resultados fueron similares en los consultorios de medicina familiar/general y los gineco-obstétricos. La confiabilidad test-retest fue muy buena (0,84). Fue validada en Chile por Baader y cols, año 2007 en Valdivia²².

El PHQ-9 es útil no sólo para pesquisar depresión, sino que es confiable y válido también para la evaluación de su severidad²³.

Escala de tamizaje de Bipolaridad. Mood Disorder Questionnaire (MDQ): se trata del instrumento de tamizaje de cuadros clínicos del espectro bipolar más utilizado en investigación, con múltiples adaptaciones en varios idiomas, y recientemente validado en Chile. Esta herramienta no logra discriminar el subtipo del cuadro bipolar, sólo permite sospecharlo. Su autor, R. Hirschfeld, obtuvo en una unidad de trastornos afectivos psiquiátricos una sensibilidad de 0,76 y una especificidad de 0,90^{24,25,26}. Al repetir el estudio en la población consultante en atención primaria obtuvo sensibilidades menores cercanas a 0,3 pero una especificidad de 0,9. Consiste en un cuestionario sencillo, de autoreporte, de una hoja, que se contesta con lápiz. Posee cinco preguntas, la primera consta de 13 ítems, en los cuales se pregunta de manera dicotómica por la presencia de síntomas de hipomanía del DSM IV, la segunda pregunta evalúa si estos síntomas aparecieron juntos en un mismo periodo de tiempo y la tercera, examina el impacto psicosocial que produjeron estos síntomas, en una escala de tipo Likert, que parte de "problemas ausentes" y termina en "problemas serios". La cuarta interrogante, pesquia antecedentes genético-familiares de trastornos depresivos y bipolares. La quinta, busca en la historia si el paciente ha recibido el diagnóstico de trastorno anímico o bipolar. Cabe mencionar que estas 2 últimas preguntas no eran parte del instrumento original, las incluyó la Agencia reguladora de Fármacos de EE.UU (FDA), por la eventualidad de que pacientes con antecedentes familiares de bipolaridad fueran tratados con AD, con el riesgo de ciclaje que implicaba.

El tamizaje o sospecha de bipolaridad es positivo si el paciente contesta 7 ó más ítems positivos en la pregunta 1, si contesta que estas molestias ocurrieron en un mismo período de tiempo en la pregunta 2 y si estos síntomas causaron problemas psicosociales

"moderados" o "severos" en el ítem 3.

En Chile, este instrumento se validó en el año 2008 en una muestra de 202 pacientes, consultantes a un policlínico de trastornos del ánimo, presentando cifras de sensibilidad de 0,63 y especificidad de 0,83.

La versión utilizada en español chileno corresponde a una traducción realizada desde el inglés por los autores y fue autorizada por el Dr. Robert Hirschfeld quién desarrolló el instrumento original. Se realizó una traducción reversa que tuvo una variación menor al 10%²⁷.

Análisis Estadístico. Se utilizó medias con desviación estándar para describir las variables continuas y porcentajes para las variables categoriales en un primer análisis estadístico descriptivo. Luego se realizaron estudios univariantes entre las variables, utilizando t test para variables continuas y chi cuadrado para analizar proporciones. El nivel de significación se fijó en 0,05%. Se utilizó el software estadístico para ciencias sociales SPSS 15.0 para los análisis.

Resultados

La muestra estuvo constituida por cien pacientes consultantes de cuatro servicios de especialidades de dos hospitales generales de atención terciaria, que contestaron el cuestionario de MDQ y PHQ-9. De ellos 65 fueron mujeres y 35 hombres. La edad promedio de la muestra fue de 46,58 años. Un 60% estaban casados o con convivencia estable, 29% eran solteros, viudos 8% y divorciados/separados 3%. Un 31% poseía educación universitaria completa, un 22% técnica completa, 16% universitaria incompleta, 15% enseñanza media completa, un 8% media incompleta y un 3% básica completa. Un 48% tenía trabajo remunerado, 15% jubilado y 10% trabajo ocasional.

Del total de la muestra, el 23% de los pacientes refiere haber presentado alguna vez una enfermedad psiquiátrica, 16% Depresión, 2% Trastorno de Pánico, 2% Bulimia, 1% Trastorno Bipolar, 1% Trastorno Adaptativo y 1% Depresión Post-parto. Sólo el 7% de los pacientes reporta estar en tratamiento con médico psiquiatra.

Del total de pacientes, 19% presentaron un tamizaje positivo con el PHQ-9 y con la aplicación del MDQ, 8% pacientes presentaron

Género

| Válidos | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Mujer | 65 | 65,0 | 65,0 | 65,0 |
| Hombre | 35 | 35,0 | 35,0 | 35,0 |
| Total | 100 | 100,0 | 100,0 | |

Estadísticos descriptivos

| | n | Mínimo | Máximo | Media | Desv. tip. |
|------------------------|-----|--------|--------|-------|------------|
| Edad | 100 | 18 | 75 | 46,58 | 16.563 |
| Número de hijos | 100 | 0 | 6 | 1,67 | 1.422 |
| Phq 9 continuo | 100 | 0 | 25 | 6,61 | 6.080 |
| MDQ continuo | 100 | 0 | 11 | 2,49 | 2.922 |
| N válido (según lista) | 100 | 0 | | | |

Estado civil

| Válidos | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Viudo | 8 | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
| Casado | 55 | 55,0 | 55,0 | 63,0 |
| Soltero | 29 | 29,0 | 29,0 | 92,0 |
| Divorciado/separado | 3 | 3,0 | 3,0 | 95,0 |
| Convive | 5 | 5,0 | 5,0 | 100,0 |
| Total | 100 | 100,0 | 100,0 | |

un tamizaje positivo.

Los pacientes con tamizaje positivo en el PHQ-9 tienen la siguiente distribución según la especialidad médica donde son consultantes: cirugía 4%, oftalmología 5%, Medicina 4%, y Endocrinología 6%.

En relación a los pacientes con tamizaje positivo en el MDQ, éstos tienen la siguiente distribución según la especialidad médica donde son consultantes: cirugía 6%, medicina 1%, endocrinología 1% y oftalmología 0%.

En cuanto a severidad de la depresión, las mujeres también obtienen puntuación más alta.

Del 23% de los pacientes que referían haber presentado alguna vez una enfermedad psiquiátrica, el 48% (once pacientes) obtuvieron PHQ-9 categorial positivo. Del 7% de los pacientes que reportan estar en tratamiento con médico psiquiatra, el 43% (tres pacientes)

resultaron con PHQ-9 categorial positivo.

Del 23% de los pacientes que referían haber presentado alguna vez una enfermedad psiquiátrica, el 21,7 % (5 pacientes) obtuvieron MDQ categorial positivo. Del 7% de los pacientes que reportan estar en tratamiento con médico psiquiatra, el 28,6% (dos pacientes) resultaron con MDQ categorial positivo.

Al correlacionar los resultados de los dos cuestionarios realizados con los antecedentes de enfermedad psiquiátrica y el estar actualmente en tratamiento por la especialidad se obtiene que de los pacientes con antecedentes psiquiátricos, tres resultaron positivos para ambas escalas. De los pacientes que se encontraban en tratamiento psiquiátrico, dos resultaron positivos para ambas escalas.

Cuando se evaluó la severidad de la sintomatología depresiva en los pacientes que

resultaron positivos para el PHQ-9 categorial, se encontró que seis presentaban intensidad severa, siete moderadamente severa, cuatro depresión moderada y dos leve.

De los pacientes que resultaron negativos para PHQ-9 categorial, ninguno resultó con sintomatología severa, sólo uno con moderadamente severa, doce con moderada, veinte y un con leve y cuarenta y siete no tiene síntomas.

Se decidió realizar un análisis univariante con las variables que habían sugerido alguna posible asociación:

Género: En esta muestra, ser mujer se relaciono en forma estadísticamente significativa con el PHQ9 categorial (χ^2 test $\chi^2 = 9, 11$ $p < 0,001$), o sea las mujeres en la muestra tuvieron un PHQ (depresión) estadísticamente mas alto que los hombres, algo que no sucede en relación al MDQ categorial y el genero (χ^2 test $\chi^2 = 1, 4$ $p = 0,4$).

Tratamiento Psiquiátrico: En esta muestra, se relaciono de manera estadísticamente significativa con el PHQ9 continuo (T test = 9,2 $p < 0,001$ (IC 95% -6,7, -9,2)), esta relación se pierde al realizar el análisis con el PHQ9 categorial, lo que podría ser debido a que al categorizar el resultado del PHQ9 (chi square test $p = 0,124$) se pierde información que aparecería al ocupar esta variable de manera continua. Entonces se podría decir que la escala de depresión se torna lo suficientemente sensible para poder detectar a los pacientes que están con tratamiento psiquiátrico de base al ocuparse en modalidad dimensional no en forma categorica.

Antecedente Psiquiátrico: En la muestra, se relaciona de manera estadísticamente significativa con el resultado categorial del PHQ9 (chi square test = 16 $p < 0,001$), y el MDQ categorial (chi square test = 7 $p < 0,01$) y también con ambos resultados de manera continua PHQ9 (t test = 9,17 $p < 0,0001$), MDQ (t test = 4,5 $p < 0,001$). Esto nos sugiere que el hecho de tener antecedentes de patología psiquiátrica podría ser considerado un factor predictor o predisponente de un nuevo episodio sintomático. Cabe destacar que la fuerza de la relación de esta variable con el resultado de ambos test es significativa, ya que tratadas de manera categorial (menos sensibles) y de manera continua (más sensible) se obtiene significación estadística.

Conclusiones

El estudio compara las tasas de pesquisa de posibles trastornos afectivos, obtenidas con dos instrumentos de tamizaje entre los pacientes consultantes a cuatro servicios médicos de un hospital de nivel terciario y a su vez compara los resultados con los que se describen en la población general.

Se comprueba en este estudio que la mayor prevalencia de patología depresiva sigue siendo en mujeres, que no hay diferencias de género en bipolaridad y que la patología unipolar es de mayor frecuencia que la bipolar.

La frecuencia con la que se sospechó bipolaridad en la población consultante a centros hospitalarios terciarios (8%) sería mucho más alta que en la población general chilena (1,9%). A esto hay que sumar que la sensibilidad del MDQ es de 0,66. Los pacientes con PHQ-9 positivo fueron un 19%, lo que es mayor que la prevalencia de vida en Chile que fluctúa entre el 7.5 al 10%.

A pesar del alto porcentaje de MDQ positivo encontrado en pacientes con patología quirúrgica, no es posible concluir de manera categórica su nivel de significación estadística, ya que se trata de una muestra pequeña. Solo es posible sugerir que el grupo de pacientes con patología quirúrgica presenta significativamente mayor proporción de MDQ positivo por razones que son desconocidas.

No se encontró en los pacientes consultantes a endocrinología, mayor porcentaje de enfermedad afectiva como se supuso previamente. La positividad del puntaje del MDQ, aumenta en los pacientes de endocrinología si no se considera la pregunta N°3 que tiene relación con las dificultades ocasionadas por los síntomas, situación que se ha visto en otras investigaciones. Esto podría ser explicado por la existencia de pacientes bipolares más graves (tipo I) en endocrinología, ya que se ha demostrado que el MDQ tiene mayor sensibilidad para bipolares II y además que los bipolares I tendrían menos percepción de las dificultades derivadas de su exaltación anímica.

La asociación estadísticamente significativa entre antecedentes psiquiátricos y PHQ-9 sugiere que se debería otorgar un mayor énfasis en la pesquisa de cuadros depresivos en las personas con antecedentes psiquiátricos, ya que éstas tendrían mayor probabilidad de

experimentar un síndrome depresivo mayor.

La severidad de la sintomatología depresiva del PHQ-9 se relaciona positivamente con un PHQ-9 categorial positivo.

El 21% de los pacientes con PQH-9 categorial positivo tuvo MDQ categorial positivo, lo que está en concordancia con la literatura sobre sujetos depresivos que serian en realidad bipolares.

Es necesario el diagnóstico precoz ya que para ambas pruebas el 27% de los pacientes puntuó como positivo y sólo cinco estaban en tratamiento. Finalmente, en esta muestra se sugiere, por la fuerza de la asociación estadística, que podría existir algún tipo de asociación entre ser mujer, tener antecedentes de patología psiquiátrica y tratamiento psiquiátrico, todos estos aspectos podrían sugerir alguna relación con el resultado de tener mas sintomatología depresiva (PHQ 9 más altos), por lo tanto, se hace necesario, en el futuro evaluar la plausibilidad de esta hipótesis, con otro diseño de investigación.

Dado que no conocemos estudios similares, nos parece que se hace necesario ampliar la muestra de estudio, (por lo menos tres veces, 300 pacientes) para poder realizar un análisis multivariante del tipo regresión lineal y/o logística para poder plantear la presencia de factores predictores de patología anímica en población internada en hospitales generales además de depurar a la población consultante para clarificar ciertas interrogantes como diferenciar tipos de intervención quirúrgica como la cirugía bariátrica y la cirugía plástica, donde la aplicación del cuestionario en la evaluación preoperatoria podría ser de gran utilidad; aumentar la muestra de pacientes endocrinológicos que permitiría evaluar si en realidad integrarían esta población de pacientes bipolares mas graves y si la población consultante a un hospital terciario posee una mayor prevalencia de trastornos del ánimo que la población general.

Referencias

- 1.- Ciechanowsky PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and Diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3278-3285
- 2.- Conwell Y, Duberstein PR, Coz C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED. Relationships of age and axis I diagnosis of victims of completed suicide: A psychological autopsy study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1001-1008
- 3.- Penninx B, Geerlings S, Deeg D, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and Major Depression and the Risk of Death in Older Persons. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 889-895
- 4.- Dobscha S, Corson K, Hickam D, Perrin NA, Kraemer DF, Gerrity MS. Depression decision support in primary care. *Ann Intern Med*, 2006; 145: 477-487
- 5.- Murray C, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1900 - 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 498-504
- 6.- WHO. THE WORLD HEALTH REPORT. Mental Health: New Understanding, New Hope. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2001
- 7.- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, *et al.* The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12(1): 3-21
- 8.- National Institute of Mental Health. Breaking Ground, Breaking Through: The Strategic plan for Mood Disorders Research. National Institute of Mental Health. 2003
- 9.- Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Glyn L. Common mental disorders in Santiago, Chile. *Br J Psychiatry*, 2001; 178:2 28-233. Comunidad Europea C11-CT94-0134.FONDECYT 1931022
- 10.- Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, y Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSMIII- R/CIDI) (ECP). *Rev Med Chile* 2002; 130: 527-536
- 11.- Araya R. Common mental disorders and detection by primary care physicians. PhD thesis, University of London, 2000
- 12.- Florenzano R, Acuña J, Fullerton C. Estudio comparativo de frecuencia y características de los trastornos emocionales en pacientes que consultan en el nivel primario de atención en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1998; 126: 397-405
- 13.- Ayuso JL, Capítulo 16 Trastorno Bipolar en el Anciano, en: Heerlein A. (Ed.). *Psiquiatría Clínica*. Santiago de Chile: Ed. Sonepsyn, 2000
- 14.- Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, *et al.* Mental disorder and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1734-1740
- 15.- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31: 281-294
- 16.- Akiskal HS, Bourgeois M, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; suppl 1: S5-S30
- 17.- Regier DA, Narrow WE, Rae Ds, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The factio US mental and addictive disorders service system: epidemiologic catchment área prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 85-94

- 18.- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, *et al.* The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar 1 disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-537
- 19.- Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2 suppl 1):4S-14S
- 20.- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 102-108
- 21.- Swann AC, Geller B, Post RM, Altshuler L, Chang KD, Delbello MP, *et al.* Practical clues to early recognition of Bipolar Disorder: A Primary Care Approach. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 15-21
22. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. Thw PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine* 2001; 16(9): 606-613
- 23.- Baader T, Molina JL, Mundt C. Validation and utility of the PHQ-9 in diagnosing of depression in primary care patients of Valdivia, Chile. (Comunicación personal)
- 24.- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16(9): 606-613
- 25.- Hirschfeld R, Williams J, Spitzer R. Development and validation of screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1873-1875
- 26.- Rouget WB, Gervasoni N, Dubuis V, Gex-Fabry M, Bondolfi G, Aubry JM. Screening for bipolar disorders using a French Version of Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *J Affect Disord* 2005; 88: 103-108
- 27.- Issonetsa E, Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Leppamaki S, Pippingskold M, *et al.* The Mood Disorder Questionnaire improves recognition of bipolar disorder in psychiatric care. *BMC Psychiatry* 2003; 3:8. Epub
- 28.- Vöhringer P, Medina S, Alvear K, Espinosa C, Riu-mallo P, Alexandrovich K, *et al.* Estudio chileno de validación de la escala Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Rev GPU* 2008; 4; 3: 339-344.

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

Enrique Jadresic M.¹, Marta B. Rondón² y Silvia Gaviria A.³

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

Caso clínico

Paciente L.G., 38 años, académica universitaria, casada, 1 hija adolescente.

Motivo de consulta: Es llevada a consultar por primera vez a los 18 años, por presentar labilidad emocional e importantes cambios de conducta en el período premenstrual. Refiere presentar esta particular sintomatología desde su menarquía, la que se va agravando y tornándose más severa con el paso del tiempo especialmente durante los meses de invierno, cuando aparece hipersomnía, fatigabilidad, irritabilidad, y antojos especialmente por chocolates. Esto ocurre sólo en la fase lútea tardía, sintomatología que desaparece uno o dos días luego del inicio de su ciclo menstrual.

En control con el mismo tratante desde hace 20 años. Una de las razones que la lleva a consultar inicialmente es su compromiso respecto a su capacidad de estudiar y de rendir en exámenes de matemáticas. Al relacionarlo con su sintomatología premenstrual no presentaba calificaciones distintas al rendir certámenes durante este período, pero experimenta vivencias como la de “dar exámenes a 5.000 metros de altura”. Solicitó facilidades para cambiar fechas de exámenes que coincidían con

su período premenstrual, con lo que se sintió aliviada, mejorando rendimiento académico.

En la anamnesis destaca ausencia de antecedentes de patología anímica, refiere consumo de alcohol ocasional y moderado, tabaquismo, sin uso de drogas ilícitas. La historia previa es compatible con fobia social moderada.

Su madre la describe como una “*transformer*” los días previos a la menstruación, con cambios de conducta que hacían difícil la relación. Destaca además conductas alimentarias restrictivas durante la fase folicular y purgativa en fase lútea, las que relativiza al ser interrogada por el médico. Años después, las reconoce abiertamente, existiendo probablemente una alteración en la percepción de su corporalidad.

Se realiza prueba de Rorschach en fase lútea tardía y seis meses después en fase folicular, con resultados distintos. En fase lútea impresionaba como “*borderline* alta”, con alta impulsividad y en fase folicular, un protocolo normal. Estudios de EEG con privación de sueño no arrojan diferencias significativas. Se postula en ese momento la existencia de un Trastorno Disfórico Premenstrual junto a una Fobia Social Moderada. Se inicia tratamiento con fluoxetina 20 mg al desayuno, vitamina B6

Recibido: Abril de 2011. Aceptado: Mayo de 2011

¹ Profesor Asociado, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

² Profesor Auxiliar, Departamento de Psiquiatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Vice- President, International Association for Women's Mental Health.

³ Profesor Asistente, Jefe Departamento de Psiquiatría, Universidad CES. Medellín, Colombia.

50 mg y espironolactona 50 mgs durante los días premenstruales, por edema y aumento de peso objetivo. Responde bien al tratamiento y persiste asintomática/oligosintomática durante seis años, manteniendo controles ocasionales. Finaliza su carrera con honores, inicia un Magister, contrae matrimonio y su ginecólogo le indica anticonceptivos orales (ACO) y suspensión de la fluoxetina por franca disfunción sexual.

Dos meses después de su matrimonio -y de la suspensión de la fluoxetina e inicio de ACO- efectúa un severo intento suicida con raticidas, el que requiere hospitalización en UCI. Refiere haber perdido bruscamente el sentido de la vida, se siente desesperanzada, irritable, desganada, lenta mentalmente aunque con profundo desasosiego, con la percepción de haber sido humillada -frente a cosas nimias- y que al momento de la entrevista evaluaba como "tonteras más". El intento ocurre a fines de mayo, durante una fase premenstrual.

Se reinicia tratamiento con fluoxetina y, junto con su obstetra de decide suspender los ACO, alcanzando una rápida compensación anímica y evolución satisfactoria. Se mantiene el diagnóstico que, se califica como Trastorno Depresivo Pre Menstrual (TDPM) severo y se interpreta lo ocurrido como descompensación por abandono de tratamiento. Pocos meses después se embaraza, se disminuye la dosis de fluoxetina durante el primer trimestre a 10 mg y luego se restituye a 20 mg durante el resto del embarazo, incorporándose psicoterapia con psicóloga. Presenta importantes síntomas de angustia en el primer trimestre y los dos últimos meses del embarazo, dando a luz un recién nacido de pretérmino. Luego de un mes, a comienzos de julio, presenta bruscamente un trastorno severo del sueño, irritabilidad y labilidad emocional, fatigabilidad matinal, anhedonia, inapetencia y distancia con su hija, refiriendo "no tolerar su llanto y no sentirse capaz de mantener tener el cuidado de la menor". No presenta ideación suicida ni infanticida, más bien está angustiada y vive estas ideas en forma egodistónica e intrusivas aunque agobiantes en relación a dañar a la menor.

