

ISSN: 0718-2015

VOL. 8 - N°1



TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Unidad de Trastornos Bipolares

Universidad de Chile,

Hospital Clínico

SOCHITAB

2012

UTB

TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Unidad de Trastornos Bipolares
Clínica Psiquiátrica Universitaria
Facultad de Medicina de la Universidad de Chile

Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares
Capítulo Chileno de la ISBD
2012

**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@gmail.com

Impresión:

Gráfica LOM

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

Revista 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, informe breves, cartas al editor, comunicaciones personales. Acepta trabajos provenientes de áreas afines a la psiquiatría y psicopatología, incorporando temáticas de profesiones vinculadas con el campo de la salud mental.

Editores /Editors in Chief

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Eduardo Correa D.

Editores Asistentes/Assistant editors

Luis Risco N.

Danilo Quiroz L.

Comité editorial nacional/National Editorial Board

Enrique Jadresic

Juan Carlos Martínez

Pedro Retamal

Graciela Rojas

Hernán Silva

Gustavo Figueroa

Muriel Halpern

Comité Editorial Internacional /International Editorial Board

Ari Abdala (EE.UU.)

Renato Alarcón (EE.UU.)

Ricardo Araya (Reino Unido)

José Luis Ayuso (España)

Francesc Colom (España)

Alberto Fernández (Perú)

Moisés Gaviria (EE.UU.)

Silvia Gaviria (Colombia)

Vatentim Gentil (Brasil)

Nassir Ghaemi (EE.UU.)

John Kelsoe (EE.UU.)

Flavio Kapczinski (Brasil)

Manuel Ortega (Venezuela)

Jan Scott (Reino Unido)

Sergio Strejilevich (Argentina)

Jorge Téllez (Colombia)

Leonardo Tondo (Italia)

Eduard Vieta (España)

Sydney Zisook (EE.UU.)

Corrección de estilo

Josefina Correa

Lorena Seeger

Traductoras

Josefina Correa

Johanna Albala

Índice/Index

EDITORIAL4

ARTÍCULOS ORIGINALES/ORIGINAL ARTICLES

1.- Análisis retrospectivo de las creencias religiosas en mujeres con trastornos afectivos y suicidalidad hospitalizadas en un servicio de psiquiatría en Santiago de Chile.
 Retrospective analysis of religious beliefs in women with affective disorder hospitalized and suicidality in a psychiatric service in Santiago, Chile.
 Ramón Florenzano U., Carolina Aspillaga H., Claudia Musalem A., Lucía Alliende F., Eny Cataldo S., Claudia Aratto S.6

2. Hijos de padres con trastornos bipolares: ¿Cuánto hemos avanzado? Artículo de Revisión
 Children of parents with bipolar disorders: How have we advanced?
 Review Article
 Josefina Huneeus L, Ricardo García S. 13

3.-Estrategias psicoterapéuticas actuales en el manejo integral del trastorno bipolar.
 Current psychotherapeutic strategies in the comprehensive management of bipolar disorder.
 Iris Luna M.29

4.- Predicción en la evaluación neuropsicológica clínica: Una aproximación cuantitativa.
 Prediction in clinical neuropsychological assessment: A quantitative approach.
 Alonso Ortega G. Walter Lips C.37

ESTUDIOS CLÍNICOS/CLINICAL STUDIES

Análisis de caso clínico presentado en Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile y comentado por especialistas.
 Analysis of clinical case presented by Bipolar Disorders Unit, Psychiatric Clinic of the University of Chile and discussed by experts.
 Oscar Heeren R., Sergio Strejilevich, Juan Carlos Martínez A.53

ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ART AND MOOD DISORDERS

Depresión involutiva: “La muerte en Venecia” de Thomas Mann.
 Involutive depression: Thomas Mann “Death in Venice”.
 Gustavo Figueroa C.62

INFORME BREVE/SHORT REPORT

El Litiometro: hacia la optimización de los niveles plasmáticos del litio.
 Lithiumeter: towards the optimization of plasma levels of lithium.
 Carolina Zárate P.77

EDITORIAL

La revista Trastornos del Ánimo ha aparecido bajo un nuevo formato. Los motivos de estos cambios son las importantes innovaciones que se han realizado. Tal como lo habíamos anunciado en editoriales anteriores, esta nueva etapa se caracteriza por la inclusión de SOCHITAB (Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares, Capítulo Chileno de la ISBD) que comienza a incorporarse en esta publicación. Pensamos que esta sociedad recientemente formada significará un aporte a nuestra revista, pues está conformada por destacados profesionales, los que junto a la comunidad tanto nacional como internacional aportarán sus conocimientos y experticia a este medio de comunicación. La participación de SOCHITAB precisará una mayor participación en la conformación del comité editorial. De este modo, la Revista Trastornos del Ánimo incorpora a nuevas personas en un ambiente de fraternidad que esperamos redundará en una mejor calidad, ampliando a los colaboradores y adaptándose a las nuevas iniciativas que surgen en la actualidad.

El nuevo comité editorial incluye a los actuales editores, a quienes se suman dos subeditores que representan a las dos instituciones que a partir de este número apoyan a este órgano difusor. Estas dos instancias representan al Director de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, como representante de la Universidad de Chile, junto al Presidente de SOCHITAB, quienes participarán en esta nueva etapa. Es así como el Dr. Luis Risco como representante de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile, y el Dr. Danilo Quiroz por SOCHITAB cooperarán desde sus respectivos roles a esta nueva etapa, lo que pensamos será de beneficio para la revista.

Nuestra revista se expande incluyendo a nuevos participantes en su organigrama. SOCHITAB ya se ha establecido como un ente jurídico y planea realizar varias actividades académicas durante el presente año, así como ser acogido nuevamente por SONEPSYN con un simposio durante su LXVII Congreso Anual, a realizarse en la ciudad de Valdivia desde el 1 al 4 de diciembre de 2012. Los editores en jefe damos la bienvenida al nuevo comité editorial que se ha configurado a partir de la fecha.

En el presente número se han incorporado varios trabajos en la sección artículos originales.

La religiosidad ha sido un tema que pretende incorporar los factores no directamente involucrados en el tratamiento médico estricto, tanto de patologías somáticas como en las enfermedades mentales. En estas últimas, las creencias, fe y grado de religiosidad impresionan intervenir en forma importante en la presentación y evolución. Se muestra un trabajo de sujetos con patología afectiva, comparando a aquellos que se declaran con un compromiso religioso con aquellos sin éste, haciendo referencia a los intentos de suicidio.

La genética ha sido un tema de largo debate en su influencia sobre la aparición y curso de los trastornos del ánimo, prácticamente desde los inicios de su conceptualización como cuadros clínicos propios, separada de otras manifestaciones de los trastornos mentales. Los autores clásicos proponían no sólo la presencia de antecedentes familiares en cuadros depresivos y bipolares, sino que también la escuela constitucionalista buscaba demostrar la correlación entre el biotipo derivado genéticamente y los diversos trastornos mentales. Una forma de continuar esta controversia sobre genética y ambiente, es el estudio de los hijos de padres con trastornos afectivos. Un estudio sobre la evidencia de este vínculo es presentado por especialistas en psiquiatría infantil, investigando en la literatura las evidencias que relacionen ambos aspectos, padres con enfermedad y aparición de ésta en los hijos.

Diversas técnicas psicoterapéuticas se emplean en los trastornos del ánimo. Prácticamente no existe escuela de psicoterapia que no formule apreciaciones sobre estos cuadros, planteando acercamientos, algunos específicos, para tratar los aspectos psicológi-

cos. Es así como, en la actualidad, se llevan a cabo mediciones para comparar resultados entre estas psicoterapias. Un intento de establecer una visión global e integral se plantea en esta interesante colaboración de la Dra. Iris Luna, prestigiosa colega de Colombia, residente en Barcelona, España.

La evaluación neuropsicológica es un tema relevante no sólo para los especialistas, habitualmente neuropsicólogos, sino que sus resultados deben ser comprendidos por los miembros del equipo de salud mental para establecer sus límites, para una correcta lectura de las publicaciones que se realizan al respecto y que en algunos aspectos incluso aportan más elementos que los exámenes de laboratorio, incluyendo estudios por imágenes. Una puesta al día, junto a una discusión de los principios que guían las pruebas empleadas en la práctica neuropsicológica, es presentada por el candidato a Doctor en Neuropsicología, el Ps. Alonso Ortega, de la Universität Bielefeld, Alemania.

El caso clínico presentado contiene los aportes de tres destacados especialistas en el tema. Se efectúa un análisis sobre el diagnóstico, medidas terapéuticas en un sujeto que en el presente caso constituye un dilema habitual en la práctica clínica con nuestros pacientes, pues se trata de una paciente con sintomatología psicótica asociada a una alteración del ánimo.

En la sección arte y trastornos del ánimo, el profesor Gustavo Figueroa, maestro de la psiquiatría chilena, aporta un análisis de una obra de arte como es "muerte en Venecia" de Thomas Mann, un autor que por su importancia sigue aportándonos con una visión certera y de dimensiones trascendentes. "La Montaña Mágica", su obra más conocida, es interesante de leer para observar la perspectiva humana de los tratamientos médicos de aquella época efectuados para la tuberculosis. Su sutileza al abordar la psicología de sus personajes en este escrito es analizada por el profesor Figueroa.

En un informe breve se plantea el uso de niveles plasmáticos de litio, según la forma del cuadro clínico, como también estableciendo el rango óptimo. Este aporte intenta superar el contar con un parámetro de litemia, tanto para la fase aguda y durante el periodo de mantención como indicaciones generales. En este caso, la fase de mantención requerirá de litemias diferentes según sea el polo que predomina de la enfermedad, lo que modifica la visión previa del uso de este fármaco. De este modo, el paciente recibirá la dosis más adecuada según la evolución de su patología, con la consecuente menor aparición de efectos laterales.