Se cambia esquema a Clomipramina e.v. y Clonazepam oral, no requiere hospitalización aunque sí supervisión y cuidados de enfermería en su hogar, alcanzando respuesta sintomática dentro de dos semanas pero sin

alcanzar remisión hasta dos meses después. Pese a la mejoría subjetiva referida por la paciente y familiares, la inestabilidad persistente de funciones mentales tales como ánimo, pensamiento y energía junto con la ausencia de eutimia nos lleva a plantear la existencia de una fase mixta o ciclación ultra-rápida (CuR) en un Trastorno Bipolar tipo II -Nota: Cómo el DSM no acepta fases mixtas en BP tipo II, preferimos calificarla como CuR en TB tipo II.

Ya en primavera, agregamos al tratamiento existente, carbonato de litio hasta alcanzar litemias de 0,7 - 0,8 mEq/l, con función tiroidea normal. Al cabo de un mes, se observa una mejoría importante del ánimo, persistiendo el compromiso de las otras funciones mentales referidas. Se agrega entonces estrategias biológicas no farmacológicas, las que a pesar de no poseer una clara evidencia empírica posee efectos favorables como la Oscuridad Total Nocturna (OTN), debiendo permanecer la paciente en habitación con "cero lux" desde las 21 hasta las 08 AM, obteniendo una objetiva y subjetiva con mejoría en parámetros biológicos. Se suspende progresiva y lentamente la clomipramina y el clonazepam, manteniendo solamente el carbonato de litio, psicoterapia, ejercicio matinal, dieta carente de alcohol y xantinas y OTN por 8 horas. La paciente evoluciona muy bien, completa las cartas de ánimo que evidencian su estabilidad, atiende sin problemas a su hija, alcanza remisión funcional y se reinserta a sus labores habituales.

Siete meses después del parto inicia viaje de vacaciones a una cómoda casa al borde de un lago en la zona central del país. La única variable que se modifica es la brusca suspensión de la OTN, lo que gatilla una moderada aunque brusca recaída, con insomnio, irritabilidad, inestabilidad anímica, labilidad emocional, hiperestesia a ruidos, inapetencia diurna e importante *craving* nocturno. Esposo se comunica con médico tratante, quién indica reponer OTN, lo que opera positivamente al cabo de una semana y la paciente no precisa otras intervenciones.

Se mantiene el esquema, sin cambios hasta un año luego del nacimiento de su hijo. Se agrega clonazepam en la noche e ir disminuyendo la rigurosidad de la Oscuridad Nocturna, estrategia que se retira completamente 3 ó 4 meses después, sin provocar recaída sintomática.

Desde entonces, se mantiene con el mismo tratamiento, sin presentar fases anímicas aunque con persistente inestabilidad premenstrual hasta ahora, pese a recibir distintos ensayos terapéuticos. Desde algunos años se modifica el ACO clásico -tolera mal los DIU- a otro que combina 0,02 mg de Etinilestradiol y 3 mg de Drospirenona (Yaz®) mejora sensiblemente su sintomatología premenstrual.

Su hija, ya adolescente, presentó trastornos conductuales desde su infancia, rendimiento académico pobre, conductas transgresoras desde el inicio de la adolescencia. Hasta ahora, ausencia absoluta de sintomatología premenstrual ni clínica que apunte, por el momento a la presencia de un trastorno del ánimo. Debido a su pobre rendimiento académico, se le realiza una evaluación psicopedagógica e intelectual donde se descarta un trastorno por déficit atencional y se reporta un CI de 87. Ambos padres son profesionales del área de la Ingeniería con posgrados en sus respectivas áreas, con alto nivel intelectual y estimularon a la niña desde el período preescolar tanto en su hogar como en la educación formal.

1. ¿Qué impresión diagnóstica plantea frente al caso? ¿Qué opina de hablar, en este caso de estado mixto o de ciclación rápida?
2. ¿Qué opinión tiene Ud. sobre el vínculo entre trastorno disfórico premenstrual y la enfermedad bipolar y entre trastornos por ansiedad y trastorno bipolar?
3. ¿Qué medidas terapéuticas le parecen apropiadas frente a esta paciente?
4. ¿Cuál es su opinión frente a la terapia de Oscuridad Total Nocturna u otras medidas no farmacológicas que se pudieran aplicar a esta paciente?
5. Comentario general en relación al caso clínico.

Análisis de los especialistas:

1.- ¿Qué impresión diagnóstica plantea frente al caso? ¿Qué opina de hablar, en este caso de estado mixto o de ciclación rápida?

Dr. Jadresic:

En el análisis de un caso como éste, la perspectiva diacrónica es insoslayable. Nos parece correcto que uno de los diagnósticos iniciales haya sido el de Trastorno Disfórico

Premenstrual (TDPM), toda vez que la edad de comienzo de los síntomas, su fenomenología y variación temporal de los mismos son indicios claros del diagnóstico. El hecho de que primero la paciente lograra mantener su rendimiento académico en el período premenstrual a expensas de un mucho mayor esfuerzo y, luego, de que su desempeño mejorara cuando se le eximió de la exigencia de rendir exámenes en esa etapa de su ciclo, avalan el diagnóstico y excluyen la opción de que tratara de un simple "síndrome premenstrual". La acentuación de su sintomatología durante los meses de invierno no debe sorprender ya que el 70% de las pacientes con TDPM exhibe un patrón estacional, habitualmente con acentuación de los síntomas en invierno.

No se dan argumentos que apoyen la presencia de una Fobia Social (Trastorno de Ansiedad Social), entidad mórbida cuyo diagnóstico en una paciente de 18 años, por tratarse de una paciente que recién se está exponiendo a un escrutinio social mayor en varios ámbitos, demanda cierta finura clínica.

Llaman la atención la rapidez con que la paciente desarrolla el que es, al parecer, su primer claro Episodio Depresivo Mayor (EDM) y el grave intento de suicidio posterior, luego de suspendida la fluoxetina. Coincidimos en cuanto a que el principal factor precipitante del severo episodio de deterioro anímico parece haber sido la discontinuación del fármaco. Con todo, se debe considerar la potencial contribución del uso de contraceptivos orales, ya que su empleo se asocia a depresión en algunas mujeres, y del estrés propio de contraer matrimonio, un evento vital de la mayor importancia en la vida de cualquier persona, al desencadenamiento del cuadro.

Pensamos que la paciente sufrió un Episodio Depresivo Mayor posparto, lo cual no es sorprendente a la luz de sus antecedentes psiquiátricos, los cuales la revelaban como una paciente de alto riesgo por ser primípara, por sufrir de una TDPM severo y por haber presentado un grave EDM dos meses después de su matrimonio.

Sostener, debido a que en el posparto presentó *"inestabilidad persistente de funciones mentales tales como ánimo, pensamiento y energía junto con la ausencia de eutimia nos lleva a plantear la existencia de una fase mixta o ciclación ultra-rápida en un Trastorno Bipo-*

lar tipo II”, nos parece razonable pero un tanto apresurado. Más bien, se trata de una alternativa que estimamos se debe considerar en el diagnóstico diferencial. En primer lugar, la descripción clínica del caso es superficial ya que no va más allá de lo genérico (“inestabilidad anímica, del pensamiento y energía”), sin caracterizar en profundidad los síntomas. ¿Cuanta sintomatología *específica* de exaltación afectiva había en lo que parece haber sido un cuadro posparto predominantemente depresivo? Como han señalado algunos autores, cuando la sintomatología de polaridad opuesta es tenue o se restringe a nada más que uno o dos síntomas, la calificación de mixto es ciertamente complicada. Además, como se sabe, la ciclación ultrarrápida supone ciclaje cada pocos días, con cuatro o más episodios por mes. ¿Cuántos episodios tuvo la paciente? Por otra parte, la denominación “persistente” es insuficiente si no se cuantifica el período aludido. En seguida, fuera del episodio posparto, no hay otros elementos que hagan pensar que la paciente haya podido tener alguna vez en su vida sintomatología anímica mixta o episodios de hipomanía. A su vez, como hallazgo anamnéstico, destaca la ausencia de trastornos del ánimo en la familia (en rigor, se debe reconocer que tampoco hay antecedentes familiares de patología psíquica premenstrual).

Por último, sin descartar la posibilidad de una bipolaridad, dos aspectos que hacen menos probable esa hipótesis diagnóstica son el hecho de que la paciente por muchos años recibió antidepresivos sin experimentar viraje anímico farmacológico y su positiva respuesta a la adición de carbonato de litio, algo infrecuente en los estados mixtos. Como es sabido, tanto los cicladores rápidos como los pacientes con estados mixtos tienen mala respuesta al litio.

En suma, como diagnósticos más probables, pensamos que coexisten en el eje I un Trastorno Depresivo Recurrente, uno de cuyos episodios fue posparto, y un TDPM. Nos queda la duda de si la paciente presenta una Fobia Social (no se dice si los síntomas fóbicos retornaron al suspender la fluoxetina) o si se trató de síntomas de ansiedad social asociados a la juventud y a la transición hacia la adultez.

Respecto de las conductas alimentarias restrictivas y purgativas (en las fases folicular y lútea, respectivamente), lo más probable es que se enmarquen dentro del TDPM. Asimismo, los

resultados diferentes en el Rorschach en dos etapas distintas del ciclo menstrual se pueden explicar por la patología del premenstruo de la paciente.

En relación a los trastornos conductuales, pobre rendimiento académico y reporte de que la hija de la paciente presentaría un CI de 87, en ausencia de evidencia que apunte a una patología anímica premenstrual o no asociada al ciclo menstrual, o trauma obstétrico perinatal, es oportuno precisar que en la actualidad se dispone de más de una veintena de estudios que han documentado los numerosos efectos adversos asociados a la depresión posparto. Entre ellos, cabe consignar un estudio que halló que los preadolescentes cuyas madres estuvieron deprimidas a los tres meses de darlos a luz, tuvieron coeficientes significativamente más bajos que los preadolescentes cuyas madres no estuvieron deprimidas en el posparto. Una derivación de este mismo estudio, que siguió a los niños hasta la edad de 11 años, mostró un incremento en el riesgo de comportamientos violentos en los preadolescentes, hombres o mujeres, hijos de madres que sufrieron de depresiones posparto.

Dra. Rondón:

A pesar de la apariencia superficial de trastorno disfórico premenstrual, la historia de esta paciente, desde una perspectiva longitudinal nos muestra varios elementos que permiten fundamentar el diagnóstico de enfermedad bipolar: el inicio temprano, de sintomatología desde la pubertad, (sabemos que los síntomas se exacerban en la etapa lútea pero no se especifica si la jovencita ha llevado un diario que permita afirmar la ausencia de síntomas en otros momentos del ciclo), la respuesta disfórica frente a los anticonceptivos orales, el inicio brusco de los episodios depresivos, sin eventos vitales que puedan ser considerados desencadenantes, la labilidad en la noche.

Existe un grupo de mujeres que presentan exacerbaciones premenstruales de patología psiquiátrica, incluyendo la enfermedad bipolar. Recientemente se ha determinado mediante seguimiento longitudinal de 293 pacientes (191 con exacerbación premenstrual) que el empeoramiento de los síntomas en la fase lútea se asocia con un mayor número y severidad de episodios depresivos y un tiempo

más corto entre episodios, aunque no necesariamente mayor frecuencia de ciclación rápida. La exacerbación premenstrual parece ser un marcador clínico de un fenotipo con una diátesis depresiva en mujeres bipolares en edad reproductiva. (Días y cols, 2011).

Desde que se describió la ciclación rápida en 1970 se ha especulado que la exposición a los antidepresivos la precipita, y el consenso actual apoya esta idea, sobre todo desde que se publicaron los resultados del STEP-BD que en una muestra de 1.742 pacientes seguidos prospectivamente encuentra una clara asociación entre exposición a antidepresivos y ciclación rápida. Por ello, me inclino a pensar que la paciente cuyo caso revisamos sufre ciclación rápida (ultra rápida en realidad): un tipo de enfermedad bipolar asociado a un mal pronóstico.

Dra. Gaviria:

El diagnóstico de Trastorno Bipolar es probable (al menos subsindrómico ya que la historia no revela los criterios para un TB tipo II según DSM-IV). Los aspectos que apoyarían dicho diagnóstico serían: el inicio en edad temprana de la sintomatología, presentando alteraciones del comportamiento durante las fases lúteas, con episodios afectivos muy breves los cuales se caracterizan por cambios bruscos en su estado de ánimo, características atípicas de las manifestaciones depresivas, dificultades cognitivas e impulsividad. Sumado a ello, un episodio depresión posparto. No está muy claro el número de episodios que esta paciente ha alcanzado a presentar por año, asumiendo que han sido 12 episodios por año de breve duración en los que se mezclan la irritabilidad/disforia con los síntomas depresivos, podría corresponder a un cuadro bipolar con ciclación ultrarrápido mixto.

La historia clínica no aporta datos para diagnosticar un antecedente de fobia social, sin embargo dada la edad de la paciente, es importante descartar comportamientos propios de la etapa adolescente. Entre los aspectos que podrían dar explicación a tal comportamiento es la inseguridad generada por la necesidad de aprobación por parte de sus congéneres del sexo opuesto, que sin duda alguna, esta actitud es más prevalente entre las mujeres. Sumado a ello, alteraciones en la conducta alimentaria, que suelen hacer su debut en

la adolescencia y que a su vez tienen un componente sociocultural importante. Llama la atención que en este caso la conducta alimentaria alterada se encuentra enmarcada en el periodo premenstrual, por lo cual habría que considerarla como parte del trastorno disfórico premenstrual.

2.- ¿Qué opinión tiene Ud. sobre el vínculo entre trastorno disfórico premenstrual y la enfermedad bipolar y entre trastornos por ansiedad y trastorno bipolar?

Dr. Jadresic:

Indudablemente, existe un vínculo estrecho entre el TDPM y la enfermedad bipolar y, a su vez, entre los trastornos por ansiedad y el trastorno bipolar. Igualmente, es conocida la asociación frecuente entre TDPM y trastornos por ansiedad. En suma, se puede sostener que la comorbilidad entre sí de todos estos cuadros es muy frecuente. En el futuro se dilucidará si es simple coincidencia, por tratarse de patologías de alta prevalencia, o si en la base hay una neurobiología común que estos trastornos comparten entre sí.

En el DSM-IV-TR, el TDPM se incluye en la categoría de trastorno depresivo no especificado en otra parte. El cuestionamiento a su especificidad diagnóstica deriva de la frecuente comorbilidad con otros cuadros, en particular con los trastornos del ánimo y los trastornos ansiosos. Por cierto, se trata de un asunto no resuelto pero apoyan la idea de que el TDPM sería una entidad mórbida independiente lo siguiente: 1) la prominencia de la disforia, entendida como una tercera dimensión anímica separada de la manía y la depresión, sería característica. Pese a que distintos autores enfatizan diferentes matices, en general se afirma que comprende irritabilidad, rabia y tensión interna; 2) la aparición y cese de los síntomas están estrechamente relacionados a la fase lútea del ciclo menstrual; 3) el componente genético del TDPM parece ser distinto al de otros trastornos del ánimo; 4) el eje hipotálamo-pituitario-adrenal funciona normalmente, a diferencia de lo que sucede en la depresión mayor; 5) la respuesta farmacológica difiere de la observada en otros trastornos del ánimo (hay una respuesta específica a los fármacos serotoninérgicos, la dosificación intermitente es eficaz, la respuesta terapéutica es rápida,

se logran respuestas máximas con dosis bajas y se aprecia recurrencia rápida de los síntomas al suspender el tratamiento).

Es importante tener presente que la prevalencia de vida de EDM es substancialmente más alta en mujeres con TDPM, en comparación a la población general de mujeres en edad reproductiva.

Dra. Rondón:

Los trastornos del ánimo pertenecen todos al mismo espectro, si seguimos a Halbreich y otros autores que se han interesado en el TDPM desde hace muchos años. Desde las primeras descripciones de trastorno disfórico premenstrual se nota la existencia de trastorno bipolar (y depresivo mayor) entre las mujeres con SPM/TDPM y sus familiares.

Por otro lado, la ansiedad, sobre todo el trastorno de pánico y el obsesivo compulsivo son frecuentes junto con la enfermedad bipolar, aunque se postula que se trata de manifestaciones distintas, predominando en la disforia premenstrual la irritabilidad y la labilidad del afecto y no la ansiedad o depresión. Finalmente debo mencionar que polimorfismos del receptor alfa estrogénico se relacionan con TDPM y rasgos de ansiedad y que polimorfismos de la proteína transportadora de la serotonina (5-HTTLPR) se relacionan con las fluctuaciones del ánimo en la fase lútea, el embarazo y el puerperio y con la mayor vulnerabilidad frente a las influencias ambientales adversas.

Dra. Gaviria: Trastorno disfórico premenstrual y trastorno bipolar. El trastorno disfórico premenstrual ha sido postulado como una entidad independiente del TDM dadas sus características *on-off* durante la fase lútea, la no alteración del eje H-H-SR como sí existe en la depresión, la rápida respuesta a los fármacos serotoninérgicos, y la evolución natural que muestra una persistencia en el tiempo durante la vida reproductiva de manera predecible, es decir no desaparece y tiende a agravarse después de la cuarta década. Además, la evidencia muestra como la presencia de TDPM se asocia a mayor posibilidad de padecer trastorno depresivo mayor, depresión posparto y depresión en la peri menopausia.

Dado que el trastorno disfórico premenstrual y el trastorno bipolar con ciclos rápidos tienen similitudes en los síntomas, los cambios cíclicos de humor, y las disfunciones en los

neurotransmisores, es posible que haya una relación entre ambos trastornos. Las pacientes con TB y trastorno disfórico premenstrual severo tienden a hacer ciclación rápida de acuerdo a lo encontrado en algunos estudios, aunque los resultados no son del todo consistentes.

En el caso de la paciente, la expresión sintomática empezó con los síntomas premenstruales a temprana edad, con características atípicas, lo cual podría hacer parte del espectro general del cuadro.

Ansiedad y trastorno afectivo bipolar. La ansiedad puede ir desde lo temperamental a lo patológico. El temperamento por sí mismo no constituye una patología pero si estaría asociado a las manifestaciones patológicas de la ansiedad al interactuar con otros factores de riesgo o coadyuvantes. Asumiendo que la bipolaridad se encuentra en un continuo que va desde el temperamento extremo a una enfermedad afectiva en toda su expresión, el temperamento desempeña un papel fundamental en la predisposición a los trastornos afectivos y las psicosis afectivas. Por lo tanto, el temperamento ansioso y la fobia social, la cual no está totalmente documentada en este caso, podrían constituir un fenotipo subclínico de los trastornos afectivos

3.- ¿Qué medidas terapéuticas le parecen apropiadas frente a esta paciente?

Dr. Jadresic:

Nos parece interesante el planteamiento de que la paciente pudiera presentar un Trastorno Bipolar tipo II. Sin embargo, quisiéramos advertir sobre las implicaciones terapéuticas derivadas de dicho diagnóstico, cuando se carece de rigurosidad. Hemos escuchado a expertos en bipolaridad sostener que TODAS las depresiones posparto son bipolares, visión que no compartimos. Es más, en un par de ocasiones hemos constatado que colegas, quizás influidos por la postura antedicha, se han abstenido de tratar episodios depresivos mayores posparto con antidepresivos por temor al viraje farmacológico hacia la manía. En efecto, hace algún tiempo debimos hacernos cargo de una paciente con un evidente EDM posparto, tratada por el psiquiatra al que consultó previamente sólo con sulpiride y pregabalina, naturalmente sin éxito, por el temor a inducir una manía por antidepresivos.

En el caso de la paciente que nos ocupa no se explica porqué se cambió la fluoxetina a clomipramina e.v. y clonazepam oral. Tampoco se señala si la paciente amamantó mientras recibía antidepresivos.

La favorable respuesta anímica a la potenciación del tratamiento antidepresivo con litio está bien documentada en el EDM y puede ser de utilidad en el 50% de los casos de los no respondedores a tratamiento antidepresivo exclusivo. Por tanto, no debe sorprender el buen resultado con la adición del estabilizador del ánimo.

En tanto, se debe tener presente que la suspensión gradual y lenta de la clomipramina y el clonazepam, mientras se mantienen otras medidas terapéuticas como el uso del litio, la psicoterapia, el ejercicio matinal y la OTN no necesariamente se asocia a una recidiva de síntomas depresivos en pacientes con Trastorno Depresivo Recurrente.

Se sostiene que la inestabilidad premenstrual persiste hasta la actualidad aunque el cambio de un anticonceptivo oral clásico a uno más nuevo habría mejorado sensiblemente la sintomatología durante el premenstruo. En nuestra opinión la inestabilidad anímica residual que sufre la paciente en la fase lútea podría mejorar en forma rápida (dentro del primer mes de tratamiento) si se restituyera un serotonérgico potente como un ISRS o clomipramina. Nos inclinamos por usar un ISRS para evitar el sobrepeso, asociado a menudo al empleo de clomipramina. A su vez, nos parece que el litio se podría discontinuar ya que no se trata de una paciente bipolar y en la potenciación del tratamiento con antidepresivo en los pacientes monopolares muchas veces no es necesario mantenerlo en forma indefinida.