Esperamos que las novedades y artículos incorporados sean del interés de nuestros lectores.

Los editores

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LAS CREENCIAS RELIGIOSAS EN MUJERES CON TRASTORNOS AFECTIVOS Y SUICIDALIDAD HOSPITALIZADAS EN UN SERVICIO DE PSIQUIATRÍA EN SANTIAGO DE CHILE

*RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RELIGIOUS BELIEFS IN
WOMEN WITH AFFECTIVE DISORDER HOSPITALIZED AND
SUICIDALITY PSYCHIATRY SERVICE IN SANTIAGO, CHILE*

Ramón Florenzano U. (1,2), Carolina Aspillaga H. (1,b,e),
Claudia Musalem A. (1,c), Lucía Alliende F. (1,d), Eny Cataldo S. (2,b), Claudia Aratto S. (2,b)
(Servicio de Psiquiatría Hospital del Salvador, Facultad de Psicología Universidad del
Desarrollo).

Proyecto n° 1100731 financiado con un subsidio del Fondo Nacional de Ciencia y
Tecnología de Chile
(FONDECYT).

Resumen

Objetivos: Comparar retrospectivamente características socio-demográficas y clínicas de mujeres según su adscripción religiosa, con diagnóstico de trastorno afectivo y suicidalidad, hospitalizadas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador (SPHDS) en Santiago de Chile. **Material y Métodos:** Análisis de la base de datos de mujeres hospitalizadas en el SPHDS, entre 2003 y 2010. Se analiza según su adscripción religiosa comparándolas por tipo de riesgo suicida, diagnóstico de trastorno afectivo, y puntajes del Outcome Questionnaire (OQ 45.2) al momento de la evaluación de ingreso (M1). **Resultados:** Las pacientes que fueron hospitalizadas por riesgo suicida, fueron diagnosticadas como trastorno afectivo y que se declararon no creyentes, eran significativamente más jóvenes ($p = 0.01$) ($\bar{x} = 35.33$) que las creyentes ($\bar{x} = 40.34$). Ambos grupos no diferían en otras características socio-demográficas ni diagnósticas. El promedio del puntaje M1 en ambos grupos fue elevado: en las no creyentes $\bar{x} = 118.03$ (DS 31.9) y en las creyentes $\bar{x} = 112,5$ (DS 27.7). Las pacientes no creyentes presentaron mayor número de intentos suicidas: había intentado suicidarse el 87,5%, en comparación al 67,4% de las creyentes.

Conclusiones: Las pacientes no creyentes son más jóvenes y presentan mayor número de intentos de suicidio que las creyentes. No hay otras diferencias en este estudio retrospectivo.

Palabras claves: mujeres, depresión, religiosidad, suicidio, trastornos afectivos.

1 Facultad de Psicología Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2 Hospital del Salvador.

(a) Magister en Salud Pública, (b) Psicóloga, (c) Estadístico, (d) Tesista Magister en Psicología de la Adolescencia (e) Becaria Conicyt para estudios de Doctorado en Psicología, Universidad de Chile.

Recibido: Mayo 2012.

Aceptado: Junio 2012.

ABSTRACT

Objectives: To compare retrospectively clinical and socio-demographic characteristics of hospitalized women, diagnosed with emotional disorder and suicidal risk according to religious beliefs at the Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador (SPHDS), in Santiago de Chile. **Material and Methods:** The database of patients hospitalized with suicidal risk and diagnosis of affective disorder to SPHDS was analyzed between 2003 and 2010 according to their reported religious beliefs, comparing them by suicidal risk type, emotional disorder type and Outcome Questionnaire (OQ 45.2) scores at intake (M1).

Results: Patients who self define as non believers were significantly younger ($\bar{x} = 35,33$) than those women who declare themselves as believers ($\bar{x} = 40,34$) ($p = 0,01$). There were not other significant socio-demographic or diagnostic differences between both groups. The mean scores of OQ 45.2 were very high in both groups: for non believers was of $\bar{x} = 118,03$ (S.D. 31,9), while believers was of $\bar{x} = 112,5$ (S.D. 27,7). Another difference was a higher frequency of suicidal attempts in non believer women (87,5%) compared to 67,4% of believers disorder, and presented more number of suicidal attempts.

Conclusions: Non believers patients were younger and have more suicide attempts than believers. There were no other differences in this retrospective analysis of a data base.

Key words: women, depression, religiousness, suicide, emotional disorders.

Introducción

El riesgo suicida, ya sea la ideación o el intento, aumenta en las mujeres diagnosticadas con trastorno afectivo. El incremento de este riesgo, que denominaremos "suicidalidad", es un problema creciente de salud pública en Chile y otros países, y la Organización Mundial de la Salud ha sugerido desarrollar programas efectivos de prevención y tratamiento (1). El aumento de la suicidalidad ha sido documentado en la última década, a nivel global (2) y también en Chile (3,4), con especial énfasis en los adolescentes (5). Este aumento está ligado a diversas conductas de riesgo y de problemas de salud mental. La prevalencia de la depresión en la población adulta chilena es de un 7,5 a 10%.(6) El Ministerio de Salud (MINSAL) propone integrar las terapias farmacológicas con las psicosociales en sus Guías de Tratamiento de la Depresión (7).

Existen estudios que han relacionado la menor afiliación religiosa con mayor número de intentos suicidas (8). Considerar estos aspectos forma parte de un modelo "bio-psico-social" ampliado que integre los aspectos bio-médicos de la psiquiatría, como las neurociencias y la psicofarmacología,

con los componentes psico-sociales, entre los cuales se debiera considerar las creencias espirituales y religiosas de los pacientes. Huguélet y Koenig (9) han señalado la necesidad de indagar sobre ellos en la entrevista psiquiátrica, y de analizar la psicopatología desde la perspectiva de las creencias del paciente, ya que en algunos casos, éstas pueden ayudar a que un paciente depresivo no intente suicidarse.

La observancia y prácticas espirituales y religiosas pueden aminorar los problemas emocionales en mujeres depresivas, especialmente las adolescentes (10). De allí ha surgido interés por incluir componentes espirituales en las intervenciones de salud mental más complejas, como la psicoterapia (11,12). La búsqueda de sentido vital es un elemento importante para muchas personas, y lo incorporan las diversas espiritualidades y religiones. Una reciente revisión sistemática de la literatura, reporta que el reconocimiento y la inclusión de elementos espirituales/religiosos en un tratamiento contribuyen a la adherencia al mismo y a la mejoría clínica de los pacientes (13). Se plantea que la espiritualidad y la religiosidad permiten a las personas enfrentar y dar sentido a situaciones estresantes, colaborar en la disminución de

los síntomas y en la mejoría clínica de la paciente, como también mejorar la adherencia de la persona al tratamiento; constituyéndose así en un factor protector.

En relación al tratamiento de los trastornos de ánimo y la depresión, entre las intervenciones psicosociales más comunes se encuentran las psicoterapias. La evaluación de sus resultados puede centrarse en el proceso o en su resultado terapéutico. Uno de los principales problemas para documentar la efectividad de ellas, es el elevado porcentaje de pacientes que abandonan el tratamiento antes del alta (14). Un desafío metodológico es la medición de estos resultados, habiéndose validado en Chile diversas escalas destinadas a medir procesos (15) y resultados (16,17).

Este estudio muestra las características socio-demográficas y clínicas de mujeres hospitalizadas por trastornos afectivos en una unidad psiquiátrica de un hospital general en Santiago de Chile, en una muestra de 169 pacientes (con edad promedio de 42 años), con sucesivas mediciones del OQ 45.2, con tratamiento farmacológico en todos los casos y combinado con psicoterapia en el 54% de ellos. Las pacientes referidas a esta unidad especializada, desde los niveles primario y secundario de atención, presentan formas específicas de depresión severa (18): bipolaridad (38,1%); refractariedad al tratamiento (32,1%); riesgo suicida (23%); psicosis (2,7%); y dependencia al alcohol (2,5%).

Material y métodos

Muestra

En este estudio de carácter retrospectivo, se analizaron los datos de pacientes mujeres hospitalizadas por trastornos afectivos, según existencia de riesgo suicida en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador (SPHDS), información que se obtuvo de las bases de datos de ese recinto médico.

El SPHDS cuenta con una completo registro de los pacientes hospitalizados entre los años 2004 y la actualidad (18). De esta base se seleccionaron para este estudio las pacientes hospitalizadas con algún trastorno

afectivo que tuvieran al menos una medición del OQ 45.2 y que hubieran respondido a la pregunta sobre religiosidad (n = 169) (M1), caracterizándolas de acuerdo a riesgo suicida (intento o ideación suicida o ausencia). Sus edades van desde los 15 hasta los 81 años. La edad promedio fue de 39,2 años (DS 12.4 años).

Todas las pacientes del estudio fueron diagnosticadas con un trastorno del ánimo, al momento de hospitalizarse. En cuanto a sus creencias religiosas, fueron agrupadas en aquellas que declararon alguna adscripción religiosa y aquellas que no (es decir, declararon ser agnósticas, ateas, sin preferencia o sin ninguna religión). La variable "riesgo suicida" incluyó a las pacientes con ideación o intento suicida, separándolas de aquellas sin riesgo. La tabla 1 muestra las características socio-demográficas de la muestra.