Nos parecen apropiadas las otras medidas de orden no farmacológico indicadas a la paciente. En particular, cabe señalar que estudios empíricos respaldan el uso de la psicoterapia interpersonal para tratar tanto el EDM como depresiones perinatales. Desde la perspectiva psicosocial, estimamos que la medida de proveer a la paciente de los apoyos de enfermería y logísticos adecuados, además de contribuir a evitar su hospitalización, jugó un rol fundamental en su mejoría.

Dra. Rondón:

Es muy importante para el mejor manejo de

esta paciente recordar que ni los anticonvulsivantes ni el litio en monoterapia suelen ser eficaces cuando hay ciclación rápida, y que se considera que los antidepresivos funcionan como desestabilizadores del ánimo en la enfermedad bipolar por lo que suspendería la fluoxetina y administraría litio y otro estabilizador del ánimo, con la intención de llevar a esta paciente hacia la remisión completa de síntomas, incluyendo la desaparición de las aparentes exacerbaciones premenstruales (¿o disforia premenstrual?) siguiendo a Payne quien anota que las manifestaciones sintomáticas depresivas relacionadas a las fluctuaciones de hormonas en mujeres en edad reproductiva suelen desaparecer cuando se ha logrado la remisión del trastorno bipolar.

Drospirenona es una estrategia eficaz (por lo menos en el corto plazo) para el manejo de los síntomas del ánimo e irritabilidad en la fase lútea, que se usa en trastorno disfórico premenstrual con buen resultado, refrendado por un reporte Cochrane. Sin embargo, el uso de esta molécula no está exento de efectos colaterales severos (un riesgo 2 a 3 veces mayor de enfermedad tromboembólica venosa que con otros anticonceptivos) por lo que su uso no se justifica en un caso en el que no hay certeza de que se trate de trastorno disfórico premenstrual, por la coexistencia de una enfermedad bipolar cuyo manejo aun no es óptimo.

Dra. Gaviria:

Partiendo del tratamiento actual: Si la paciente presenta un trastorno bipolar de características mixtas, o con ciclación rápida el litio no sería el medicamento de elección. El divalproato de sodio estaría indicado por tratarse de un TB de características mixtas o con ciclación ultrarrápida, sin embargo la edad de la paciente, vida sexual activa le pondrían en riesgo frente a un embarazo. Considero, por tanto, que podría mantenerse el litio en niveles plasmáticos óptimos, agregándole lamotrigina como regulador del ánimo de abajo hacia arriba.

Los síntomas premenstruales mejoraron ostensiblemente con el ACO.

4.- ¿Cuál es su opinión frente a la terapia de Oscuridad Total Nocturna (OTN) u otras medidas no farmacológicas que se pudieran aplicar a esta paciente?

Dr. Jadresic:

Si bien algunos estudios preliminares indican que la terapia de OTN sería útil como estabilizador del ánimo en el trastorno bipolar, presumiblemente a través de organizar y estabilizador de los ritmos circadianos, pareciera ser que los beneficios de dicha terapia y de terapias basadas en una lógica similar (donde el objetivo primario es mejorar la calidad del sueño), son inespecíficos. Así, estudios en sujetos sanos utilizando lentes especiales, que bloquean la luz de longitud de onda azul para provocar una suerte de oscuridad fisiológica, muestran mejoría de la calidad del sueño, pero también del ánimo, en comparación a los sujetos sanos del grupo control. Por lo demás, nuestra experiencia clínica con puérperas recientes con alto riesgo de deprimirse posparto por sus antecedentes, nos muestra que el manejo oportuno y adecuado de las alteraciones del sueño, tan frecuentes durante éste período, logra, muchas veces, abortar el desarrollo de una depresión puerperal. En su gran mayoría, las depresiones posparto que tratamos en nuestras pacientes (algunas seguidas por 20 años y durante embarazos sucesivos) son unipolares y no bipolares. De modo, que la OTN pareciera ser una estrategia terapéutica válida, además de barata, aunque inespecífica, que amerita mayores estudios.

Tal vez a través de un mecanismo de cierta manera similar, el recurso de recurrir a una auxiliar de enfermería, o en su defecto a algún familiar, que se haga cargo del bebé durante la noche, permite a muchas madres que han dado a luz recientemente, lograr beneficios parecidos a los obtenidos con la OTN.

Como se expresó más arriba, nos parecen pertinentes las otras medidas terapéuticas, no farmacológicas, que se aplicaron a esta paciente, tanto en lo que se refiere al manejo psicoterapéutico de su angustia pre y posparto, como a la indicación de ejercicio físico matinal y dieta carente de alcohol y xantinas.

Dra. Rondón:

La farmacoterapia por sí sola nunca es suficiente para una enfermedad tan compleja como la bipolar, sobretodo en sus formas de pronóstico más severo: la tipo II y aún más habiendo llegado a la ciclación ultra rápida. Se debe usar psicoeducación, terapia cognitiva conductual, intervención familiar, rehabilitación y reinser-

ción laboral, las pacientes con episodios post parto, como ésta, requieren acompañamiento especial y consejería para la crianza. Por otro lado, las intervenciones no farmacológicas aun no forman parte de los lineamientos habituales de la práctica clínica, pero en instituciones de tercer nivel, frente a casos complejos, es razonable usar, en un contexto de sistematización de las experiencias con miras a la investigación, técnicas como la luminoterapia, la OTN y otras. No olvidemos que hay literatura que demuestra alteración de los ritmos circadianos en pacientes con síntomas que fluctúan ostensiblemente con el ciclo menstrual.

Dra. Gaviria:

El tratamiento de una enfermedad tan compleja como la que presenta la paciente debe abarcar diferentes aspectos desde lo biológico, psicológico y social. Estoy de acuerdo con las medidas terapéuticas mas allá de los medicamentos que le fueron implementadas a la paciente. Hábitos de vida saludable, terapia farmacológica, psicoeducación y terapia interpersonal contribuyen a una mayor adherencia y respuesta al tratamiento.

La terapia de luz no tiene la suficiente evidencia que respalde su eficacia, podría ser una alternativa más en aquellos casos de depresión estacionaria. Sin embargo, nos anima a buscar nuevas alternativas, estudiar e investigar acerca del comportamiento de las enfermedades y sus diferencias según género. Es conocido que la depresión estacionaria es más frecuente en las mujeres, sin embargo faltan estudios que orienten acerca de su comprensión y abordaje.

5.- Comentario general en relación al caso clínico.

Dr. Jadresic:

Un caso como el analizado ilustra muy bien el porqué el problema de la amplitud y límites del concepto de trastorno bipolar es uno de los temas que ocupa el primer plano de la psiquiatría actual. Si bien la ampliación de la noción de enfermedad bipolar puede beneficiar a pacientes con presentaciones clínicas menos claras, nos encontramos entre los que consideran excesiva la extensión del constructo o categoría bipolar que algunos autores han propuesto durante los últimos años. Se sabe

que al igual que los antidepresivos, los estabilizadores del ánimo también pueden ocasionar efectos adversos importantes. Es más, en casos verdaderamente unipolares la relación riesgo/beneficio favorece a los antidepresivos. Por ejemplo, en el ámbito en que nosotros nos desenvolvemos, la psiquiatría de la mujer y, en especial la salud mental perinatal, es pertinente recordar que el litio y todos los anticonvulsivantes que se usan como estabilizadores del ánimo son, comprobadamente, teratógenos potenciales, no así los antidepresivos. En especial, nos preocupa la difusión que ha alcanzado el valproato, cuyo uso en mujeres en edad fértil está asociado a una serie de riesgos. Fuera de ser el más teratógeno de los eutimizantes y asociarse a menudo a aumento del apetito y del peso, conlleva un riesgo aumentado de poliquistosis ovárica.

Una segunda dimensión que quisiéramos destacar es la necesidad de profundizar en la investigación de los aspectos de género relacionados con los trastornos del ánimo y, en particular, de aquellos vinculados al desorden bipolar. Se ha avanzado mucho pero se requiere, todavía, de una mejor caracterización de la clínica, evolución y pronóstico según género, de aquellos cuadros de más difícil diagnóstico (por ejemplo, los estados mixtos y de ciclos rápidos), precisamente más frecuentes en mujeres.

En términos de tratamiento, la investigación actualmente en curso situará en su justo lugar las novedades terapéuticas. Entretanto, proponemos a los investigadores de los trastornos del ánimo de los países de habla hispana que hagan suya la disposición, en práctica en los Estados Unidos desde 1993, que exige por ley la inclusión de mujeres en todos los estudios clínicos. Por tratarse de un hecho conocido, a veces tendemos a olvidar que el sexo confiere muchas más diferencias que aquellas relacionadas con la reproducción.

Dra. Rondón:

Este es un caso muy interesante, porque su complejidad se va desplegando con el paso del tiempo y nos obliga a mirar más allá de la superficie. Esta mujer ha tenido síntomas de la conducta alimentaria, intolerancia a los anticonceptivos hormonales, ansiedad, algunas aparentes alteraciones de la personalidad, un episodio post parto, y síntomas persistentes

de trastorno pre menstrual (o exacerbación de sintomatología bipolar en la fase lútea?) que han mejorado con drospirenona.

La depresión y la ansiedad son más frecuentes en las mujeres no solamente por razones biológicas; de hecho, el efecto modulador del estrógeno protege de la depresión; las experiencias de las mujeres y el impacto de los roles genéricos así como la exposición a la violencia deben ser tomados en cuenta. La evidencia más reciente señala que la exposición al estrés puede modificar de manera permanente tanto la estructura como la función del sistema nervioso central. Los síntomas psiquiátricos comunes, ansiedad y depresión, se hacen más frecuentes a partir de la pubertad, época en que el cerebro está sometido no sólo al efecto de las hormonas gonadales sino también de exigencias y retos del crecimiento que demandan un amplio rango de adaptaciones. Nos falta aún conocer mejor cuáles son los factores de riesgo y de protección de la salud emocional de las mujeres para poder plantear intervenciones de promoción y prevención que aborden mejor la promoción y prevención de los estados depresivos y ansiosos.

Dra. Gaviria:

Se trata de un caso clínico que plantea desafíos tanto diagnósticos como terapéuticos. La evolución longitudinal del cuadro muestra la presencia de cambios anímicos y del comportamiento desde temprana edad, con predominio de síntomas depresivos de características atípicas. Dicha evolución ha estado influenciada por los eventos reproductivos, que posiblemente han afectado la presentación clínica aumentando su severidad y volatilidad como también la respuesta al tratamiento farmacológico.

Respecto al tratamiento durante el embarazo no quedan claros los parámetros para haber disminuido la dosis de fluoxetina. La presencia de síntomas depresivos justificaría la dosis de 20 miligramos desde el primer trimestre. Algunos estudios muestran como la suspensión o disminución de la dosis de antidepresivo en el primer trimestre con restitución posterior, no logra regresar el estado de la paciente a los niveles clínicos previos.

Tanto el matrimonio como el embarazo ejercieron efecto gatillo para periodos de crisis, por lo tanto el manejo del estrés es un factor

importante a considerar en el tratamiento.

De otro, es de saber que la presentación de síntomas depresivos durante el embarazo está asociada a complicaciones obstétricas, en este caso hubo un recién nacido de pretérmino. No se relatan las condiciones del embarazo y parto desde el punto de vista obstétrico. El bajo peso también está asociado al uso de fluoxetina durante el período gestacional. La presencia de trastornos en el aprendizaje y comportamentales de su hija podrían estar asociadas al estrés prenatal sufrido por la madre y a la prematuridad.

Recomiendo monitorizar las pruebas tiroideas, ya que toma litio y un eventual hipotiroidismo no tratado afectaría ostensiblemente la evolución.

Referencias

- 1.- Angst J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226: 65-73
- 2.- Born L, Shea A, Steiner M. The roots of depression in adolescent girls: is menarche the key? *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4(6): 449-460
- 3.- Burkhart K, Phelps JR. Amber lenses to block blue light and improve sleep: a randomized trial. *Chronobiol Int* 2009; 26 (8): 1602-1612
- 4.- Burt V, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004; 6: 2-13
- 5.- Callahan A, Bauer M. Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22(3): 675-688
- 6.- Correa E, Holmgren D. Bipolaridad en la Mujer. En: Correa E, Jadresic E (Eds.). *Psicopatología de la Mujer*. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2005
- 7.- Clayton AH, Keller AE, Leslie C, Evans W. Exploratory study of premenstrual symptoms and serotonin variability. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9 (1): 51-57
- 8.- Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. Mood disorder history and personality assessment in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9): 688-693
- 9.- Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, Frank E, Freeman E, Hirschfeld R *et al*. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *J Womens Health Gen Based Med* 1999; 8 (5): 663-679
- 10.- Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood stabilizers? *Am J Psychiatry* 2008; 165: 300-302
- 11.- Ghaemi SN. Toward a Hippocratic psychopharmacology. *Can J Psychiatry*. 2008 Mar; 53(3): 189-196
- 12.- Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990
- 13.- Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71(4): 331-338
- 14.- Hay D, Pawlby S, Sharp D, Asten P, Mills A, Kumar R. Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42 (7): 871-889
- 15.- Hay D, Pawlby S, Angold A, Harold GT, Sharp D. Pathways to violence in the children of mothers who were depressed postpartum. *Dev Psychol* 2003; 39 (6): 1083-1094
- 16.- Hendrick V, Altshuler LL. Recurrent mood shifts of premenstrual dysphoric disorder can be mistaken for rapid-cycling bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (9): 479-480
- 17.- Landén M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *Depress Anxiety*. 2003; 17(3): 122-129
- 18.- Liebenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-173
- 19.- Liebenluft E, Ashmana SB, Feldman-Naima S, Yonkers K. Relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (4): 577-580
- 20.- López LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Anticonceptivos orales con drospirenona para el síndrome premenstrual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Acceso verificado el 12 de Abril de 2011
- 21.- Nonacs R. Postpartum mood disorders. In: Cohen LS, Nonacs RM (Eds.). *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2005
- 22.- Payne J. Bipolar Disorder in Women With Premenstrual Exacerbation. *Am J Psychiatry* 2011 168: 344-346
- 23.- Pluess M, Velders FP, Belsky J, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VW, *et al*. Serotonin transporter polymorphism moderates effects of prenatal maternal anxiety on infant negative emotionality. *Biol Psychiatry* 2011; 69(6): 520-525.
- 24.- Quiroz C, Zarate J. *Trastornos Afectivos* En: Alarcón, R, Mazzotti G y Nicolini H. (Eds.) *Psiquiatría 2ª Edición*. Washington DC: OPS/Manual Moderno, 2005
- 25.- Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 12: 17-21
- 26.- Vieta E, Phillips M. Deconstructing bipolar disorder: A critical Review of its Diagnostic Validity and Proposal for DSM-V and ICD 11. *Schizophr Bull* 2007; 33 (4): 886-892
- 27.- FDA U.S. Food and Drug Administration. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Possible Increased Risk of Blood Clots. Disponible en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337htm>. Acceso verificado el 5 de Junio de 2011

E mail: arlegui@yahoo.com

Depresión negada: “Madre e hija”

Gustavo Figueroa C.¹

Denied depression: “Mother and child”

An accomplished film can help to disentangle the basic dilemmas that harass the psychic existence of human beings. The film “Mother and Daughter” shows special sensitivity to the relationship between a mother and her daughter having as basic conflict the missing father. But this lack of father appears disguised and even denied putting in its place the abandonment of the child by her teenage mother at birth and the intense emotions felt by both because of this traumatic abandonment. While the anger seems to be directed to the mother and the feelings of guilt toward the child, a more thorough analysis shows that both emotions are referred to the absent father. The daughter tries to repair her depression unsuccessful giving birth to a baby but at the expense of her own life.

Key words: Depression, absent father, work of art, denial, motherhood.

Resumen

Una obra cinematográfica lograda consigue penetrar en los dilemas centrales que acosan a la vida psíquica de los seres humanos. La película “Madre e hija” expone con especial sensibilidad la relación entre una madre y su hija teniendo como conflicto básico la ausencia del padre. Pero esta carencia de padre aparece disfrazada y aún negada poniendo en su lugar el abandono de la hija por su madre adolescente al momento de nacer y las intensas emociones que embargan a ambas a causa de este traumático abandono. Mientras la rabia parece estar dirigida a la madre y los sentimientos de culpa hacia la hija, un análisis más acabado muestra que ambas emociones están referidas al padre ausente. La hija intentará reparar infructuosamente su depresión engendrando una bebé pero a costa de su propia vida.

Palabras clave: Depresión, padre ausente, obra de arte, negación, maternidad.

Una obra cinematográfica es una manera específica de acercarse a la realidad: descubrirla preponderantemente a través de la imagen en movimiento. Podemos plantear que es lograda cuando ilumina aspectos del ser humano que otras artes no podrían hacer de igual manera, revela potencialidades ocultas esenciales de la existencia y muestra el destino del hombre sin imponer la intuición o visión del autor. En la experiencia del arte, dice Gadamer, hay 1) algo de juego entendido como

exceso; 2) algo de símbolo en tanto insoluble tensión de contrarios - mostración y ocultación - y 3) algo de fiesta expresada como celebración de la ruptura con el presente¹. Haciendo un parangón con la literatura, Vargas Llosa quizás se ha referido a algo similar cuando la define como “la verdad de las mentiras”; o Kundera es más enfático aún, cuando asevera “descubrir lo que sólo una novela puede descubrir es la única razón de ser de una novela” y lo recalca con dramatismo al pronunciar que

Recibido: Abril de 2011. Aceptado Mayo de 2011

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

“el novelista no tiene que dar cuentas a nadie salvo a Cervantes^{2,3}. En otras palabras, el arte es abrir un mundo o habitar un mundo inédito de manera esencial³⁻⁶.”

En un trabajo anterior nos propusimos entender la depresión interna a partir del film “Cosas que usted puede decir con solo mirarla a ella”. El virtuosismo de Rodrigo García como autor y director nos permitió penetrarnos en la historia de vida de Rebecca Weyman de modo que aprehendimos los diferentes matices de sus manifestaciones así como las profundas contradicciones interiores que la acosaban y finalmente brotaban distorsionadas en su existencia cotidiana y profesional⁷.

La fuerza y sobre todo la perceptividad de Rodrigo García para adentrarse en los entresijos y enigmas del alma femenina le permiten captarla desde diferentes ángulos de modo tal que cada nueva película trata del alma de la mujer pero desde otra perspectiva, un corte o sección circunscrito que cala hasta su fondo sin confundirse ni repetirse con las anteriores intuiciones. El film “Madre e hija” es un ejemplo de lo dicho aunque con una particularidad notable. La conmovedora relación de Karen y Elizabeth emerge con tal intensidad que deja en la sombra otra interacción tanto o más básica, de modo que una comprensión que se atenga al espíritu de la obra debe estar atenta a estas alusiones, insinuaciones o esfumados⁸.

La meta del presente estudio es entender el film a partir del estado de ánimo que nos parece decisivo, el depresivo, aunque éste no parece predominar en la superficie de los acontecimientos. La metodología es dejar hablar por sí mismo a los protagonistas, sin colocar ningún elemento proveniente de afuera de la trama: ni sobre Rodrigo García, ni sobre el momento histórico que permite que surja esta temática, ni sobre el estilo cinematográfico o técnica utilizadas, ni sobre la propuesta estética propugnada. Este paréntesis metodológico se homologa al desarrollado por Husserl para captar los fenómenos tal como ellos son en sí mismos aunque con algunas restricciones importantes: no va a la esencia (*Wesen*) del fenómeno porque requeriría la aplicación de distintas *epojés* o puestas entre paréntesis, y tampoco ignora por completo ciertas teorías para entender mejor la historia⁹⁻¹³.

“Madre e hija”

Resulta problemático traducir el título porque *child* no corresponde exactamente a hija (*daughter*) y esta dificultad no parece casual, más bien es una advertencia. El argumento es lo bastante complejo como para hablar de una suerte de entramado con varios niveles que se van entrecruzando de manera permanente que, por una parte, complican su interpretación pero, por otra, unos y otros momentos se van iluminando entre sí. Pareciera que la única persona bien definida y acotada es la madre y que las demás giran en torno a ella porque son referidas a su doloroso destino. Pero es una ilusión, la primera que sale al encuentro. De ahí que narrar con fidelidad los acontecimientos se hace particularmente arduo, no sólo porque trasladar la imagen a palabra se lleva a cabo siempre con una irreparable pérdida de su riqueza, sino por lo recién mencionado: la elección de los planos es idiosincrática, seguramente está implícitamente al servicio de la teoría que queremos demostrar. Como dice Gadamer, el círculo vicioso del comprender es irrebalsable, solamente tenemos que asumirlo con la conciencia de que debemos volver constantemente sobre los pasos para que nuestra pre-comprensión no nos cierre el camino o induzca a espejismos, lo que Fließ le reprochó a Freud poco antes de su ruptura: “el lector del pensamiento no hace sino leer en los otros sus propios pensamientos”^{14,15}.