Instrumentos

A las participantes se les aplicó el Cuestionario BDPS 1.1. (19) y el Outcome Questionnaire (OQ 45.2) desarrollado por Lambert y cols. (20) y validado en Chile por Von Bergen y De la Parra (21). El Cuestionario BPDS es un registro de características socio-demográficas (edad, educación, estado civil, ocupación, familia nuclear, extensa u otra, religión) y clínicas (diagnóstico ICD, tipo de riesgo suicida) que se aplica de rutina en los pacientes que ingresan al SPHDS. Dentro del BPDS se explora qué religión dicen profesar los pacientes, o si se declaran ateos, agnósticos, sin preferencia o sin ninguna religión. El cuestionario OQ 45.2 de Lambert y cols evalúa salud mental global y tiene tres subescalas que miden síntomas, relaciones interpersonales y rol social. El puntaje de corte del instrumento, de acuerdo a severidad de los síntomas, es 73. Esto significa que quienes obtienen 73 o menos puntos son considerados funcionales, mientras quienes obtienen más de 73 puntos son considerados disfuncionales.

La primera aplicación de este instrumentos (M1) se realiza cuando el paciente es admitido en el SPHDS. Si bien son cuestionarios de autoadministración, dada la baja escolaridad de muchos pacientes, se les leen

las instrucciones para que completen el instrumento.

Las bases de datos fueron analizadas con el previo consentimiento del Comité de Ética del Hospital del Salvador, asegurando las medidas para preservar la confidencialidad de la información.

Análisis de datos

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables socio-demográficas y clínicas. Se comparó la severidad de la medición de ingreso (M1) del OQ 45.2, tanto por clasificación diagnóstica como por adscripción mediante la prueba t de Student para la diferencia de medias con muestras independientes, con un intervalo de confianza para la diferencia del 95%. Se realizó la prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Para verificar si existía una asociación significativa entre la adscripción religiosa y el tipo de suicidalidad, se calculó una tabla de contingencia con el estadístico chi cuadrado, a un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$. Para todos los análisis estadísticos, los valores perdidos se excluyeron sólo en las variables que se considerarían en cada análisis en particular. El programa estadístico utilizado fue SPSS, en su versión 18.0.

RESULTADOS

Las pacientes hospitalizadas tenían un promedio de puntaje de M1 de 113,77 (DS 28.8), con un mínimo de 17 y un máximo de 174 puntos, cifra elevada considerando que el punto de corte para el OQ 45.2 en su validación chilena es de 73 puntos, tratándose de casos con síntomas severos.

No hubo diferencias significativas entre las pacientes creyentes y no creyentes, ni en sus años de escolaridad, estado civil, tipo de familia ni ocupación. La religión predominante entre los creyentes fue la católica (90%), seguida por los cristianos evangélicos (10%). Tampoco hubo diferencias en el tipo de trastorno depresivo al comparar según sus creencias religiosas (tabla 1).

En la tabla 2 se presenta la tabla de contingencia para el tipo de suicidalidad (intento

e ideación suicida y ausencia) comparativa según creencia, encontrándose una diferencia significativa ($p = 0.019$): el 87,5% de las pacientes no creyentes hospitalizadas por depresión había intentado suicidarse, en comparación al 67,4% de las creyentes.

El promedio de puntaje de la medición M1 para pacientes sin adscripción religiosa fue de 118,03 (DS 32), y el de las con adscripción religiosa de 112,45 (DS 27.7). Si bien los no creyentes tienen un puntaje promedio más elevado que los creyentes, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, como se ve en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Este estudio, en su diseño retrospectivo, presentó el problema de la calidad de la información a analizar: ésta fue recopilada de las fichas clínicas que registran en forma bastante variable los diagnósticos clínicos y los puntajes de los cuestionarios de medición de resultados. La información sobre religiosidad, en un país donde la gran mayoría de la población es cristiana, pudiera darse por deseabilidad social, además de requerir cuestionarios más especializados. Ambos problemas pueden ser subsanados por estudios prospectivos, que recolecten la información en la medida que los pacientes entran a tratamiento, que permitirían una comparación más detallada de la influencia de la religión en la conducta de los pacientes.

El estudio muestra sólo una tendencia a que los pacientes sin creencias religiosas presenten trastornos afectivos más severos que los creyentes (118,03 y 112,45, respectivamente). Las diferencias no alcanzan sin embargo significación estadística, lo que puede relacionarse a la seriedad de los cuadros tratados en un servicio especializado hospitalario: los promedios de ambos grupos y en ambas mediciones están muy por sobre el punto de corte (73 puntos).

Este estudio sugiere que existe una diferencia significativa entre la frecuencia de intentos suicidas de las pacientes no creyentes hospitalizadas por cuadro afectivo de aquellas creyentes, siendo mayor en las que se

declararon no creyentes. Asimismo, sugiere que no hay diferencias significativas entre en el puntaje de OQ 45.2 entre intento o ideación suicida, y una explicación tentativa es la severidad que presentan los cuadros clínicos analizados. Sin embargo, se requiere de muestras mayores y diseños prospectivos para documentar mejor estos hallazgos. Futuras investigaciones con diseños prospec-

tivos, debieran profundizar las relaciones entre observancia religiosa y severidad de la depresión en pacientes en tratamientos ambulatorios.