Las tres primeras escenas nos sugieren el punto de máxima ansiedad, similar a lo que Bion indicó refiriéndose a los instantes iniciales de una psicoterapia: expresan de manera disfrazada los afectos y motivaciones más cruciales del momento actual¹⁶. A) Por amor una adolescente se entrega espiritual y sexualmente a su joven pareja; B) Una mujer madura se despierta angustiada de un sueño en que se ve embarazada como en su etapa de adolescencia junto a otras muchachas y debe ir a acurrucarse a la cama junto a su anciana madre que duerme; a la mañana siguiente, le comunica tristemente que pronto se celebrará el cumpleaños 37; C). Una hermosa rubia es contratada en un prestigioso estudio de abogados por los sobresalientes méritos que la preceden de sus cuatro bufetes anteriores. El elegante dueño de la firma, hombre de color bastante mayor pero muy bien conservado,

le pide que se describa para entender su meteórica carrera. Le gusta preparar bien sus casos y evitar la improvisación, es meticulosa, trabaja independientemente porque prefiere enfrentar los desafíos por sí misma aunque puede pedir ayuda, y si lo tiene que hacer, opta por los varones. "¿Cómo así?". Siente que es una amenaza para las mujeres ya que no se considera defensora de la "hermandad", además tiene ambiciones y el progresar suele despertar celos profesionales. Gratamente sorprendido su jefe le solicita que le narre algunos aspectos de su vida personal. Tiene casi 37 años, soltera y sin plan alguno para casarse, fue abandonada al momento de nacer y nada sabe de ambos padres biológicos, su padre adoptivo murió cuando ella cumplió los 10 años y sus relaciones con su madre nunca fueron buenas por lo que abandonó el hogar a los 14 años, en el Instituto ella misma se puso el nombre de Elizabeth Joyce y desde los 17 vive sola, y ahora retorna a su ciudad donde nació, Los Angeles, porque es como cualquiera para conseguir sus expectativas.

Dos mujeres solteras, madre e hija, jamás se han visto. Vidas paralelas separadas en espacio y tiempo. Karen tiene 51 años y es fisioterapeuta en un hospital, Elizabeth es abogada con planes de ascender al máximo Tribunal de Apelaciones. Dos hombres se acercarán a ellas y ambos son escrutados con detención, cierta desconfianza y aprensión. Paco es un terapeuta del hospital de edad semejante a Karen, separado, una hija de 28 años, Melissa, con hijos gemelos; desde el primer encuentro, él siente que siempre que le habla no puede expresar bien sus ideas, se equivoca y ella malinterpreta sus intenciones, lo que la precipita a apartamientos bruscos plagados de palabras duras, hirientes que recalcan los límites existentes entre ambos y, cualquier asomo de proximidad o cercanía, es rechazado de inmediato. Por su lado Paul, el dueño del estudio de abogados, es viudo desde hace 5 años, sus hijos, María de 29 y Julian de 30 años, son independientes aunque apegados; se siente cercano a Elizabeth desde el primer encuentro y no puede dejar de demostrar su admiración aunque constantemente evita ser *inapropiado*.

Dos acontecimientos serán decisivos en las vidas de cada una. La madre de Karen muere tras una larga enfermedad después de acon-

sejarle que no se haga demasiadas ilusiones con Paco para que "no te expongas a otra desilusión". Antes de morir en la clínica demuestra un especial cariño por Cristi, niñita de unos 8 años e hija de Sofía, la empleada que la cuida y se ocupa del aseo y comida en el hogar. El desamparo en que cae Karen la hace vagar sola por la casa y continuar escribiendo en su diario de vida que, más que un diario de vida, son cartas que le ha escrito a su hija desde hace muchos años y nunca envió, "no conocerás nunca a tu abuela, no sabrás de su caras ni del silencio que las separó y que ya nunca podrá ser superado...". Se presenta un día en una oficina ante el Sr. Tom Weller, quien no la reconoce y sólo cuando Karen le dice quién es, él entiende a medias que fue con esta mujer con quien tuvo un romance en su adolescencia. Ella intenta decirle que siempre se ha acordado de él, pero todo parece en vano, no existe resonancia. Engordado, callado, distante, inexpresivo, sin emociones ni añoranzas le relata que se casó con Hailey y tuvo dos hijas, pero que estas ya se han ido del hogar. Después hacen el amor y Karen, al hacerle notar con ironía que no ha preguntado nada sobre la vida de ella, se da vuelta y sin rencor se va para ya no pensar más en él aunque le reconoce que "contigo sentí lo que no he sentido con nadie más".

Paul invita a comer a Elizabeth como parte de la bienvenida de la oficina, pero ella se pone a la defensiva cuando se da cuenta que no están presentes los otros miembros del equipo. Él le explica que es para que sea más informal la recepción pero le asegura que aceptará si ella lo considera *improper*. Mientras comen Paul es interrogado y admite la carencia que aún siente de su esposa ausente ya que eran muy unidos, todavía más cercanos que con sus hijos. Confiesa que empezó temprano a tenerlos pero que ahora son su única compañía porque no hay nadie más, lo que sorprende a Elizabeth puesto que lo considera, según sus palabras, "aún atractivo". Algunos días después ambos se encuentran en la oficina al terminar la jornada y Elizabeth lo invita a tomarse un vaso de vino a su departamento, si a él no le parece *improper*. La situación ha cambiado, ya se ha hecho más evidente. Lentamente ella toma la iniciativa ante la discreta sorpresa de él, le saca los anteojos y luego lo empuja a la cama y avanza paso a paso ubicándose en la

posición de la que, en todo momento, conduce la relación sexual, aún expresando en voz alta su satisfacción aunque sin aspavientos ni excesos desorbitados, para terminar con “good boy”.

Las existencias paralelas siguen su curso. Paco expresa las condolencias por la muerte de la madre pero, cuando intenta dejarle unas frutas de su huerto como muestra de simpatía, Karen las rechaza indignada porque no quiere que nadie suponga que tienen una relación. La airada réplica de Paco es seguida por una misiva de disculpa que Karen le envía. Aprovechan para hablar y ella confiesa ser una persona difícil pero no “un bicho raro”, que actuó injustamente hacia él porque se sorprendió de sus atenciones ya que no está acostumbrada a ellas, puesto que, en el fondo, no quiere sufrir de nuevo una desilusión. Con cierta timidez acepta continuar viéndolo. Por su parte en su propio departamento, Elizabeth, notando que el esposo de su joven vecina embarazada la observa, aprovecha de mostrarse provocativa y, paseándose desnuda por el balcón, lo incita maliciosamente a que la busque para acostarse, encuentro que es motivo para que ella le lance algunas frases mordaces como “saludos a todos de mi parte”, o lo obligue a que él la lleve a su departamento a hacer el amor cuando su mujer no está presente y, subrepticamente, le deja sus calzones escondidos en el cajón de la cómoda de la ropa interior. Con Paul su relación íntima continúa y, al momento de ofrecerle éste un ascenso en el bufete, ella lo rechaza puesto que se lo quiere merecer después de haber demostrado a todo el equipo sus cualidades profesionales y así ganar su respeto. No tiene apuro y aunque sabe que para conseguir sus metas necesita desempeñarse un tiempo como directora ejecutiva de una oficina prestigiosa, no está apurada en conseguirlo.

Siguiendo los ocultos designios del destino, dos nuevos sucesos se vienen a sumar a sus vidas. Karen no puede ya ignorar la rabia que le provoca la presencia de la pequeña Cristi y, cuando descubre que lleva en su cuello la medalla que su madre le había prometido que algún día sería suya, estalla en una violenta ira. Increpa a la madre de ella, Sofía, y esta le responde que se la regaló poco antes de morir como recuerdo, además de una foto, porque “era una buena mujer con nosotras”. Desesperada Karen quiere saber qué otras cosas les

contó sobre ella y qué se guardó hasta el final. “Es que le tenía algo de miedo”, responde Sofía, creía que no era feliz y se sentía culpable porque pensaba que le había arruinado la existencia. “¿Por qué no me las dijo a mí?”, solloza desamparada Karen y le devuelve la medalla a Cristi con tristeza en su mirada. En otro lugar, Elizabeth consulta a una doctora por la suspensión de sus menstruaciones y ésta cree reconocerla de la universidad y habla de amigas en conjunto, pero Elizabeth la interrumpe con violencia diciéndole que no quiere hablar de su pasado con alguien a quien conoce recién hace cinco minutos. Sorprendida, la ginecóloga se disculpa de su falta de profesionalismo y, después de examinarla, supone que puede estar embarazada. Elizabeth le asegura que es imposible porque se ligó las trompas a los 17 años y, ya que habría requerido del consentimiento de un pariente adulto, admite que mintió porque era menor de edad y pudo conseguir su propósito viajando al extranjero donde se llevó a cabo el procedimiento.

Los sucesos traen consecuencias en las existencias de las dos mujeres que viven en la gran urbe de Los Ángeles. Para Karen, el permitir que Paco se acerque hace posible que una noche se confiese: es una mujer que, desde que entregó a su hija en adopción, no ha podido dejar de tenerla presente, no ha logrado reconstruir su vida y se ha quedado vacía, sin nada que ofrecer a nadie, no sabe si está viva o muerta. Se pasa escribiéndole cartas que no envía, celebrándole cumpleaños con regalos que quedan guardados en su armario, buscando con esperanzas su rostro en la multitud sin saber nunca si ella está allí. En silencio, Paco le ofrece sus manos firmes y seguras. En Elizabeth, los hechos parecen precipitarse. Una tarde Paul se sienta en su oficina y le pregunta porqué no ha buscado a sus padres porque, a lo mejor, ellos estarían contentos de localizarla. No hay “ellos”, le responde, porque vivimos en la misma ciudad y, si hubieran tenido el menor deseo, lo hubieran conseguido. Paul no insiste ya que quiere decirle que ha llegado el momento de que él se retire de la relación por miedo de sí mismo. “No pareces ser el tipo de hombre que se asuste”, responde Elizabeth. Él asegura que está enamorado de su encanto como no le había sucedido en mucho tiempo aunque sabe bien que, cuando alguien se cae desde lo alto, es muy difícil levantarse - su re-

tirada es una precaución. Para Elizabeth, aún queda saber de la cesación de su menstruación. La obstetra le informa profesionalmente que sin duda alguna es un embarazo y se trata ahora que pida hora en secretaría para efectuar la operación con rapidez y continuar luego con las medidas preventivas para el futuro. Al abandonar rápidamente la sala la doctora, Elizabeth la sigue llena de ira y se dirige a la secretaría de su consulta y, luego de botar al suelo de un golpe los papeles y fichas, le grita a ella que quién cree ser que pretende determinar su futuro de esa manera, que "no sabes qué clase de persona soy y lo que yo quiero, *you cat*".

Madre e hija siguen adentrándose en sus caminos a una distancia imposible de precisar. Kate se casa con Paco y en la fiesta íntima especialmente con Melissa, su hija. Católica devota se atreve a hablarle de la hija perdida puesto que sabe que va a entrar a su vida como futura abuela de sus gemelos, "porque lo que importa es el tiempo juntas, no la sangre". Para ella, Karen ha perdido un tiempo precioso pero aún es posible de ser recuperado probando buscarla en los registros de la institución que la acogió, antes de que se llene de remordimientos para el resto de su vida. Impresionada con sus palabras, Karen consulta a Paco y éste se muestra absolutamente de acuerdo en averiguar su paradero porque "te está destrozando por dentro y ¿cuál es el temor?". "Que me escupa en la cara". En cuanto a Elizabeth, sabe que su existencia ha sufrido un giro sin retorno posible. Una noche acude a casa de Paul de manera inesperada. Mientras observa algo incómoda el cálido ambiente familiar, consigue por fin hablar a solas con él. "Me voy mañana", le dice simplemente. Paul, afectuoso aunque muy sorprendido, intenta sin resultado averiguar el motivo hasta que se le hace la luz: "cambió el viento". Se abrazan muy estrechamente y Elizabeth se retira profundamente emocionada. En otro lugar más modesto de la ciudad la aceptan que trabaje en una oficina después de que su nueva empleadora le asegura que sus cualidades están muy por encima de los requerimientos. "Sólo estoy de paso", dice Elizabeth refiriéndose a su embarazo ya visible. En la soledad de su departamento, ella mira su abdomen como va creciendo y lo acaricia con delicadeza y ternura.

¿Y Karen? Acude con Paul a la institución

católica que se hizo cargo de su hija cuando fue dada en adopción. Aunque a la religiosa encargada no le está permitido dar ninguna información sobre las condiciones de la entrega y los padres adoptivos, le recomienda con entusiasmo que le escriba una carta y que ésta será ubicada con el resto de sus antecedentes en una carpeta especial por si su hija acude un día e intenta averiguar sobre ella, "lo he visto muchas veces" le explica. ¿Y Elizabeth? Un control por un leve sangramiento exige un examen que constata la presencia de placenta previa. Ella rechaza absolutamente la posibilidad de una cesárea porque "quiero estar bien despierta y yo dar a luz, le prohíbo que me anestesia". Un nuevo obstetra de más edad que ahora está a cargo de ella no está de acuerdo pero acepta sus condiciones y la conmina a que guarde reposo estricto.

El contacto con la juventud provoca cambios tanto en la madre como la hija. Karen empieza a jugar con Cristi, la saca de paseo, le lee cuentos, le celebra su cumpleaños con Paco hasta que finalmente Sofía le anuncia que se van a tener que ir porque su hermano le ofrece un trabajo en su negocio en otra ciudad distante. Al recibir esta noticia el dolor se refleja en el rostro de Karen, y sólo le pregunta cómo puede vivir una madre con el pensamiento de que alguna vez le podría pasar algo a su hija. Por azar, María, la hija de Paul, ve trabajando a Elizabeth en su nuevo empleo y se acerca a hablar con ella. Al darse cuenta del embarazo, con delicadeza le pregunta si el bebé es hijo de su padre, lo que es negado por Elizabeth. También por azar, Elizabeth conoce a una adolescente en la terraza del edificio donde vive. Se trata de Violet, ciega, que con ingenuidad le hace preguntas sobre su vida y termina deseando ser profesional como su vecina y así poder hacer lo que quiere; ella no puede pues su madre se preocupa en demasía y teme que no pueda enfrentar la vida por su incapacidad. Este primer contacto termina con un "cuenta conmigo" de Violet. Ya se ha entablado una relación estrecha y, en el próximo encuentro, Elizabeth le da a conocer su embarazo. Violet le toca el abdomen y no puede sino exclamar "es ciencia ficción". A continuación con precaución le habla de su propio nacimiento, le confiesa que fue dada en adopción por su madre que en aquel tiempo tenía la misma edad de Violet. "¿Estás enojada con ella?". "No, ya no.

Antes lo estaba y le tenía mucha rabia pero, de repente y sin saber cómo, se me pasó". Si es así, afirma Violet, "¿Por qué no la buscas? Yo lo habría hecho". Algo desconcertada Elizabeth no puede dejar de preguntarle "¿Y qué le dirías?". La respuesta es breve: "No le diría nada. Sólo sentarme como estamos nosotras dos".

Los términos no son fáciles para las dos aunque se viva en la misma ciudad y nunca se hayan conocido. Karen se despide de Cristi que se va y al abrazarla con amor antes de subirse al auto que la llevará lejos para siempre, la pequeña le regala una cajita que contiene la medalla de su madre muerta, regalo que hace llorar de alegría a Karen. Pero según comprueba Elizabeth, escribir una carta no es fácil, sobre todo cuando no se sabe a quién se le escribe y si va a ser recibida. "Te extraño y estoy abierta a compartir contigo mi vida y, si no quieres, lo entenderé, pienso en ti a menudo y...". Las palabras fluyen con afecto pero sobriedad y son acompañadas de una foto que ella misma se toma embarazada. Se dirige a la institución católica donde fue dada en adopción y se encarga de entregarla a una funcionaria para que la ponga en su archivo. De vuelta a su trabajo recibe la visita inesperada de Paul, tranquilo pero cercano. Él le relata que hace tres meses conoció a una mujer, cariñosa, que le acompaña y que aún están pensando mudarse de ciudad pero, si ella le afirma que el hijo que está esperando es de él, está dispuesto a abandonar todo inmediatamente, a echar raíces, cuidar de las dos y empezar una vida con ella completamente nueva como lo ha deseado los últimos tiempos. Al irse Elizabeth lo mira calladamente con cierta emoción reflejada en sus ojos.

Ha llegado el momento inconscientemente siempre deseado, constantemente temido y que jamás podrá ser revertido. Los dolores de parto comienzan y al bajar en el ascensor con su equipaje para dirigirse a la clínica, Elizabeth se topa con Violet pero ésta no percibe su presencia, por lo cual la puede observar con detención y al hacerlo, debe hacer un esfuerzo tremendo para no romper en llanto. En la mesa de parto Elizabeth, "con miedo", alcanza a ver el nacimiento de su hija de color, pero es lo último que consigue intuir porque el sangramiento se vuelve incontrolable y muere después de despedirse con un suave beso en la mejilla de

la bebé. Sin saberlo, la misiva que poco antes entregó para su madre se traspapela entre los expedientes de la institución.

Ha pasado un largo año. La religiosa que antes se encargó de inducir a Karen a escribir con la esperanza de recibir respuesta de la hija se da cuenta que hay un sobre extraviado y que coincide con la carpeta en que ésta dejó su misiva. Karen acude ansiosa a su llamado y deshecha en lágrimas se da cuenta que es el final: "murió hace un año, fue más terrible saberlo porque antes tenía siquiera la esperanza". Pero existe una bebé que ha sido dada en adopción y, después de conocer que podrá verla aunque jamás podrá reclamar ningún derecho sobre ella, acude una tarde a encontrarse con su nieta y la madre adoptiva. Parece que existe un rayo de esperanza al término de su peregrinar porque puede jugar con la niñita y ponerle alrededor de su cuello la medalla destinada a ella como heredera de la madre. Karen descansa por fin y ya de noche, después de agradecer a Paco por todo su apoyo en sus últimos esfuerzos, se acuesta y observa calladamente la foto de su hija embarazada antes de irse a la clínica y la de un adolescente sonriendo con la ingenuidad propia de la edad.

Paralelamente conocemos la historia de una joven de color, Lucy, que no puede quedar embarazada y busca con desesperación adoptar una hija, aún sin contar con el apoyo decidido por parte de su marido. Fracasa dolorosamente después de un largo conflicto afectivo que la desgasta hasta sumirla en una crisis interna. La adolescente embarazada que promete entregarle su bebé, Ray, emocionalmente inestable, decide finalmente quedarse con él impulsada en parte importante por su propia madre, mujer soltera también y que tuvo a Ray después de arrepentirse de abortar. A continuación de experimentar esta amarga decepción, nuevamente por los designios del destino, Lucy consigue adoptar a la niña de Elizabeth porque, al morir ésta en el hospital, no existe familiar alguno y nadie reclama a la indefensa criatura.

El padre perdido

Si hay algo que llama la atención es precisamente lo que no aparece. El hombre, o con

mayor exactitud el padre, está ausente casi por completo. Pareciera que la única relación que de verdad importa es la que se gesta entre la madre y la hija, o lo que es lo mismo, la mujer juega el rol decisivo, determinante y marcador de destino. Si fuera así, Karen y Elizabeth serían expresión y representantes de lo que se conoce en la actualidad como "familia posmoderna": monoparental, antiedípica, mutilada del padre, hombre andrógino, con fuerte rebeldía de los hijos, inversión generacional, con un yo descentrado, autobiográfico, individualizado de sus integrantes, pero, sobre todo, la madre poseedora de una fuerza engañadora con apariencia de esfinge y las mujeres dotadas de un sexo que ejercen sin restricciones y controladoras absolutas de todo el orden de la procreación¹⁷⁻²⁰. Efectivamente, es bastante probable que Elizabeth y Karen exhiban con especial claridad algunos de los dilemas que distinguen aunque acosan a la familia que ha surgido a partir de los comienzos de los años 70 en América^{21,22}.

Pero nuestro propósito es diferente a la perspectiva sociopsicológica, describir las manifestaciones tal como se presentan en la madre y en la hija y, como se dijo, lo primero que salta a la vista antes de cualquier teoría es la nebulosidad, presencia indistinta, lejanía o ausencia del padre. Como dice Heidegger, el mostrarse es posible gracias al ocultarse o no descubrirse, se entiende aquí que en un sentido psicológico y no filosófico²³.