Otra conclusión tentativa es la importancia de considerar las creencias espirituales y religiosas de los pacientes con riesgo suicida, especialmente en las intervenciones psicosociales que se implementen.

TABLAS

Tabla 1: Características socio-demográficas comparadas de mujeres creyentes y no creyentes (169 mujeres depresivas con suicidalidad, hospitalizadas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, 2004-2011).

	Creyentes		No creyentes		Significancia
	Promedio	Desv. St.	Promedio	Desv. St.	Estadística
Edad	40.34	10.726	35.33	12.702	t = -2.469,75.91gl, p= 0.01
Años escolaridad	8.23	2.52	8.13	2.05	t = -1.92,35.89gl, p= 0.849
Estado Civil	n	%	n	%	
Casado o convive	54	40%	14	40%	
Soltero	44	40%	19	50%	X ² = 6.02,4gl, p = 0.198
Separado	24	20%	3	10%	
Viudo	2		0	0%	
Tipo Familia	n	%	n	%	
Familia de origen	22	20%	11	30%	
Familia extendida	3	0%	0	0%	X ² = 5.485,5gl, p = 0.360
Familia nuclear	79	70%	24	60%	
Solo	10	10%	2	10%	
Otros	3	0%	1	0%	
Ocupación	n	%	n	%	
Trabaja	20	16,9%	4	11,1%	
Estudiante	7	10%	3	10%	
Dueña de casa	8	10%	4	10%	X ² = 2.125,2gl, p = 0.763
Cesante	81	70%	25	70%	
Jubilado	2	0%	0	0%	
Religión					
Católica	110	90%	0	0%	X ² = 6.027,2gl, p = 0.127
Evangélica	13	10%	0	0%	
Otra religión	6	0%	0	0%	
Ninguna	0	0	40	100	

Tabla 2: Tipo de suicidalidad por adscripción religiosa, 169 pacientes depresivas hospitalizadas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador, Santiago de Chile 2004-2011.

	Creyentes		No creyentes		TOTAL
	N	%	N	%	
Ideación suicida	3	7,50%	15	11,60%	18
Intento suicida	87	67,40%	35	87,50%	122
Sin suicidalidad	27	20,90%	2	5%	29
TOTAL	117		52		169

$\chi^2 = 6,706; 2gl; 0,019$

Tabla 3: Puntajes en Cuestionario OQ 45.2 al ingreso, 169 pacientes depresivas hospitalizadas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital del Salvador, Santiago de Chile 2004-2011.

Religión	Promedio	DS	Mínimo	Máximo
No creyentes	118.03	31.982	37	174
Creyentes	112.45	27.713	17	169
Total	113.77	28.780	17	174

t de student = 1.071; gl167; p = 0.286

Referencias

(Endnotes)

- 1 Knox KL, Yeates C., Caine ED. If suicide is a public health problem, what are we doing to prevent it? *Am J Public Health* 2004; 94 (1): 37-45.
- 2 Bertolote J., Fleischmann A. A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidology* 2002; 7(2): 6-8.
- 3 Monreal M. Epidemiología del suicidio. Chile 2000-2002. *Cuadernos Médico Sociales*. 2009 49(3): 209-19
- 4 Mazzei M., Cavada G. El Suicidio en Chile. *Rev. Chil. Salud Pública*. 2004; 8(3): 176-8
- 5 Florenzano, R., et al. Conductas de Riesgo, síntomas depresivos, auto y heteroagresión en una muestra de adolescentes escolarizados en la Región Metropolitana de Santiago, 2007. *Rev. Chilena Neuro-Psiquiat*. 2009; 47(1): 24-33.
- 6 Vicente B., Kohn M, Rioseco P., Saldivia S., Levav I, Torres S. Lifetime and 12 months prevalence of DSM III R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1362-70.
- 7 Ministerio de Salud de Chile (2009). Revisión de las guías de tratamiento de la depresión.
- 8 Dervic K., Oquendo MA; Grunebaum MF, Ellis .S, Burke AS, Mann JJ. Religious Affiliation and Suicidal Attempt. *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2302-8.
- 9 Hughelet P. y Koenig HG. Religion and spirituality in psychiatry. Cambridge University Press, 2009.
- 10 Florenzano R., et al. Religiosidad, conductas de riesgo y salud mental en adolescen-

- tes de Santiago de Chile. Rev. Chil. Salud Pública 2008; 12(2): 83-92.
- 11 Hefti, R. Integrating Spiritual Issues into Therapy. En: P. Huguelet & H. Koenig (Eds.). Religion and Spirituality in Psychiatry. New York: Cambridge University Press, 2007.
 - 12 Florenzano R. Espiritualidad y salud mental. En: Alarcón R, Mazotti G, Nicolini H (Eds.). Psiquiatría. Ciudad de México: Ed. Manual Moderno, 2005.
 - 13 Smith TB, Bartz J., Richards PS. Outcomes of religious and spiritual adaptations to psychotherapy: A meta-analytic review. Psychother Res 2007; 17(6):643-55
 - 14 Calderon A., Florenzano R., Toloza P., Zúñiga C., Vaccarezza A. Evaluation of the treatment of patients with severe depression, in a psychiatric service in a public hospital in Santiago, Chile. World J. Biol Psych 2007; 8 (1): 104-5
 - 15 Florenzano R. Evaluación de servicios de salud mental: El caso de la evaluación de las psicoterapias. Psiquiatría y Salud Integral 2002; 2(3): 55-63.
 - 16 Florenzano R., Tolosa P., Donoso A., Cassassus M., Figueroa G., Vaccarezza A., et al. Comparación de la efectividad del tratamiento de depresión en un servicio público de la Región Metropolitana. Psiquiatría y Salud Mental (Chile) 2010; 25(4): 26-36.
 - 17 Correa J., Florenzano R., Rojas P., Labra JF, del Río V., Pastén JA. El uso del cuestionario OQ 45.2 como indicador de psicopatología y de mejoría en pacientes psiquiátricos hospitalizados. Rev. Chil. Neuro-Psiquiatría 2006; 44(4): 258-62.
 - 18 Florenzano R., Labra J., San Juan K., Calderón A., Vaccarezza A. El monitoreo de rutina de los resultados de tratamientos psicoterapéuticos: atrición, cambio estadístico y clínico en un servicio de psiquiatría de hospital general. Revista GPU 2008; 4(1): 111-7.
 - 19 Florenzano R., et al. Desarrollo de un sistema de registro y almacenamiento de información de los pacientes atendidos en un hospital general (BDPS 1.1). Revista GPU 2008; 4(2):226-9.
 - 20 Lambert M. & Finch A. The Outcome Questionnaire. In: Maruish ME (Ed) The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment. 2° ed. Mahwah NJ,USA: Erlbaum, 1999.
 - 21 Von Bergen A., De la Parra G., OQ-45.2, Cuestionario para evaluación de resultados y evolución en psicoterapia: Adaptación, validación e indicaciones para su aplicación e interpretación. Rev. Ter. Psicol. 2002; 20: 161-76.

Correspondencia a:

Ramón Florenzano U.

Ramón Florenzano U. rflorenzano@gmail.com.

En bipolaridad

quetiapina 25 · 100 · 200 mg

QUETIAZIC®



Completa el espectro



**ÚNICO
APROBADO
POR LA FDA**

- **Manía Aguda**
- **Depresión Bipolar**
- **Mantenimiento**

Calabrese, Keck, Macfadden, Et al.
Am J Psychiatry 2005. 162:1351-60

ARTÍCULOS ORIGINALES/ORIGINAL ARTICLES

HIJOS DE PADRES CON TRASTORNOS BIPOLARES: ¿CUÁNTO HEMOS AVANZADO? ARTÍCULO DE REVISIÓN

CHILDREN OF PARENTS WITH BIPOLAR DISORDERS: HOW HAVE WE ADVANCED?
REVIEW ARTICLE

Josefina Huneeus L¹;
Ricardo García S,²

Resumen

Hay mucha controversia actual acerca del trastorno bipolar (TB) en edad pediátrica. ¿Existe esta patología a tan temprana edad?, ¿cómo se manifiesta?, ¿cómo evoluciona? Actualmente sabemos que el factor predictor único más fuerte asociado al riesgo de desarrollar TB es la alta carga familiar para este trastorno.

Es por ello que hemos elegido revisar este grupo de alto riesgo que son los hijos de padres con TB. Revisamos extensamente la literatura que existe al respecto, basados en los cinco grandes grupos de investigación a nivel mundial. Nos enfocamos en buscar la evidencia que existía en cuanto a presencia de psicopatología y comorbilidad en este grupo de niños, las características del temperamento, factores de riesgo y protección biopsicosociales y marcadores biológicos que pudieran servirnos de herramientas ciertas para una búsqueda y seguimiento activo y precoz de esta patología, con el objetivo de prevenir un desarrollo anormal en el niño o adolescente. Las principales conclusiones que obtuvimos fueron la alta carga genética y la amplia presencia de psicopatología en este grupo de alto riesgo. El tipo de TB que desarrollarán es más precoz y severo. Con respecto a todo el resto de factores predictores, la literatura es aún escasa, divergente o no concluyente.

Palabras claves: trastorno bipolar, manía juvenil, hijos de padres bipolares.