El padre se insinúa en variadas formas y distancias. 1) Tom Weller es el padre biológico de Elizabeth. Ni siquiera parece saber de la existencia de la hija ya que aún le cuesta reconocer a Karen como la muchacha con la que hizo el amor en su adolescencia. Esto es, no sólo no pregunta por la vida de Karen sino que ni nombra a Elizabeth y, de las hijas propias, parece no echarlas de menos después que abandonaron el hogar; 2) Nadie menciona el padre de Karen, ni aún ella misma en los instantes de mayor desolación afectiva después de la muerte de su madre, dejando en suspenso si supo alguna vez de su existencia real; 3) El padrastro de Elizabeth parece haber jugado un papel hasta los 10 años cuando murió aunque ella optó por cambiarse de nombre, quizás movida por las discrepancias con su madrastra, pero en todo caso ese acto reflejó la relación especial o ambivalente hacia él;

4) El padre de la hija que Elizabeth engendra es desconocido hasta el momento del parto, minuto en el que el color oscuro de su piel delata su herencia. En cualquier caso, el vínculo entre padre e hija no existirá durante todo el embarazo por expresa voluntad de ella de no informar, aún de negar con inusual firmeza, la persona del progenitor y, lo más llamativo, incluida ella misma puesto que no pide ningún examen que le revelara su herencia; 5) En el caso de Steven, el vecino blanco con el cual Elizabeth mantiene encuentros sexuales fugaces y lo denigra de distintas formas, será más patente, porque no sólo no sospechará que pudo haber sido el padre de la hija que ella espera, sino que ni siquiera que está embarazada porque ella abandonará el edificio en el instante en que renuncia al bufete de abogados; 6) Aunque conocemos que la madre de Violet se inquieta y vela por su futuro debido a su condición de no vidente, ignoramos todo lo concerniente a su padre, incluida su existencia; 7) Del padre de la joven Ray desconocemos asimismo cualquier atributo así como del padre del hijo que ella lleva en su vientre; 8) Ni una sola frase merece el padre de la simpática niñita Cristi, cuidada con dedicación por Sofía, y si suponemos que no juega un papel en sus vidas actualmente es porque ésta no lo considera ni en el momento de la despedida final de Karen.

¿Hay otros padres en otras relaciones? Efectivamente los vínculos con el padre son diferentes cuando se trata de otras hijas, aunque son muy pocos en número. 1) Paco es especialmente afectuoso y cercano a Melissa y sus gemelos, y es esta cercanía la que permite a ella hablarle a Karen de la posibilidad de ponerse en contacto con su propia hija después de los años transcurridos; 2) Paul es dedicado, empático y próximo con sus dos hijos, como Elizabeth comprueba algo incómoda en los breves minutos que lo visita en su casa para despedirse, aunque él admitió que siempre se sintió más unido con su esposa.

Una extraña situación se produce cuando Elizabeth invita a Paul a tomar un vaso de vino a su departamento previo a intimar sexualmente. Antes de entrar se encuentran en el pasillo con la pareja de recién casados del lado, ella embarazada y Steven que será su futuro partner sexual esporádico, y Elizabeth presenta a Paul como "mi padre". Cuando se hallan solos

él le pregunta intrigado el motivo de su respuesta y Elizabeth explica que es para que se entretengan imaginando si fue su madre o su abuela una mujer blanca que se enredó con un negro, y esto les servirá porque los jóvenes actuales no saben qué hacer de sus vidas y tienen que estar todo el tiempo reinventándose.

La ausencia

Nietzsche se pregunta algo intrigado “¿cómo puede algo nacer de su contrario, por ejemplo lo racional de lo irracional, lo que se siente de lo que está muerto, la lógica de la ilogicidad [], la verdad de los errores?”²⁴. En palabras de Nietzsche ¿es posible que el padre de Elizabeth esté muerto para ella y sin embargo sienta su presencia en su vida, vale decir, que afectivamente exista y se exteriorice en la actualidad? También se puede formular de otra manera. ¿Está errada Elizabeth al dar por supuesto que su padre no tiene ninguna importancia puesto que ni siquiera se preocupa de indagar su nombre y si está en la ciudad de Los Ángeles, y la verdad es inversa, que esta incógnita la corroe interiormente? Con respecto a este último es cierto que ella está hablando de sus “padres”, involucrando con ello a su madre. Pero en esos instantes está confesándose con Paul, que es un varón que, como veremos más abajo, tiene una importancia fundamental en el presente de Elizabeth.

Al plantear Nietzsche su posición a la forma cómo el hombre se enfrenta y maneja su realidad, está claro que se refiere a un proceder que no es intelectual y producto de deducciones. Todas sus propuestas son inferencias o corolarios que obtiene por medio de una hermenéutica creada por su trabajo filosófico y especialmente sagaz capaz de mirar por debajo de lo que corrientemente se acepta como evidente de suyo (*selbstverständlich*). El problema radica en determinar cómo es posible fijar puntos de apoyo confiables que hagan posible que estas deducciones se conviertan en verificables de manera rigurosa. Freud se tropezó con una situación homologable - en algún sentido - cuando efectuaba una psicoterapia, especialmente en los instantes de mayor resistencia. Él interpretaba un sueño o un acto fallido después de haber escuchado con atención

las asociaciones y, en esas circunstancias, el paciente negaba y rechazaba su intervención. Pues bien, Freud aseveró que no bastaba que el paciente rebatiera o impugnara una interpretación para que ésta se considerara refutada -o tampoco que la aceptara y sin más se admitiera que era acertada. Lo que Freud nos enseñó, y es lo que nos incumbe para nuestro tema, es que la intervención 1) es acertada cuando no se basa en el significado consciente o directo sino en el indirecto o inconsciente; 2) éste no se expresa de manera inmediata sino cifrada en las palabras e imágenes del relato; 3) la intervención no es certera para todo momento sino solamente para ciertas circunstancias precisas y por esto hay que considerarla valedera exclusivamente para lo que está ocurriendo en el aquí y ahora del analizado; 4) la interpretación consiste en descifrar o descodificar lo manifiesto; y 5) por ello la confirmación efectiva y emocionalmente mutadora por parte del paciente es la indirecta u oblicua²⁵⁻³⁰.

Hay dos momentos en la vida de Elizabeth en que nos parece que se confirma nuestra hipótesis sobre la importancia decisiva del padre en su vida. El primero, cuando ella describe su relación con sus padres adoptivos. De modo casi indiferente informa que su padre adoptivo murió cuando ella contaba diez años de edad y todo el afecto, una rabia intolerable, la continuó experimentando hacia su madre, rabia que la impulsó a que ella abandonara su hogar a los catorce. Cuesta poco imaginarse que el posible cariño hacia su padrastro se transformó en el contrario de resentimiento y odio y se desplazó hacia su madrastra porque es el abandono el que importa -la muerte entendida como abandono -, que se da a conocer en el cambio no sólo de nombre sino especialmente de apellido. Esta deserción no representa sino una repetición del dolorosísimo abandono original de su padre verdadero, un revivir una antigua traición que la marca para que no pueda ya jamás confiar en los hombres, especialmente si son mayores.

El segundo episodio es igualmente ambiguo, por ello particularmente importante como ratificación, pero además la va a impulsar a la acción, lo que le dará un significado especial y único que analizaremos después. En el instante de presentar a Paul como su padre a los vecinos, su tono irónico, despectivo y despreciativo con que los trata esconde muy cuidado-

samente la sinceridad que subyace a sus palabras; esto es, detrás de la mentira (objetiva) está viva la verdad (psicológica). ¿Qué significa lo anterior? Ella afirma que Paul es su "padre" (real vivo), lo que es falso, y no explica ni se explica a ella misma que es su padre (simbólico muerto), lo que es cierto. Esta situación es además especialmente decidora: se decide pasar de la palabra a la acción (*agieren, acting out*); por tanto, aquel con quien está hablando es aquel con quien va a tener una relación sexual real actual, quien no es sino el padre desplazado de su infancia pérdida. Está tan pérdida su primera infancia que en momento alguno tendrá la sospecha que su presente, que ella cree dominar completa y autocráticamente, va a nacer de su opuesto, su pasado, que la sobrepasa y la maneja sin saberlo.

La ausencia, la negación, la negatividad, la huella o traza han ocupado desde hace mucho a investigadores de distintas corrientes y permiten aprehender la persona de Elizabeth desde diferentes perspectivas³¹⁻³⁷. ¿Cómo entender la traza específica de su pasado en su accionar concreto presente? Queremos reducirnos solamente a unas indicaciones elementales de Freud para captar mejor las acciones de ella, dejando para otra oportunidad entrar en mayores detalles y comprenderla desde ángulos distintos igualmente legítimos. Apuntó Freud a que la ausencia, que alguien importante no surja en parte alguna, debe hacer sospechar que se esconde disfrazada en otro lugar, al igual que acaece en los sueños cuando una persona reemplaza a otra³⁸. El padre biológico nunca es mencionado por Elizabeth, ni siquiera en la carta que le dirige a Karen para finalmente ponerse en contacto con ella, lo que hace necesario rastrearlo en un sitio o situación muy alejados. En lugar de ser una persona rubia como ella, es negra como Paul, en vez de ser adolescente como cuando la engendró, es mayor como Paul, contrariamente a no interesarse por él y no preguntar más por su vida, se aproxima y muestra afecto e interés hacia Paul, opuestamente a dejarse enseñar por él ella seduce a Paul activa y diestramente. O lo que es lo mismo ¿no pregunta jamás por su padre porque ya "conoce" (en su inconsciente) que lo ha encontrado en Paul?

A su vez, dice Freud, la formulación de un "no" activo por parte de Elizabeth - "no" hay "ellos" (o "él") porque vivimos en la misma ciu-

dad y, si hubieran tenido el menor deseo, lo hubieran conseguido - apunta a que la representación ya se encuentra en su preconscious aunque todavía no puede penetrar como tal o directamente en el consciente, y escoge la vía de la negación como estadio previo para ser aceptada plenamente con posterioridad, cuando sea menos dolorosa³⁹⁻⁴⁰. Como hicimos notar más arriba, la negación de Elizabeth se la dirige a Paul, puesto que es éste el que la conmina a indagar por sus padres, con lo cual ella rechaza doblemente su dependencia del hombre-padre, tanto del actual como el del pasado. Pero Freud se afanó por diferenciar la neurosis de la psicosis por el tipo y profundidad de repulsa de sus contenidos psíquicos que la persona lleva a cabo. No se trata del rechazo absoluto (*Verleugnung*) o repudio completo (*Verwerfung*) de la percepción de un hecho dolorosísimo del mundo real en la infancia más temprana y que después ésta se impone desde el mundo exterior, por ejemplo en forma de alucinación, o "lo que ha sido suprimido (*das Aufgehobene*) en el interior retorna desde el exterior"^{41,42}. No se presenta pues como la no existencia de algunas representaciones decisivas, de una represión originaria (*Urverdrängung*) de fantasías o escenas primordiales (*Urphantasie*), como en el caso del senador Schreber, que fue arrasado por una grave psicosis con importante deterioro del juicio de la realidad⁴³. Es algo menos invasor y deja al aparato psíquico indemne, es la represión propiamente dicha (*Verdrängung*) en que el peligro proviene del mundo interno antes que del externo, porque la satisfacción de un impulso que podría producirse originaría una angustia especialmente intensa pero sin alcanzar a amenazar con aniquilar a la persona, en nuestro caso, saber de la intensa pulsión amorosa que Elizabeth tiene del padre jamás visto aunque siempre imaginado y anhelado en su interioridad⁴⁴. Es una suerte de *Entstellung* en el doble sentido que tiene en alemán: por una parte, es una "trasposición", las ideas o afectos se expresan en otro registro o nivel y, por otra, se "desfiguran" estas representaciones de forma tal que únicamente pueden ser reconstruidas mediante el trabajo de una interpretación descifradora⁴⁵. De hecho esta represión posterior (*Nachdrängen*) se sirvió de varios mecanismos de defensa coadyudantes más o menos adaptativos o "superiores" como para permitir que

Elizabeth desarrollara su identidad propia de manera firme y autosuficiente, y se realizara exitosamente en su vida profesional⁴⁶.

La depresión negada

La búsqueda permanente de Karen de su hija y viceversa de Elizabeth de su madre, aunque al comienzo parece que no existiera y que la narración consistiera en ir mostrando un destino implacable y enigmático que las mantiene separadas desde el alumbramiento, termina por irrumpir en el consciente de cada una de las involucradas y las hace cambiar. Impulsadas por terceros, ambas admiten la necesidad de la otra aunque hayan evitado sistemática y emocionalmente reconocerlo durante casi toda sus vidas -Karen, desde los catorce años, Elizabeth, desde su nacimiento mismo, Karen, escribiéndole cartas que no enviaba para cada cumpleaños, Elizabeth, cambiando nombre como para no reconocerse hija de su madre adoptiva y esperar a la verdadera para que le diera su nombre original que siempre ignoró. Es el imprevisible azar, no sus ansiedades internas, el que impedirá que se reunan las dos, azar que se materializa en una carta que se traslapa en una institución bien intencionada, una variedad de la clásica "novela familiar" descrita por Freud tempranamente con especial perspicacia⁴⁷. Esta manera de entender sus existencias, aunque parcialmente cierta, vuelve a caer en la posibilidad de pasar por alto la persona del padre y en un respecto central: la depresión que está a la base.

Al plantear una depresión básica en Elizabeth debemos tener ante la vista que ésta se expresará - y al mismo tiempo negará - en tres niveles diferentes: su relación con la muerte, su relación con la mujer y su relación con el padre. Empecemos con su relación con la muerte. Al enterarse del diagnóstico planteado por el obstetra de placenta previa, Elizabeth no duda ni un instante a pesar de la inequívoca recomendación de éste de operarse. No quiere para ella la cesárea y perder la conciencia con la anestesia, ansia ver y sentir el grito original de su bebé, anhela tener la conciencia absolutamente lúcida para ser la primera en conocer a su hija. Anteriormente tampoco había vacilado con la ginecóloga compañera de

universidad que le hizo el diagnóstico de embarazo: se indigna hasta caer en la ira frente a la propuesta que le plantea de someterse a un aborto. En un caso, posibilidad de poner término a la vida de su hija en su vientre, y así continuar con su existencia libre como hasta estos momentos; en el otro, posibilidad de morir por el alto riesgo involucrado en una placenta previa, aunque el someterse a una cesárea sería bastante seguro como para que no peligrara su existencia. Se trata de la muerte, la de su bebé y la suya. Matar a la hija que está en su vientre y aproximarse peligrosamente a morir en el intento de acoger con todo su amor a su criatura cuando elle ingrese al amenazante e inmisericorde mundo de los adultos. No puede dejar de llamar la atención que no son términos contrapuestos, Elizabeth podría rehusar el aborto y sin embargo, proteger su vida siguiendo las estrictas prescripciones médicas. Esta constatación objetiva no se corresponde con su accionar, que se lleva a cabo como si fueran contrapuestos, aún antagónicos. Esto nos impulsa a pensar que la muerte juega un papel inconsciente profundo en su vida; o mejor, la muerte adquiere un sentido que antes de saber del embarazo parecía no tenerlo, o si lo tenía era bastante diferente.

Partiendo desde sus trabajos pioneros sobre los sueños Freud ha repetido que en el inconsciente no sólo no existe la negación sino tampoco la representación de la muerte misma^{48,49}. Pero las cosas no son tan simples, existen matices y elaboraciones sutiles por parte del aparato psíquico de modo que el símbolo del final resulta ambiguo o incomprensible si no se somete antes a un minucioso análisis. Comentando que en Shakespeare los temas de la mujer y la muerte aparecen entrelazados con bastante regularidad, Freud se preocupó especialmente de ellos tanto en "El mercader de Venecia" como especialmente "El rey Lear"⁵⁰. En esta última obra surge la mujer íntimamente relacionada con las estaciones del año. Su fundamento radica en la tradición occidental temprana en que las poderosas diosas griegas Moira (Destino), las Horas y las Normas, "se convirtieron en las guardianas del orden natural y del orden divino que hace que las cosas de la naturaleza se sucedan en secuencia inmutable", o lo que es lo mismo, "como si los hombres sólo hubiesen percibido toda la gravedad natural cuando ellos mismos

tuvieron que someterse a ellas", a los designios de la mujer⁵¹. "El rey Lear" enseña claramente que "son tres las relaciones inevitables que el hombre mantiene con la mujer: la que le da la vida, la que se convierte en su compañera y la que lo destruye...: la madre misma, la amada -elegida a su imagen - y, finalmente, la Madre Tierra, que lo recibe una vez más". Lear rechazará inicialmente a Cordelia, la hija menor y, tras haber comprendido su error, después de su muerte la escogerá y llevará sollozando en sus brazos a su última morada. Sin embargo, si invertimos los términos de la imagen como es habitual en los sueños, es Cordelia la que finalmente lo preferirá conduciendo al anciano a su lecho de muerte porque ella era la representación de la muerte todopoderosa. Cordelia es similar a la bella Porcia de "El mercader de Venecia" aunque de manera también invertida puesto que, a diferencia de Cordelia, ella había sido la elegida, en su caso, como esposa por el tercer varón en disputa, Basanio, cuando este optó por el cofrecito de menor valor, el confeccionado de plomo, o sea, ella ya había insinuado que era la muerte simbolizada en el gris y su amado la había comprendido inconscientemente al favorecerla frente al oro y la plata⁵².

¿Es Elizabeth una Cordelia que es llevada por su padre hacia su morada final - el obstetra de mayor edad que la opera y termina en su muerte - en lugar de la ginecóloga de su edad que le propone el aborto, como culminación de su relación largamente anhelada y finalmente consumada? Parece interesante pero insuficiente como para captarla en toda su complejidad. Dos hechos resaltan con particular fuerza. Por una parte, la propuesta de aborto parece ser el gatillo del cambio de Elizabeth: hasta esos momentos, nada había en su vida que hablaba a favor de tener una hija, al contrario, el haberse ligado las trompas muy joven era una demostración indesmentible de su decidida repulsa (consciente). Por otra, la posibilidad de pagar como precio su propia vida, tiene menos trascendencia para ella que ver nacer personalmente y con completa lucidez a su hija. En síntesis, permitir matar (a la hija) o permitir que muera (ella misma). Como hicimos notar, a pesar de que realmente no son necesariamente excluyentes, son opuestos para su mundo interno porque ella perseguirá con fiereza inmovible el ver su nacimiento,

lo que la precipitará rápida e irreversiblemente en su muerte. La sospecha ahora se convierte en certidumbre: existe un vínculo de sentido profundo y esencial entre oponerse absolutamente al abortar, ser testigo presencial del nacimiento de la propia hija y exponerse activamente a morir en el intento.

El segundo nivel se relaciona con la mujer y ella como mujer. Queda claro que Elizabeth ha sufrido una carencia absoluta. La ausencia o pérdida de su padre es una herida tan profunda y precoz que ha dejado una huella indeleble, un duelo nunca "vivenciado" conscientemente (*erlebt*) pero sí "vivido" realmente (*gelebt*) en su interior, en su psiquis de manera repetida. Cada nueva relación con un hombre es a la vez un revivir la necesidad de una experiencia de unión con él como a su vez un desencanto doloroso y rabioso, un deseo de intimar con un varón y una agresión porque nunca corresponde al buscado y por ello con el que se descarga con maltratos denigrantes, como en el caso de Steven. Por decirlo así, la depresión producto del abandono es negada y está escondida detrás de una presunción y altanería que se exterioriza con los hombres, a los que usa de manera humillante, desafiante y jactanciosa. En otros términos, si la depresión está negada es gracias al uso de la agresividad, irritabilidad e hipersensibilidad ante cualquier asomo de añoranza del hombre o echar de menos su compañía.

Pero ¿es más agresiva con el hombre que con la mujer? A su futuro jefe le confidencia que prefiere trabajar con hombres que con mujeres porque ella no es del gremio, o no las apoya en sus frustraciones o reivindicaciones hacia ellos, o las encuentra envidiosas frente a sus logros profesionales. Pareciera entonces que la rabia propiamente tal está dirigida a la mujer y el desprecio hacia el varón, ataque furioso ante las competidoras y descalificación menospreciadora por sus objetos de relación sexual. La rabia hacia la mujer se introyecta - la sombra del objeto cae en el yo - y se identifica con ésta, por lo que se vuelve contra parte de su persona en la forma de incapacidad de amar, o lo que es lo mismo, amar unido indisolublemente al odio y desdén⁵³.

El tercer nivel está relacionado con el padre ¿Y quién es Paul? 1) La persona mayor que representará su padre perdido y por vez primera encontrado después de un muy largo

periplo, una vuelta al hogar tras haber sido sometida a múltiples aventuras y pruebas; 2) el individuo que le hará consciente de la necesidad de reconciliarse con su madre odiada por haber representado su competidora y que ella supuso que se vengó después de la derrota por no ser la única y la preferida, abandonándola al nacer; 3) el hombre con el que se unirá a través de un hijo producto de un amor arrebatador y embriagante; y 4] el sujeto prohibido para siempre por el que tendrá que dar su vida a cambio de calmar sus sentimientos de culpa, castigo insoslayable por haber trasgredido las leyes fundamentales de la vida amorosa.

Lo que estamos afirmando es que Elizabeth sufre de una profunda depresión negada de muy larga data que se expresa por medio de penetrantes sentimientos de culpa inconscientes que, antes de conocer a Paul, se manifestaban en una pérdida casi absoluta de experimentar afecto, ternura, apego y compasión en el área de la vida amorosa y, después del encuentro íntimo y decisivo con Paul, en la necesidad de ser castigada sin misericordia hasta con su vida su falta cometida aunque alcanzando a reparar parcialmente este pecado, que le permitió dar nacimiento a una hija representante de su parte buena, descontaminada, purificada, idealizada. La identificación positiva y luego la superación de su madre fue sanadora, sin embargo sólo parcialmente, los deseos de muerte hacia ella escondidos tras esta introyección de ella así como engendrar un hijo de su marido, que es su padre, transgredieron las leyes más arcaicas que regían implacablemente su mundo interno.

Conclusiones

La figura de la madre merece un más amplio tratamiento que el efectuado hasta aquí. Karen y Elizabeth están referidas permanente y profundamente la una a la otra e ignorar esta verdad psicológica interna constituye un *Kunstfehler*, como diría Freud, un error técnico. Pero lo contrario también lo es, como apuntamos al comienzo, especialmente después de revisar la historia del psicoanálisis de los últimos años, que ha experimentado una profunda inversión y ha sacado a la luz aspectos de la realidad psicológica que estaban ocultos por otros más

inmediatos y accesibles.

Freud se centró en la problemática edípica en que lo nuclear estaba en el incesto, el asesinato y la culpa inconsciente consiguiente. Posteriormente Melanie Klein cuestionó la importancia decisiva del padre tiránico e introdujo la relación imaginaria con los objetos primitivos, pasando desde lo edípico a lo preedípico y al vínculo arcaico con la madre fantasmática. Si Freud descubrió en el adulto al niño reprimido, Klein reveló lo que ya estaba reprimido en el niño, esto es, el bebé. Si Freud reflejó los deseos de muerte hacia el progenitor, Klein describió la gran simbiosis o fusión destructiva con la madre: un mundo salvaje, inaccesible a la ley, librado ya no al despotismo paterno, sino a la crueldad del caos materno⁵⁴⁻⁵⁸.

Queremos permanecer en la vertiente referida al padre y, si permite entender mejor la dinámica profunda, es una cuestión que decidirá el lector después de haber visto el film⁵⁹. Afecta a ambas si bien de manera bastante desigual, aunque se puede proponer que la una muestra de manera sutil la que afecta a la otra de manera más masiva y destructiva. Karen reprimirá todo su conflicto con su padre y el hombre volviéndose hacia su hija: sus remordimientos por sus deseos de muerte hacia ella son, propiamente interpretados, dirigidos al varón - superficialmente a su pareja y en el fondo al padre. O sea, en lugar de experimentar una depresión por la pérdida de ambos, la pareja juvenil aunque sobre todo el padre, la negará desplazándola por una añoranza por su bebé por lo que, una vez que conoce a su nieta como imagen sustituta de ella, consigue por fin la calma interior por representar a su hija abandonada. Ya no tiene que culpase de nada, los impulsos agresivos no tienen ya más un objeto. En un nivel superficial, la hija ha desmentido el poder asesino de su odio al engendrar la nieta, o sea, ella no la mató; en el nivel más básico y determinante, el padre no la ha abandonado para siempre porque ha encontrado a Paco.

Elizabeth experimenta lo que su madre sintió pero en un nivel bastante más temprano, por tanto con mayor componente agresivo y aniquilador. Vale decir, sus pulsiones amorosas están infiltradas con pulsiones hostiles de intensidad por momentos aterradoramente a causa de su biografía más castigada traumáticamente. La ausencia absoluta del padre, la repulsa

inicial de la madre, la (posible) repetición de sus carencias básicas por parte de sus padres adoptivos fueron insuperables, a pesar de haber obtenido formarse una interioridad fuerte para desempeñarse autónomamente y contar con una inteligencia superior. Pese a que la vida le proporcionó una segunda oportunidad, o ella la buscó inconscientemente, esta nueva versión fue del todo diferente a la de Karen y si ella reparó en su bebé en parte sus carencias, privaciones y heridas, no bastaron para superar su masiva depresión inicial y sentimientos de culpa destructivos acompañantes.

Referencias

- 1.- Gadamer H-G. Die Aktualität des Schönen. Kunst als Spiel, Symbol und Fest. Stuttgart: Reclam, 1989
- 2.- Vargas Llosa M. La verdad de las mentiras. Ensayos sobre literatura. Barcelona: Seix Barral, 1990
- 3.- Kundera M. El arte de la novela. Barcelona: Tusquet, 1986
- 4.- Heidegger M. Der Ursprung des Kunstwerkes. En: Heidegger M. Gesamtausgabe 5. Frankfurt: Klostermann, 1984
- 5.- Ricoeur P. Temps et récit. II. La configuration dans le récit de fiction. Paris. Éditions du Seuil, 1984
- 6.- Figueroa G. La depresión en la tragedia griega clásica: la melancolía delirante de Orestes. Trastor ánimo 2009; 5: 159-172
- 7.- Figueroa G. Depresión interna: "Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella". Trastor ánimo 2010; 6: 125-133.
- 8.- García R. Mother and Child. 21st Century Pictures Pty/ DVD, 2003
- 9.- Husserl E. Phänomenologische Psychologie. Vorlesungen Sommersemester 1925. Husserliana IX. Den Haag: Martinus Nijhoff, 1962
- 10.- Husserl E. Die Idee der Phänomenologie. Fünf Vorlesungen. Husserliana II. Den Haag: Martinus Nijhoff; 1950
- 11.- Figueroa G. La psicología fenomenológica de Husserl y la Psicopatología. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46: 224-237
- 12.- Freud S. Eine Kindheitserinnerung des Leonardo da Vinci. Gesammelte Werke VIII 1910: 127-211
- 13.- Anzieu D. L' auteur travaillé par la création. En: Anzieu D. Le corps de l'oeuvre. Paris: Gallimard, 1981
- 14.- Gadamer H-G. Wahrheit und Methode. Grundzüge einer philosophischen Hermeneutik. 4. Auflage. Gesammelte Werke. Band I. Tübingen: JCB Mohr (Paul Siebeck), 1975
- 15.- Freud S. Briefe an Wilhelm Fließ 1887-1904. Frankfurt: Fischer, 1985
- 16.- Bion WR. Learning from experience. London: Heinemann, 1962
- 17.- Roudinesco É. La famille en désordre. Paris: Arthème Fayard, 2002.
- 18.- Shorter E. The making of modern family. New York: Fontana, 1979
- 19.- Roussel L. La famille incertaine. Paris: Odile Jacob, 1989
- 20.- Delumeau J, Roche D, comp. Histoire des pères et de la paternité. Paris: Larousse, 2000
- 21.- Derrida J, Roudinesco E. De quoi demain. Paris: Arthème Fayard, 2001
- 22.- Delaisi de Parseval G. La part du père et de la mère à l'aube de l'an 2000. En: Liber amicorum Marie-Thérèse Meulders-Klein. Droit comparé des personnes et de la famille. Bruseles: Bruylant, 1998
- 23.- Heidegger M. Das Wesen der Wahrheit. En: Heidegger M Gesamtausgabe 9. Frankfurt: Klostermann, 1976
- 24.- Nietzsche F. Menschliches, Allzumenschliches. Werke in drei Bänden I. München: Hanser, 1966
- 25.- Freud S. Die endliche und die unendliche Analyse. Gesammelte Werke XVI 1937; 57-99
- 26.- Freud S. Die Handhabung der Traumdeutung in der Psychoanalyse. Gesammelte Werke VIII 1912; 349-357
- 27.- Freud S. Ratschläge für den Arzt bei der psychoanalytischen Behandlung. Gesammelte Werke VIII 1912; 375-387
- 28.- Figueroa G. La validación en psicoterapia dinámica. Rev Chil Neuro-Psiquiat 1984; 38: 9-16
- 29.- Figueroa G. Interacción personal y validación en psicoterapia dinámica. El caso del "Hombre de los lobos" de S. Freud. Rev Chil Neuro-Psiquiat 1985; 23: 119-126
- 30.- Langs R. A primer of psychotherapy. New York: Gardner, 1988
- 31.- Derrida J. Marges de la philosophie. Paris: Minuit, 1972
- 32.- Derrida J. Résistances- de la psychoanalyse. Paris: Galilée, 1996
- 33.- Roudinesco É. Pourquoi la psychoanalyse? Paris: Arthème Fayard, 1999
- 34.- Volpi F. El nihilismo. Buenos Aires: Biblos, 2005
- 35.- Kristeva J. Les nouvelles maladies de l'âme. Paris: Arthème Fayard, 1993
- 36.- Lacan J. Le séminaire sur "La lettre volée". En Écrits. Volume 2. Paris: Éditions du Seuil, 1966
- 37.- Derrida J. La carte postale. De Socrate à Freud et au-delà. Paris: Flammarion, 1980
- 38.- Freud S. Die Traumdeutung Gesammelte Werke II/III 1900; 1-642
- 39.- Freud S. Die Verneinung. Gesammelte Werke XIV 1925; 9-16
- 40.- Freud S. Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse. Gesammelte Werke XI 1917; 1-497
- 41.- Freud S. Abriß der Psychoanalyse. Gesammelte Werke XVII 1953; 63-140.
- 42.- Freud S. Bemerkungen über einen Fall von Zwangneurose. Gesammelte Werke VII 1909; 381-465
- 43.- Freud S. Psychoanalytische Bemerkungen über einen autobiographisch beschriebenen Fall von Paranoia (Dementia Paranoides) Gesammelte Werke VIII 1911; 239-319
- 44.- Freud S. Die Verdrängung. Gesammelte Werke X 1915; 247-262
- 45.- Freud S. Über den Traum. Gesammelte Werke III/III 1901; 643-698
- 46.- Freud A. Das Ich und die Abwehrmechanismen. 8. Auflage. München: Kindler, 1977
- 47.- Freud S. Der Familienroman der Neurotiker. Gesamm-

- melte Werke VII 1909; 227-281
- 48.- Freud S. Die Handhabung der Traumdeutung in der Psychoanalyse. Gesammelte Werke VIII 1912; 349-357
- 49.- Freud S. Zeitgemäßes über Krieg und Tod. Gesammelte Werke X; 1915: 323-356
- 50.- Shakespeare W. The complete works of William Shakespeare. Cleveland and New York: The World Publishing Company, 1942
- 51.- Freud S. Das Motiv der Kätschenwahl. Gesammelte Werke X; 1913: 25-38
- 52.- Schur M. Freud. Leben und Sterben. Frankfurt: Fischer, 1972
- 53.- Freud S. Trauer und Melancholie. Gesammelte Werke X. Frankfurt: Fischer, 1917; 427-446
- 54.- Klein M. Envy and gratitude. London: Tavistock Publications, 1957
- 55.- Klein M. The Oedipus complex in the light of early anxieties. The writings of Melanie Klein. Vol 1. London: Hogarth, 1974
- 56.- Klein M. Mourning and its relation to manic-depressive states. Int J Psycho-Anal 1940; 21: 125-153
- 57.- Rof Carballo R. Fronteras vivas del psicoanálisis. Madrid: Karpos, 1975
- 58.- Appignanesi L, Forrester J. Freud's women. New York: Other Press, 1992
- 59.- Freud S. Dostojewski und die Vätertötung. Gesammelte Werke XIV 1928; 397-418

INFORMES BREVES

Lamotrigina y Lactancia

Alberto Covarrubias G.¹

Lamotrigine and Breastfeeding

Introducción

El uso clínico de los fármacos antiepilépticos se ha extendido no sólo al tratamiento de la epilepsia, sino que también al manejo de una variedad de cuadros neuropsiquiátricos, tales como el trastorno afectivo bipolar, trastorno por descontrol de impulsos, migrañas y síndromes dolorosos. La lamotrigina ha emergido como un tratamiento de primera línea en mujeres de edad reproductiva, tanto en epilepsia, como también para mantenimiento del trastorno afectivo bipolar. El uso de lamotrigina en edad reproductiva se ha propagado por la creciente evidencia sobre su seguridad durante la gestación, pese a que la *U.S Food and Drug Administration* (FDA) ha catalogado el uso de la lamotrigina durante el embarazo con letra C, es decir, que existen estudios realizados en animales que han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero sin estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas, por lo que sólo se debe usar si los beneficios superan a los riesgos. En términos generales, el riesgo global de presentar una malformación fetal mayor tras la exposición a lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo, es de un 2,6%, porcentaje similar al obtenido en individuos no expuestos y comparativamente inferior a los porcentajes obtenidos en madres expuestas a otros anticonvulsivantes como ácido valproico y carbamazepina. Pese a lo anterior, existe evidencia que sugiere un aumento de malformaciones específicas tras la exposición a lamotrigina durante el primer trimestre

del embarazo, tales como paladar hendido y labio leporino. En un estudio publicado el año 2008 por el *North American Anti-Epileptic Drug Pregnancy Registry*, demostró un aumento relativo de hendiduras orales en 10,4 veces. Por otra parte, el Registro Prospectivo Del Uso De Fármacos Anticonvulsivantes Durante El Embarazo En Inglaterra, no demostró resultados concluyentes¹⁻⁶.

Todo lo anterior, nos demuestra los grandes avances en investigación respecto al uso de lamotrigina en el embarazo y que han favorecido el aumento de la población de embarazadas en tratamiento con lamotrigina. Muchas de estas madres, continuarán el tratamiento con lamotrigina durante el período de lactancia, lo que nos lleva a preguntar ¿Qué información se dispone sobre la seguridad de la exposición a lamotrigina en los lactantes amamantados con leche materna, de madres en tratamiento con este fármaco? Desafortunadamente, los datos disponibles respecto a la excreción de lamotrigina en la leche materna y los efectos clínicos que pudiese ocasionar en el lactante son escasos, lo que dificulta elaborar normas seguras de tratamiento en el período de lactancia. Este tema es muy relevante, ya que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y agrupaciones nutricionales, recomiendan la lactancia materna como la forma ideal de nutrición en el primer año de vida ¿Por lo tanto, que se le debe indicar a una madre nodriza en tratamiento con lamotrigina? Sólo se disponen de recomendaciones generales para el uso de fármacos anticonvulsivantes en la lactancia,

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Marzo 2011

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico, Universidad de Chile.

tales como los publicados el año 2007 por Zachary en el Journal Clinical of Psychiatry, donde sugiere que:^{7,8}

- 1) Todas las mujeres en edad reproductiva deben ser tratadas asumiendo que pueden estar embarazadas o amamantando desde la primera visita.
- 2) La alimentación con fórmulas de inicio o mantención es una opción viable.
- 3) Si un fármaco fue efectivo durante el embarazo no debiese ser suspendido en el período de lactancia, ya que el cambio de tratamiento puede tener más riesgos que beneficio.
- 4) Se debe tratar de usar fármacos que han resultados exitosos en forma previa en el individuo.
- 5) La monitorización del fármaco en el lactante debe ser congruente con los estudios realizados en adultos.
- 6) La clasificación de seguridad de fármacos y lactancia es inespecífica y no refleja necesariamente la cabalidad de los datos disponibles.
- 7) Los sitios académicos elaborados y revisados por pares, proveen hasta el momento, la mejor información clínica.

Por lo tanto, el propósito de este reporte, es revisar en forma breve, pero actualizada, los estudios que han investigado la exposición a lamotrigina en el lactante a través de la lactancia materna, considerando aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos y clínicos, tanto en la madre como en el lactante, con el fin de aproximarse a una recomendación sobre que se le debe indicar a una madre nodriza en tratamiento con lamotrigina, más allá de las recomendaciones generales.

Farmacodinamia y Farmacocinética

En 1994 la FDA, aprobó la lamotrigina como tratamiento adyuvante de las crisis parciales en adultos y niños mayores de 2 años. También está aprobada como terapia adyuvante en las crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut, en las convulsiones tónico-clónica generalizadas primarias, crisis de ausencia y en el tratamiento de mantención del trastorno afectivo bipolar. La lamotrigina bloquea tanto los canales de sodio voltaje-depen-

dientes, como los canales de calcio voltaje-dependientes tipo N, P/Q, T y R, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitatorios y estabilizando la membrana pre-sináptica. También es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa. Se absorbe rápida y completamente por vía oral con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 98% y no es afectada por las comidas. El peak de la concentración plasmática ocurre 1,4 a 4,8 hrs luego de la administración oral. Su vida media es 25,4 a 32,8 hrs. Su metabolismo es principalmente hepático por conjugación, mediado por la enzima uridin-difosfato-glucuronil-transferasa (UDPG-transferasa) y luego sus metabolitos se excretan por el riñón⁹⁻¹³.

La concentración de lamotrigina tanto a nivel de perfusión placentaria como de sangre del cordón umbilical, es igual a las concentraciones plasmáticas maternas. Esta última, en el período post-parto, varía entre los diferentes estudios, al igual que las concentraciones de lamotrigina en la leche materna. Por lo anterior, para lograr comprender los estudios de farmacocinética de lamotrigina en la leche materna y en el lactante, es importante conocer algunos conceptos de uso habitual en la práctica clínica, tales como la relación entre la concentración de lamotrigina en la leche materna, respecto a la concentración plasmática de la madre (*Milk to Plasma Relation* que se abrevia Relación M/P), la dosis teórica recibida por el lactante (*Theoretical Infant Dose* que se abrevia TID) y la dosis relativa recibida por este (*Relative Infant Dose* que se abrevia RID)^{14,15}.

La Relación M/P o relación entre la concentración de lamotrigina en la leche materna, respecto a la concentración plasmática de la madre, es un parámetro que refleja la cantidad de fármaco que logra traspasar a la leche materna y que está disponible para ser "ofertado" al lactante. La TID o dosis teórica recibida por el lactante, es un indicador que se calcula multiplicando la cantidad de leche ingerida al día por el lactante, por la concentración plasmática de lamotrigina de esta, obteniéndose los miligramos (mg) totales ingeridos en un día. Luego, este valor se divide por el peso del neonato, lo que informa de los mg por kilogramos (Kg) de lamotrigina, que habría consumido el lactante en un día. Su valor es variable, ya que dependerá del volumen total de leche ingerido en 24 hrs. Por otra parte, si este valor en mg/

Kg/día se expresa como porcentaje de la dosis materna ingerida, también expresada en mg/kg/día, se obtiene la dosis relativa recibida por este, denominada RID (Relative infant dose). Este último indicador, es una forma sencilla de expresar que porcentaje de la dosis materna por Kg, llega finalmente al lactante. Es un parámetro útil, ya que como orientación general, los fármacos con una RID menor al 10% serían seguros, pero aún no hay evidencia sólida que avale esta afirmación. Por otra parte, también es muy importante considerar no sólo las relaciones entre las dosis en mg ingeridas por el lactante y la madre, sino que también las relaciones entre sus concentraciones plasmáticas, tanto total como libre, ya que el fármaco en el lactante podría unirse en menor grado a las proteínas plasmáticas o ser depurado en forma más lenta, aumentando su concentración en la sangre. Por lo tanto, el lactante podría tener concentraciones plasmáticas más elevadas que la madre, frente a la misma dosis por kg/día, con el consecuente riesgo de toxicidad. Es decir, no sólo es importante saber "cuanta droga ingresó al lactante", sino que también, como esta se comporta farmacocinéticamente en él¹⁶.

Ya expresados los conceptos de relación M/P, TID y RID, podremos comprender las publicaciones que estudiaron la farmacocinética de lamotrigina en el lactante y leche materna. Un estudio representativo de los datos obtenidos en otras series y que estudió los parámetros previamente explicados de la lamotrigina, es el realizado por Newport y cols, el año 2008, donde estudió la farmacocinética de la lamotrigina en 30 madres nodrizas en tratamiento con este fármaco y sus respectivos lactantes. La dosis promedio materna al día de lamotrigina fue de 386,5 mg. En este trabajo, se midió la relación M/P, TID y RID. Entre los resultados destaca que la relación M/P varió entre 0,05 y 1,47, lo que demuestra su gran variabilidad, con el potencial riesgo de que el lactante sea expuesto a una leche materna con una concentración de lamotrigina aún más alta que la de la propia madre. El TID fue de 0,51 mg/kg/día, menor en comparación a la dosis recomendada de 4,4 mg/kg/día para tratar convulsiones neonatales. La RID fue de un 9,2%, lo que es menor a otros reportes que señalaban valores de un 22%. El porcentaje entre lamotrigina plasmática total neonatal, respecto al

plasma materno fue de 18,3%, en cambio el porcentaje entre las fracciones libres neonatal/materna fue de 30,9%¹⁶.

Por lo tanto, este estudio demostró la gran variabilidad que existe en el traspaso de lamotrigina desde el plasma materno a la leche materna, si bien las dosis totales por kg/día (TID) recibidas por el lactante serían bajas y con una dosis relativa total (RID) bajo el 10%, que está dentro de lo recomendado. Pese a lo anterior, las relaciones de concentración plasmática de lamotrigina total y libre, neonato/maternas, son elevadas, lo que aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos, pese a tener una RID teóricamente adecuada. Por lo tanto, es debido a esta variabilidad, el que no se puede elaborar una recomendación que establezca una dosis segura de lamotrigina materna durante la lactancia.

Para comprender los factores que explican esta variabilidad en la concentración plasmática total y libre de lamotrigina neonatal, con su consecuente riesgo de toxicidad, se deben tener en consideración factores que pueden alterar la glucuronidación hepática y por ende, el metabolismo de lamotrigina, tales como edad, medicación concomitante, tanto de la madre como en el lactante, y factores genéticos, entre otros.

Los niveles de lamotrigina plasmática neonatal, disminuyen en la medida que el infante y sus enzimas hepáticas maduran con la edad, aumentando el clearance hepático de lamotrigina. En el período intra-uterino la glucuronidación fetal es inmadura e inefectiva. La maduración hepática ocurre en el período postnatal con la aparición de formas adultas de UDPGT alrededor de los 3 meses de edad. Estas enzimas maduran en forma heterogénea, por lo que recién al cabo de 3 años se alcanza una maduración adulta, lo que explica la gran variabilidad individual. Además, es importante considerar que los niveles plasmáticos en el lactante se estabilizan a partir del décimo día de vida, ya que antes, varían en mayor magnitud en relación a la evolución de la constitución láctea y también según el intervalo de tiempo que transcurre entre la última ingesta de lamotrigina y el amamantamiento¹⁷.

Por lo tanto, esta información es útil para el clínico, ya que permite comprender que el período de máximo riesgo para el neonato son los 3 primeros meses de vida, donde el

clearance hepático de lamotrigina es menor y en especial durante los 10 primeros días de vida, donde además, se agrega el factor de la variación de la concentración de lamotrigina en la leche materna según la constitución láctea. Todo lo anterior, explica el riesgo de fluctuaciones en los niveles plasmáticos de lamotrigina neonatal en los primeros meses de vida, por lo que se deben extremar las medidas de precaución en este período¹⁷.

Efectos Adversos en el Lactante

Otro punto importante, es conocer cuales son las repercusiones clínicas de la exposición a lamotrigina por el lactante debido a la lactancia materna. En general, son escasas las publicaciones que demuestren efectos adversos causados por lamotrigina en los lactantes. Hay reportes que muestran una asociación entre el consumo de lamotrigina en la leche materna y trombocitosis leve. Otra publicación, señala el caso de una madre nodriza en tratamiento con 850 mg de lamotrigina en el día 16 post-parto y donde el lactante experimentó un episodio de apnea severa que requirió reanimación. Las concentraciones séricas de lamotrigina en el lactante, se encontraron en el rango superior normal. Se atribuyó que la lamotrigina fue la causa más probable de apnea. Otro reporte publicó el caso de un lactante de 6 semanas de vida que desarrolló un probable síndrome de abstinencia 2 semanas después de la suspensión abrupta de 200 mg de lamotrigina por parte de la madre. Los síntomas incluyeron pérdida del apetito, hiperexcitabilidad neuromotora e irritabilidad. El cuadro mejoró tras indicar lamotrigina 1 mg/kg/día en el lactante. Por último, evidencia preliminar de un estudio realizado en 68 infantes que fueron amamantados bajo un tratamiento materno con lamotrigina, no encontraron alteraciones del desarrollo psicomotor tras 2 años de seguimiento en comparación a lactantes controles. Todo lo anterior nos indicaría, que si bien los niveles plasmáticos en el lactante podrían ser de riesgo, no se han reportado efectos adversos frecuentes en los lactantes que son amamantados por madres en tratamiento con lamotrigina. De todas formas, el caso del lactante que requirió reanimación y que se asoció con altas dosis de lamotrigina, sería un efecto adverso

de alto riesgo que se debe considerar. No hay reportes de rash cutáneo en neonatos secundarios a la exposición a lamotrigina por la leche materna¹⁸⁻²¹.

Recomendaciones

En la actualidad, no existe una recomendación explícita sobre que conducta tomar frente a madres nodrizas en tratamiento con lamotrigina. La Comisión de drogas de la Academia Americana de Pediatría, señala que los efectos de amamantar bajo tratamiento con lamotrigina son desconocidos, pero pueden ser motivo de preocupación. Zachary, recomienda solicitar pruebas hepáticas, hemograma y observar rash en el lactante. El libro *Medications and Mother's Milk*, año 2010 y elaborado por Hale clasifica a la lamotrigina como L3, es decir, como moderadamente seguro, siendo L1 lo más seguro y L5 contraindicado^{8,22}.

Por lo tanto, ¿Qué se le debe indicar a una madre nodriza en tratamiento con lamotrigina? Lamentablemente, en base a esta revisión, la evidencia disponible hasta la actualidad no permite elaborar recomendaciones seguras al respecto.

Como aproximación general y a juicio de los autores de esta revisión, se podría concluir que la lamotrigina es un fármaco relativamente seguro en la lactancia, con una farmacocinética errática y multifactorial, pero con una baja frecuencia de reportes de efectos adversos, si bien la publicación de un caso de apnea severa es preocupante.

En el caso de madres que iniciaron o continuaron tratamiento con lamotrigina durante el embarazo y que desean seguir con su tratamiento en el período de lactancia, sería prudente disminuir la dosis de lamotrigina los días o semanas previos al parto, con el fin de disminuir la concentración plasmática de lamotrigina en el lactante los primeros días de vida, ya que aún su clearance hepático sería inmaduro. En el período de lactancia, la madre podría optar ya sea por un esquema de amamantamiento exclusivo con leche materna, mixto o exclusivo con fórmulas artificiales. En el caso que se opte por lactancia materna exclusiva, teóricamente sería aconsejable disminuir la dosis de lamotrigina a la mínima dosis efectiva y distanciar lo máximo posible, la toma de leche siguiente a

la ingesta de lamotrigina, con el fin de que la leche materna ofertada al lactante tenga una menor concentración de lamotrigina. En los esquemas mixtos, para alargar el tiempo entre la ingesta de lamotrigina de la siguiente toma de leche materna, se puede intercalar una mamadera con fórmula artificial. Por otra parte, si la enfermedad de base es grave o de difícil control, se podría optar por lactancia artificial, con el fin de utilizar dosis altas de lamotrigina y eventualmente asociada a otros fármacos.

En el caso de madres nodrizas que quieran iniciar tratamiento con lamotrigina durante el período de lactancia, sería una opción muy razonable de considerar, si es que existen antecedentes de tratamientos efectivos previos personales o familiares con lamotrigina. De lo contrario, se debe evaluar el riesgo/beneficio del uso de lamotrigina o considerar algún otro fármaco con más estudios de seguridad en el período de lactancia. Por otra parte, en todos los casos que se inicie tratamiento con lamotrigina durante el período de lactancia, esta deberá titularse en forma lenta y con estricta observación del lactante.

Ya que no se dispone de una recomendación validada, en todos los casos que un lactante sea expuesto a cualquier dosis de lamotrigina, deberá ser sujeto de una observación acuciosa, en busca de cualquier alteración del examen físico o de laboratorio. Respecto a este último, sería aconsejable solicitar al lactante un hemograma, pruebas hepáticas y opcionalmente niveles de lamotrigina. Se debe tener precaución con la suspensión o disminución abrupta de lamotrigina en la madre, ya que hay estudios que sugieren síntomas de privación en el lactante. No se aconseja cambiar tratamientos con lamotrigina que han sido efectivos en forma previa, a causa del período de lactancia. Por otra parte, el que la madre padezca una patología psiquiátrica o neurológica, no modifica estas recomendaciones.

Por último, se invita a todos los médicos a publicar sus resultados de madres nodrizas en tratamiento con lamotrigina, para lograr formar los cimientos de recomendaciones basadas en observaciones rigurosas.

Referencias

1.- Yonkers KA, Wisner K, Stowe ZN, Leibenluft E, Cohen

- L, Miller L, *et al.* Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (4): 608-620
- 2.- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, *et al.* Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 2008; 10 (3): 432-436
- 3.- Vajda FJ, O'Brien T, Hitchcock A, Graham J, Lander C. Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003; 10 (5): 543-549
- 4.- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, *et al.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77 (2): 193-198
- 5.- Cunnington M, Tennis P. The International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-960
- 6.- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, *et al.* Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152-2158
- 7.- Ragan K, Stowe ZN, Newport DJ. The use of antidepressants and mood stabilizers in breast feeding women. In: Cohen LS, Nonacs RM (Eds.). *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2005
- 8.- Stow ZN. The use of mood stabilizers during breastfeeding *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 9): 22-28
- 9.- Hommes OR, Obbens EA. The epileptogenic action of Na-folate in the rat. *J. Neurol. Sci* 1972; 16 (3): 271-281
- 10.- Lamictal package insert. Glaxo Smith Kline, NC, USA
- 11.- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, *et al.* A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (4): 392-400
- 12.- Moshe SL. Mechanism of action of anticonvulsant agents. *Neurology* 2000; 55 (suppl.1), 32-40
- 13.- Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, Sánchez RM, Valakas AM, Wargin WA, *et al.* Pharmacokinetics and safety of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10 (2-3): 191-200
- 14.- Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41 (6): 709-713
- 15.- Myllynen PK, Pienimäki PK, Vahakangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58 (10): 677-682
- 16.- D. Jeffrey Newport, Page B. Pennell, Martha R. Calamaras. Lamotrigine in Breast Milk and Nursing Infants: Determination of Exposure. *Pediatrics* 2008; 122 (1): 223-231
- 17.- Barr PA, Buettiker VE, Antony JH. Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 20 (2):161-163

- 18.- Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (1): 102-105
- 19.- Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Smabrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1893-1897
- 20.- Popescu L, Marceanu M, Moleavin I. Withdrawal of lamotrigine caused by sudden weaning of a newborn: a case report. *Epilepsia* 2005; 46 (6): 407
- 21.- Meador K, Browning N, Cohen M, Kalayjian L, Liporace J, Pennell P, *et al.* Effects of breastfeeding in women taking antiepileptic drugs on their children's cognitive outcomes. *Neurology* 2008; 70: 400-401
- 22.- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemical agents into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-789

INFORMES BREVES

“Disforia”: Situación actual en los Trastornos del Ánimo

Mirko Igor M.,¹ y Sophia Igor M.²

“Dysphoria”: Current status in mood disorders

Introducción

Curiosamente la palabra “disforia” no existe como tal en el diccionario de la Real Academia Española; sin embargo, podemos afirmar que el término “Dysphoria” surge del griego, (“Dys”: malo, inadecuado y “phero/pherein”: soportar o cargar), lo que nos da una vaga idea en relación al concepto. Esto traduce la situación actual de la disforia, que no existe una definición única y consensuada, refiriéndose a ella como un “estado anímico” cuya significación en términos fenomenológicos y diagnósticos es aún controversial, a pesar de ser ampliamente usada y conocida por expertos clínicos. Muchos autores atribuyen este fenómeno a la inexistencia de una definición operacional válida para ser utilizada en el campo de la investigación. Durante los últimos años la disforia ha ganado terreno entre los estudiosos del trastorno bipolar, tanto por su elevada prevalencia como por algunas importantes consideraciones en relación a la respuesta al tratamiento farmacológico^{1,2}, esto ha influido en intentos de consensuar una definición del término, situándola entre las fases depresivas y maníacas. Grupos más osados la postulan como una tercera dimensión del trastorno bipolar (TB)³.

¿Corresponde delegar la tarea de delimitar el concepto de disforia únicamente a los “bipolarólogos”? A nuestro juicio esto es discutible; razón por la cual a continuación

revisaremos algunas consideraciones actuales en torno al concepto de disforia y la situación actual en los trastornos del ánimo.

Método

Este estudio deriva de una revisión bibliográfica sistemática actualizada. Para esta finalidad se utilizó la base de datos “PubMed”, y se cruzaron los siguientes términos en el buscador: disforia/trastorno bipolar, disforia/depresión, disforia/distimia, disforia/depresión recurrente y disforia/trastorno ciclotímico; encontrándose 171, 788, 23, 33 y 5 artículos respectivamente. Para la búsqueda se decidió emplear los términos mencionados debido a que corresponden a entidades diagnósticas reconocidas y delimitadas por el DSM-IV.

Resultados

Las definiciones del concepto disforia son múltiples, y algunas disímiles entre sí⁴. Para constatarlo basta referirse a definiciones psicopatológicas de textos comúnmente utilizados, en que se habla de un síntoma de difícil definición, caracterizado por un gran malestar, ansiedad, malhumor, irritabilidad y angustioso sufrimiento, común en ciertos estados anímicos; con incomfortabilidad, desagrado, inquietud

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Marzo de 2011

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Alumna IV año Medicina Universidad de Los Andes.

tud y tristeza oscilante^{5,6}.

Dayer realiza un valorable esfuerzo para delimitar el concepto de disforia, identificando un perfil fenomenológico distinguible caracterizado por expresiones de tensión subjetiva, irritabilidad/hostilidad, conductas agresivas o destructivas y suspicacia^{3,7}. Existen otros acercamientos. Sin embargo, en la actualidad esta definición parece ser la más ampliamente aceptada. No podemos dejar de mencionar el concepto utilizado por Starcevic, quien habla de un “complejo estado emocional caracterizado por intensa desazón, disconfort e irritabilidad”⁸.

Los esfuerzos por definir el concepto de disforia se han traducido en intentos de generar escalas de valoración, entre las cuales destaca la escala confeccionada por Zanarini en 1993 (“*disforic affect scale*”-DAS-) que consta de un listado de 50 síntomas y conductas particulares en que el paciente debe determinar el porcentaje de tiempo diario en que los presenta; sin embargo, ésta no está actualmente validada y tampoco ha tenido un gran impacto para la realización de otros estudios.

Al hablar de disforia, muchas veces es insoslayable hacerlo desde la óptica del trastorno bipolar, es por esto que también es un deber abordar el concepto desde una mirada Kraepeliniana.

Desde el inicio del reconocimiento del Trastorno Bipolar (TB), la descripción de los estados anímicos que lo caracterizan ha girado alrededor de la noción de depresión y manía como los síndromes clínicos fundamentales en su configuración, otorgando escasa relevancia a estados “no puros” precozmente descritos por Kraepelin en sus 6 formas mixtas⁹⁻¹¹. En la actualidad son precisamente los estados mixtos los que han abierto una intensa discusión, pues se ha descrito una elevada prevalencia de ellos, y una respuesta farmacológica y evolución particular. Es en este terreno que la disforia ha encontrado su morada, aunque con la evidencia actual no es posible aseverar con certeza que ésta sea exclusiva del TB, y menos aún, excluyente de otras enfermedades del ánimo.

Con respecto a los estados mixtos, revisaremos la evidencia actual en torno al concepto de disforia y bipolaridad. Se ha descrito una elevada prevalencia de disforia en el curso longitudinal del TB, y particularmente,

como ya mencionamos, en los estados mixtos. Bertschy y Dayer describen una frecuencia de disforia de 17,5% en fases depresivas, 22,7% en fases maniacas y 73,3% en estados mixtos según DSM-IV⁷. Ellos observaron que si en fases depresivas existía un síntoma de la esfera maniaca, la frecuencia aumentaba de un 17,5 a un 61,1%; y si en fases maniacas existían síntomas depresivos ésta aumentaba de un 22,7 a un 69,2%; postulando así a la disforia como un importante síntoma para identificar estados mixtos sub-umbrales⁷. Muchos episodios maniacos presentan síntomas disfóricos, como ánimo depresivo (33%), irritabilidad (53%), ansiedad (76%) e ideación suicida (33%), igualmente más frecuente en fases mixtas¹²; sin embargo, una escasa proporción de ellos (10%) completa los criterios DSM-IV para el diagnóstico de estado mixto, lo que podría corresponder a una definición extremadamente rígida^{13,14}. Basado en la evidencia actual, Dayer plantea la posibilidad de que la disforia se comporte como una tercera dimensión en el TB, describiendo dos nuevos sub-tipos de estados mixtos: tipo IIM (síntomas maniacos y disforia) y tipo IID (síntomas depresivos y disforia)².

Otros autores, tras valorables esfuerzos fenomenológicos, se sienten más cómodos señalando distintos tipos de manía: clásica o eufórica, disfórica y depresiva^{15,16}.

Con respecto a la evolución, la evidencia señala que episodios maniacos o hipomaniacos disfóricos se asocian a una peor evolución; con inicio precoz, y un número elevado de recaídas fásicas y hospitalizaciones, con mayor riesgo de presentar síntomas depresivos, distimia y ansiedad y menor respuesta a litio, especialmente en el género femenino, al compararlos con episodios maniacos o hipomaniacos no disfóricos¹⁶⁻¹⁸.

También se ha observado que la depresión atípica posee no despreciables tasas de síntomas disfóricos, lo que ha llevado a algunos grupos de estudio (Akiskal, Perugi, Benazzi) a incluirla dentro del denominado espectro bipolar, que presenta similitudes con el actual concepto de TB II^{19,20}. Igualmente se describe que depresiones que cursan con disforia tendrán un mayor número de recaídas²¹.

En cuanto al tratamiento, piedra angular en el TB, son sin duda los estabilizadores del ánimo. Sin embargo, algunos clínicos prefieren

agregar antidepresivos a la estrategia farmacológica, especialmente en estados subsindrómicos. El uso de estos fármacos en el tratamiento del TAB lamentablemente arrastran consigo un riesgo de descompensación de la enfermedad, describiéndose ciclaje rápido, irritabilidad, hiperactividad, impulsividad, trastornos conductuales, insomnio, aumento de sintomatología de la esfera maniacal y disforia de evolución aguda y crónica; fenómenos que se observan con mayor frecuencia al utilizar antidepresivos serotoninérgicos de acción dual²²⁻²⁴. En la actualidad se conoce a este estado como “disforia irritable crónica inducida por antidepresivos” (*ACID: antidepressant-associated chronic irritable dysphoria*)^{25,26}. En el empleo de antidepresivos, se describen casos en que se ha observado una buena respuesta inicial a estos fármacos por meses o años para luego evolucionar hacia ACID, cuestionándose su uso en terapia de mantención^{27,28}.

En el ámbito de la depresión y la distimia igualmente existen interesantes observaciones en torno a la disforia. Estudios avalan la presencia de marcada ira y humor depresivo en pacientes con mayores tasas de síntomas disfóricos²⁹; igualmente se menciona que pacientes disfóricos presentan mayor dificultad en la toma de decisiones^{30,31}, lo que tendría un efecto negativo al valorar la intensidad de la disforia. En este contexto algunos proponen la importancia de realizar un entrenamiento cognitivo conductual en pro de la disminución de síntomas depresivos leves y moderados³². La evidencia apunta a que pacientes disfóricos tendrían una reactividad emocional muy marcada ante estímulos de carácter negativo, versus estímulos positivos; enfocando su atención comúnmente hacia lo negativo^{33,34}. En un novedoso estudio se plantea que pacientes disfóricos tienden a recordar con mayor facilidad rostros con expresiones negativas como miedo, pena y rabia³⁵. Otros autores aseguran que estos pacientes incluso sufrirían una inhabilidad para imaginar eventos futuros optimistas³⁶. Estos fenómenos se observan con mayor frecuencia en el género femenino³⁷.

En relación a trastornos anímicos unipolares depresivos, se ha observado que pacientes de la tercera edad sin antecedentes personales de patología psiquiátrica pueden presentar síntomas disfóricos en forma previa a otros síntomas depresivos, tales como la anhedonia,

para posteriormente, en las semanas o meses siguientes configurar un episodio depresivo mayor propiamente tal³⁸. Igualmente, en la tercera edad se describen síntomas disfóricos en relación a niveles plasmáticos bajos de testosterona³⁹, lo que alude a la inespecificidad del síntoma. En otro estudio se describe que en niños existen distintas formas de depresión endógena, algunas de ellas con un componente disfórico importante. Sin embargo, en este estudio no se realizó un seguimiento, por lo que no se podrían fehacientemente descartar elementos de bipolaridad en su evolución⁴⁰.

Cabe destacar que igualmente se ha descrito la presencia de disforia en epilepsia y en el trastorno de personalidad límite (TPL), sin embargo, expertos clínicos afirman encontrar diferencias clínicas sutiles en la naturaleza de la disforia en estos cuadros^{41,42}. En cuanto a la epilepsia, se habla de disforia y de alteraciones anímicas con un mayor componente conductual, fluctuante, duradera, con marcada agresividad y riesgo de auto o heteroagresión⁴¹. En epilépticos que sufren estados disfóricos recurrentes se ha encontrado una disminución en el volumen de la amígdala a nivel intracerebral⁴³. La dificultad diagnóstica se incrementa al enfrentarnos a episodios disfóricos dados en el contexto de un TPL, puesto que la delimitación entre estos cuadros no es del todo clara, incluso podrían coexistir, lo que añade aún mayor confusión. En relación a esto último, existe una gran controversia puesto que algunos autores hablan de la posibilidad de incluir al TPL dentro del espectro bipolar, como estados subsindrómicos. Se afirma que la presencia de un TB a temprana edad podría precipitar el desarrollo de una personalidad con rasgos limítrofes; sin embargo se debe señalar que en el TPL existe una mayor reactividad al ambiente y ausencia de presentación fásica típica del TB^{37,42}.

En relación a estudios de orden molecular y genético es muy escasa la evidencia. Se han estudiado algunas proteínas involucradas como el receptor opioide kappa (KOR) y la quinasa p38 (MAPK); patrones de serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético y ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético que sugieren un estado intermedio entre manía y depresión; sin embargo, los mecanismos descritos no apuntan a una especificidad en la clínica de la disforia^{44,45}.

Actualmente en Chile, existe un grupo de investigación trabajando en la elaboración de

la una escala de valoración de la disforia; sin embargo, aún sólo se han publicado algunos resultados preliminares⁴⁶.

Discusión y Conclusiones

Sin duda al hablar de disforia debemos hacerlo desde la perspectiva de la bipolaridad. Sin embargo, la evidencia actual apunta a que se trataría de una entidad inespecífica presente en variados trastornos del ánimo, orgánicos y de personalidad. Esto podría obedecer a la inexistencia de un concepto de disforia claro. No es inusual que algunos clínicos demoren en representar la disforia en la literatura, pues es muy difícil de operacionalizar.

A nuestro juicio y la luz de la evidencia, se pueden plantear las siguientes inquietudes: ¿es posible referirse a la disforia como un rasgo predictor de bipolaridad?; ¿es posible, con la evidencia actual, plantear a la disforia como una tercera dimensión de la bipolaridad, situándola en un eventual eje Z dentro de un gráfico de coordenadas cartesianas, siendo X e Y, los síntomas maniacaes y depresivos respectivamente? ¿La disforia bipolar tendría características específicas al compararla con la presencia de esta en otros trastornos mentales?

Según lo presentado en esta revisión, parece ser que la piedra angular de las proyecciones para estudios futuros es una correcta y certera definición del concepto. Creemos que lo recién mentado requiere y obedece a un estudio y discusión que debiese efectuarse por clínicos en un ambiente fenomenológico, escapando a las limitaciones que la literatura de investigación y manuales de enfermedades mentales hoy en día imponen.

Referencias

- 1.- Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1): 13S-16S.
- 2.- Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, Cowdry R. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(4): 353-358
- 3.- Dayer A, Aubry JM, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2000; 2(4): 325-327
- 4.- Berner P, Musalek M, Walter H. Psychopathological concepts of dysphoria. *Psychopathology* 1987; 20(2): 93-100
- 5.- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. 6ª edición, Barcelona: Ed. Masson, 2006
- 6.- Capponi R. Psicopatología y semiología psiquiátrica. 11ª edición, Santiago de Chile: Ed. Universitaria. 2006
- 7.- Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, Liberek C, Ragama-Pardos E, Aubry JM, Gex-Fabry M, Dayer A. Frequency of dysphoria and mixed states. *Psychopathology* 2008; 41(3): 187-193
- 8.- Starcevic V. Dysphoric about dysphoria: towards a greater conceptual clarity of the term. *Australas Psychiatry* 2007; 15(1): 9-13
- 9.- Risco L. La disforia en el trastorno bipolar. *Trastor Ánimo* 2005; 1(2): 112-115
- 10.- Musalek M, Lesch OM, Kieffer W. Dysphoric states in the course of manic-depressive illness. *Psychopathology* 1987; 20(2): 107-114
- 11.- Risco L, Barroilhet S, Ghaemi SN. Dysphoria in Bipolar Disorder. *Bipolar Disord, in press*
- 12.- Goldberg JF, Gamo JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999; 56(1): 75-81
- 13.- Henry C, Swendsen J, Van den Bulke D, Sorbara F, Demotes-Mainard J, Leboyer M. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *Eur Psychiatry* 2003; 18(3): 124-128
- 14.- Cassidy F, Ahearn E, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode. *Psychol Med* 2000; 30(2): 403-411
- 15.- Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3): 426-430
- 16.- Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, Cowdry R. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(4): 353-358
- 17.- Agosti V, Stewart JW. Hypomania with and without Dysphoria: comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample. *J Affect Disord* 2008; 108(1-2): 177-182
- 18.- Fox HA. Convalescent phase of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(11): 452-454
- 19.- Ohmae S. The modern concept of atypical depression: four definitions. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2010; 112(1): 3-22
- 20.- Ivanovic-Zuvic F. Límites de la bipolaridad: ¿Volver a Kraepelin?. *Trastor Ánimo* 2005; 1(1): 7-19
- 21.- Teasdale JD, Cox SG. Dysphoria: self-devaluative and affective components in recovered depressed patients and never depressed controls. *Psychol Med* 2001; 31(7): 1311-1316
- 22.- El-Mallakh RS, Elmaadawi AZ, Loganathan M, Lohano K, Gao Y. Bipolar disorder: an update. *Postgrad Med* 2010; 122(4): 24-31
- 23.- Ramasubbu R. Antidepressant treatment-associated behavioural expression of hypomania: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(7): 1201-1207
- 24.- Bhanji NH, Margolese HC, Saint-Laurent M, Chouinard G. Dysphoric mania induced by high-dose mirtazapine: a case for 'norepinephrine syndrome'? *Int Clin*

- Psychopharmacol. 2002; 17(6): 319-322
- 25.- El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Zhang HW, Pardo TA, Sachs G. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord*. 2008; 111 (2-3): 372-377
- 26.- Skeppar P, Adolfsson R. Bipolar II and the bipolar spectrum. *Nord J Psychiatry* 2006; 60(1): 7-26
- 27.- Phelps JR. Agitated dysphoria after late-onset loss of response to antidepressants: a case report. *J Affect Disord* 2005; 86 (2-3): 277-280
- 28.- El-Mallakh RS, Karipoot A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (acid) in bipolar disorder: a case series. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3): 267-272
- 29.- Wenze SJ, Gunthert KC, Forand NR, Laurenceau JP. The influence of dysphoria on reactivity to naturalistic fluctuations in anger. *J Pers* 2009; 77(3): 795-824
- 30.- Van Randenborgh A, de Jong-Meyer R, Hüffmeier J. Rumination fosters indecision in dysphoria. *Clin Psychol* 2010; 66(3): 229-248
- 31.- Matheson K, Anisman H. Systems of coping associated with dysphoria, anxiety and depressive illness: a multivariate profile perspective. *Stress* 2003; 6(3): 223-234
- 32.- Watkins ER, Moberly NJ. Concreteness training reduces dysphoria: a pilot proof-of-principle study. *Behav Res Ther*. 2009; 47(1): 48-53
- 33.- Ellis AJ, Beevers CG, Wells TT. Emotional dysregulation in dysphoria: support for Emotion Context Insensitivity in response to performance-based feedback. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009; 40(3): 443-454
- 34.- Koster EH, De Raedt R, Verschuere B, Tibboel H, De Jong PJ. Negative information enhances the attentional blink in dysphoria. *Depress Anxiety*. 2009; 26(1): E16-22
- 35.- Ridout N, Noreen A, Johal J. Memory for emotional faces in naturally occurring dysphoria and induced sadness. *Behav Res Ther* 2009; 47(10): 851-860
- 36.- Holmes EA, Lang TJ, Moulds ML, Steele AM. Prospective and positive mental imagery deficits in dysphoria. *Behav Res Ther* 2008; 46(8): 976-981
- 37.- Roberts JE, Gotlib IH. Lifetime episodes of dysphoria: gender, early childhood loss and personality. *Br J Clin Psychol* 1997; 36 (2): 195-208
- 38.- Gillis LS, Zabow A. Dysphoria in the elderly. *S Afr Med J* 1982; 62(12): 410-413
- 39.- Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, McKinlay JB. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3): 456-459
- 40.- Iovchuk NM. Endogenous depression in children. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1983; 83(10): 1518-1522
- 41.- Ivanovic-Zuvic F. *Psicopatología en la Epilepsia*. Santiago, Chile. Ed. Mediterráneo, 2010
- 42.- Zanarini MC, Frankenburg FR, DeLuca CJ, Hennen J, Khera GS, Gunderson JG. The Pain of being Borderline: Dysphoric States Specific to Borderline Personality Disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; (6): 201-207
- 43.- Elst LT, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 16(1): 105-112
- 44.- Bruchas MR, Land BB, Aita M, Xu M, Barot SK, Li S, *et al*. Stress-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation mediates kappa-opioid-dependent dysphoria. *J Neurosci* 2007 24; 27(43): 11614-11623
- 45.- Kruzik P, Sofic E, Riederer P, Gabriel E. Biochemical aspects of dysphoria: case study for hypothesis generation. *Psychopathology* 1987; 20(2): 120-127
- 46.- Barroilhet S, Risco L, Vieta E, Silva H, Colom F, Trapp A, *et al*. Cuestionario de Estado Disfórico (CED): Evaluación de la versión piloto. *Trastor ánimo* 2007; 3 (1): 15-26

INFORMES BREVES

Tratamiento con litio en trastorno bipolar en adultos mayores

Rodrigo Pino S.¹

Lithium treatment of bipolar disorder in older adults

Introducción

El trastorno afectivo bipolar en el adulto mayor ha sido desde siempre poco estudiado. Sin embargo, dicha patología en este grupo etario a la luz de la evidencia no deja de ser importante, pues corresponde por lo menos al 10% de los pacientes afectados por trastorno afectivo bipolar, y a su vez representa el 20% de las patologías anímicas de los pacientes mayores de 60 años¹.

Por otro lado, también se debe considerar como un problema a largo plazo, ya que se asiste actualmente al envejecimiento de la población a nivel mundial, proyectándose en Chile para el año 2050 un porcentaje de 21,6% de personas mayores de 65 años (fuente INE).

Asimismo, desde el punto de vista asistencial, este grupo etario también es relevante, debido al uso cada vez más creciente de los dispositivos de salud por parte de los pacientes adultos mayores, y en especial de los pacientes bipolares. Es así, como en estudios en que se compara necesidad de asistencia médica entre pacientes unipolares y bipolares, se observa en estos últimos mayor morbilidad y mortalidad debido a enfermedades endocrinas, metabólicas y respiratorias².

Por este motivo, debido a los escasos estudios respecto al diagnóstico y enfrentamiento de la patología bipolar en adultos mayores; se observa, una menor información en las guías clínicas de tratamiento para la patología bipo-

lar tanto farmacológica como no farmacológica, siendo éstas limitadas a algunas revisiones que extrapolan las recomendaciones destinadas a población bipolar adulta joven.

El objetivo del presente informe es revisar la información que se encuentra disponible con respecto al tratamiento estabilizador del trastorno afectivo bipolar en adultos mayores y específicamente el litio, al ser éste el primer estabilizador del ánimo, utilizado ya en la década de los 70, pero que, sin embargo, su uso ha disminuido con respecto a otros estabilizadores que han sido sintetizados posteriormente. Estos últimos no presentarían ventajas con respecto al papel neuroprotector del litio, sino incluso en algunos casos, serían deletéreos especialmente en población adulta mayor, grupo etario al cual va enfocado este reporte.

Litio en Trastorno Afectivo Bipolar

Al analizar la literatura disponible se observa que existe consenso con respecto a que su uso en adulto mayor es controversial, debido los riesgos que su uso implicaría, ya que su farmacocinética se modifica a medida que el paciente envejece, principalmente con respecto a la disminución del volumen de distribución y de la cantidad de agua corporal, así como la función renal, que permite su eliminación, la que se compromete en la medida que avanza la edad del paciente.

Recibido: Diciembre de 2010. Aceptado: Marzo de 2011

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria Universidad de Chile.
Hospital Clínico Universidad de Chile.

En este mismo sentido, la intoxicación por litio en la población adulta mayor sería más prevalente debido a las interacciones que se producen con el uso concomitante de drogas indicadas para comorbilidades tales como la enfermedad cardiovascular y el uso de las tiazidas o los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina³.

Asimismo, es sabido que el litio presenta interacción con otras drogas de uso común, como son los antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, por ejemplo), metildopa y carbamazepina aumentando sus niveles plasmáticos y/o toxicidad, así como con los inhibidores de la recaptación de serotonina que pueden incrementar los efectos gastrointestinales, agitación o temblor⁴.

Es así, como las guías clínicas de la British Association for Psychopharmacology y de la Asociación de Psiquiatría Americana recomiendan utilizar dosis más bajas de litio que en la población general para tratamiento del trastorno bipolar en adultos mayores, e incluso alcanzar litemias de 0,4 a 0,6 meq/lit, afirmando que los pacientes geriátricos ya podrían presentar respuesta favorable a dichos niveles^{5,6}.

Con respecto a otros efectos secundarios del tratamiento con litio, se observa patología tiroidea. Sin embargo, al evaluar la causa y factores predisponentes de efectos adversos del litio en adultos mayores respecto a esta patología, se observa que éstos no serían completamente explicados por la litemia o factores autoinmunes. Por ejemplo en el estudio de Van Melick y cols, se concluye que la prevalencia de hipotiroidismo durante el tratamiento con litio no se relacionaría con factores autoinmunes, siendo sí mayor en mujeres, y que sin embargo, se diferenciaría de la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes no usuarios de litio⁷. En esta misma línea, estudios como el de Suzanne Holroyd y cols, muestran que los efectos adversos ocurrirían independiente de la litemia a largo plazo y que también influiría la variable género y duración de tratamiento en la ocurrencia de hipotiroidismo⁸.

Sin embargo, uno de los aspectos más trascendentales que avala el uso de litio como estabilizador es la experiencia largamente acumulada con respecto a su efecto antisuicida. Tondo y cols, revisan extensamente el efecto antisuicida del litio, tanto en TAB como en otras

patologías afectivas. Mediante un metanálisis, avalan el efecto antisuicida fundamental del litio, no observado con otros estabilizadores del ánimo⁹.

Asimismo, Faedda y cols. evalúan la recurrencia de la patología bipolar dependiendo de la rápida discontinuación (meses), *versus* la lenta suspensión del fármacos (2 a 5 años), concluyendo que si bien la recurrencia del TAB es elevada con la suspensión del litio; sin embargo, ésta se puede controlar mejor, si se realiza en forma gradual¹⁰.

Cabe preguntarse entonces ¿Cuáles serán los fundamentos para plantear el uso de litio en adultos mayores como posibilidad de tratamiento de TAB?

Para responder a esta pregunta se observa que, estudios como el de Forester y cols, muestran la actividad neuroprotectora y neurotrófica a través de la optimización de la maquinaria mitocondrial de sujetos portadores de trastorno bipolar tratados con litio¹¹.

En esta misma línea se realiza el estudio de Salinas y cols., concluye que el litio, además de mediar una serie de efectos por la vía de la inhibición de la síntesis del inositol, también regula la plasticidad celular mediante la inhibición de la glicógeno sintetasa kinasa-3B, enzima primordial en la remodelación axonal¹².

Incluso más allá, en el estudio de Beyer y cols., se observa que en pacientes adultos mayores usuarios de litio se produce un aumento de tamaño del volumen hipocampal, con respecto a personas controles no tratadas de la misma edad o a pacientes tratados con ácido valproico¹³. Esto permite sostener la presencia de neuroplasticidad como consecuencia del uso del litio.

Con respecto al efecto del litio directamente sobre la prevención de cuadros demenciales Cowdry y cols., en uno de los primeros estudios realizados en este sentido, sostienen que el litio puede ser efectivo en el tratamiento de algunos individuos que presentan demencia en el contexto depresivo, especialmente el de tipo bipolar¹⁴.

Asimismo, en el artículo de Lars Vedel Kessing y cols., se concluye que el tratamiento continuado con litio, se asocia con disminución del riesgo de demencia en paciente portadores de TAB, a diferencia de las pacientes tratadas con otros estabilizadores como el ácido valproico, el cual tiene conocido efecto de deterio-

ro cognitivo, antidepresivos o antipsicóticos¹⁵.

Como lo mencionado, entre de los efectos diferenciales del litio en relación a los otros estabilizadores del ánimo en psiquiatría, está la prevención del suicidio. En este sentido, el estudio de Dov Aizenberg, realizado directamente con población adulta mayor, concluye que en los pacientes bipolares ancianos, tratados con estabilizadores del ánimo y antidepresivos, se reduce el riesgo suicida¹⁶.

Tratamiento de mantención con Litio en adultos mayores

Se ha estudiado el uso de litio a largo plazo, de manera que se puede asegurar un tratamiento eficaz en evitar las recaídas, sin los efectos adversos comunes de otros estabilizadores, como concluye Coryell y cols¹⁷.

Así también, Tondo y cols, concluyen que el uso de litio a largo plazo en pacientes sin comorbilidad es efectivo¹⁸.

Así también se observa en los estudios de Goodwin y cols, y de Geddes y cols, los cuales además especifican, que la prevención de recurrencia es mayor en episodios maníacos más que en depresivos^{19,20}.

Con respecto al tratamiento de mantención, también es importante mencionar los efectos adversos que se pueden producir, especialmente en población adulta mayor. Sajatovic y cols, concluyen que la terapia con litio (así como lamotrigina) es efectiva y bien tolerada para adultos mayores con TAB I, presentando como efectos adversos más comunes temblor, xerostomía, cefalea, diarrea, náuseas, fatiga y otros, siendo uno de los más temidos el efecto tóxico a nivel renal²¹.

En relación con este último punto, se observa una serie de estudios y recomendaciones, cuando el uso de litio reporta más beneficios que problemas.

Es así, como Kripalani y cols, sostienen que, tanto el clearance de creatinina como la recolección de orina de 24 horas, son más costosos y engorrosos para evaluar la función renal, proponiendo la medición de creatinina sérica cada 3 meses como método de elección del efecto del litio sobre la función renal²².

Asimismo, Elie Lepkifker y cols, sostienen que la insuficiencia renal presentada por pacientes usuarios de litio se correlacionaría

con la cantidad de episodios de intoxicación por litio, así como otras situaciones médicas y fármacos asociados que podrían afectar la función renal, determinándose por la medición de creatinina plasmática, habiendo sólo una modesta relación con la cantidad de años de uso de litio, la edad o la patología psiquiátrica de base²³.

Con respecto a los efectos adversos neurológicos, el más frecuente sería el de tipo cerebeloso, el cual puede producirse con litemias bajo el nivel tóxico, y que cedería sólo parcialmente a la suspensión del litio, resultando en una ataxia cerebelosa persistente²⁴.

Conclusiones

1. El uso de litio en adultos mayores requiere de monitorización periódica debido a las posibles comorbilidades e interacciones farmacológicas que se presentan en este grupo etéreo.
2. Siempre se debe analizar en forma responsable la indicación de suspensión de litio en pacientes adultos mayores, ya que es un medicamento que reporta beneficios claros tanto en Trastorno afectivo bipolar, como en el caso de pacientes con antecedentes de conducta suicida.
3. El litio sería un medicamento que en ciertos casos permitiría la prevención de cuadros demenciales en adultos mayores, ya que según investigaciones recientes estimularía la neuroplasticidad en dicha población.
4. Existen recomendaciones establecidas con respecto a la monitorización del uso de litio en adultos mayores, especialmente en relación a la función renal.

Referencias

- 1.- Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (9): 865-873
- 2.- Gildengers AG, Whyte EM, Drayer RA, Soreca I, Fagiolini A, Kilbourne AM, *et al*. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(3): 194-200
- 3.- Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: A population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (5): 794-798
- 4.- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide*. New York: Cambridge University

- Press, 2005
- 5.- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2003; 17 (2): 149-73) Hirschfeld RMA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Disponible en http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm. Acceso en Marzo, 2011
 - 6.- Van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, Egberts TC. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: Lithium and non-lithium patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18 (5): 395-403
 7. Holroyd S, Rabins P. A retrospective chart review of lithium side effects in a geriatric outpatient population. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2(4): 346-351
 - 8.- Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836: 339-351
 - 9.- Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (6): 448-455.
 - 10.- Forester BP, Finn CT, Berlow YA, Wardrop M, Renshaw PF, Moore CM. Brain lithium, N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord* 2008; 10(6) 691-700
 - 11.- Salinas PC, Hall AC. Lithium and synaptic plasticity. *Bipolar Disord* 1999; 1(2): 87-90
 - 12.- Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, Moo-Young M, Cassidy F, Macfall J, *et al.* Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(6): 613-620
 - 13.- Cowdry RW, Goodwin FK. Dementia of bipolar illness: diagnosis and response to lithium. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1118-1119
 - 14.- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia. *Bipolar Disord* 2010; 12(1): 87-94
 - 15.- Aizenberg D, Olmer A, Barak Y. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients. *J Affect Disord* 2006; 91(1): 91-94
 - 16.- Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord* 2009; 11 (2): 77-83
 - 17.- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types of I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 178 (41): 184-190
 - 18.- Goodwin GM, Geddes JR. Latest maintenance data on lithium bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(2): 51-55
 - 19.- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2): 217-222
 - 20.- Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, Thompson TR, Wilson BG, White R, *et al.* Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13 (4): 305-311
 - 21.- Kripalani M, Shawcross J, Reilly J, Main J. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ* 2009; 339: b2452
 - 22.- Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(6): 850-856
 - 23.- Lang EJ, Davis SM. Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. *J Clin Neurosci* 2002; 9(3): 308-309

Instrucciones para los Autores

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

1983 y adjuntar la aprobación del comité de ética de la institución en que se efectuó el estudio.

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

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista, su costo es fijado por los Impresores y deberá ser financiado por los autores.

10. Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto -no exceder las 40 (salvo los trabajos de revisión que se acepta hasta 80)- y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

11. Detalles de formatos y ejemplos sobre el modo correcto de citar los diversos tipos de referencias se encuentran en "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas". www.icmje.org.

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

I. Revistas

a. **Artículo standard**

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

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

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

b. **Organización como autor**

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

c. **Volumen con suplemento**

Dijkstra 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.*