Summary

Currently there is a strong controversy about bipolar, disorder (BD) in children. Does this disorder exist so early in life? How does it manifest? How does it evolve? We now know that the single strongest predictor associated with the risk of developing a bipolar disorder is high familial incidence for the disorder. This is the reason why we chose to review this high-risk group, children of bipolar parents. We reviewed extensively the existing literature, based on 5 major research groups worldwide. We focused on seeking evidence of the existent presence of psychopathology and comorbidity, in this group of children, characteristics of temperament, risk and protective factors and biopsychosocial biomarkers that

1 Médico, residente psiquiatría infantojuvenil, Clínica Psiquiátrica Univrsitaria Universidad de Chile.

2. Psiquiatra infantojuvenil, Clínica Psiquiátrica Univrsitaria Universidad de Chile

Recibido: Noviembre 2011.

Aceptado: Marzo 2011.

could serve as an accurate tool for observation and active monitoring, for an early diagnosis of this condition in order to prevent abnormal development of the child or adolescent. The main conclusions obtained were a high genetic incidence and the large presence of psychopathology in this high-risk group, the type of BD that develops early and severely. With respect to all other predictors, the literature is still scarce, divergent or inconclusive.

Key words: Bipolar disorder, juvenile mania, offspring of bipolar parents

Introducción

Hoy en día la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que “no hay salud sin salud mental”. Así también lo plantea el MINSAL, al afirmar que la salud mental, junto a los accidentes y las enfermedades crónicas, es uno de los grandes desafíos sanitarios para las próximas décadas(1). En este contexto, cobra especial importancia la prevención de los trastornos mentales y la promoción de un adecuado desarrollo biopsicosocial del individuo, una de las prioridades actuales de la salud mental infanto-juvenil.

El trastorno bipolar (TB) es una patología compleja, producto de la interacción de la susceptibilidad genética y determinantes biológicos, psicológicos y sociológicos. La prevalencia global a nivel mundial de los trastornos del espectro bipolar oscila entre 2,6%(2) y 6,4%(3). El DSM-IV habla de una prevalencia del TB tipo I entre 0,4 y 1,6% de la población general, y tipo II alrededor del 0,5%(4). A nivel nacional, contamos con el estudio de prevalencia psiquiátrica que arroja un 31,5% de prevalencia de vida de trastornos psiquiátricos y un 22,2% en los últimos doce meses en pacientes mayores de 15 años, donde el episodio maniaco corresponde al 1,9% y 1,4%, respectivamente(5). En la población infantil, este estudio arrojó que un 24,3% de la población general de 4 a 18 años presenta alguna psicopatología, y los trastornos del ánimo unipolares (no se evaluó la manía) representan el 5,1%(6). El debut de esta patología es controversial, hay dos grandes estudios epidemiológicos que reportan la edad media de inicio entre los 18 y 25 años. Otros estudios hablan de diferentes *peaks* de debut de la enfermedad, los más precoces asociados a alta carga

familiar(7). Hay bastante evidencia de que la precocidad en el inicio de esta enfermedad está asociada a un peor pronóstico en el curso de la enfermedad(8). El mayor problema en cuanto al debut de esta patología, es la tardanza que ocurre en el diagnóstico de la enfermedad, y las consecuencias en el retraso del tratamiento y la discapacidad consecuente. Considerando lo último, el TB está considerado en sexto lugar, dentro de las diez primeras causas de discapacidad a nivel mundial entre adolescentes y adultos jóvenes (15-44 años) (9). En mujeres se observa una pérdida de 9 años de expectativa de vida, 14 años de vida productiva y 12 años de salud(10). Alrededor de un 30% a 60% de los pacientes manifiestan discapacidad significativa en diferentes áreas como trabajo, familia y social, a pesar de la remisión clínica o eutimia(11). En el listado de enfermedades específicas que causan AVISA (años de vida ajustados por discapacidad), el TB ocupa el tercer lugar en el rango de edad entre 10 y 19 años(12).

Actualmente, el factor predictor único más fuerte asociado al riesgo de desarrollar TB es la alta carga familiar para este trastorno(13). El metaanálisis más citado en la literatura muestra una diferencia significativa entre la prevalencia del TB en hijos de bipolares, entre un 4 a 15% vs. 1 a 2% en hijos de padres sanos(14). Esta idea es reforzada con la evidencia de que la concordancia monocigótica es de 60-70% y en dicigotos corresponde a un 20-30%(15). En base a estos datos, es que planteamos que los hijos de padres con TB representan un grupo de alto riesgo muy interesante para estudiar signos y síntomas precoces, que pueden ser un pródromo, y factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

Nuestro punto de partida

A fines de los años 90 realizamos un estudio exploratorio descriptivo en hijos de padres con TB, que eran controlados en un centro de atención secundaria, y se comparó con un grupo control de hijos de padres sin diagnóstico ni tratamiento psiquiátrico en el último año(16), y también otro estudio que evaluó factores de riesgo y protectores en hijos de padres con trastornos afectivos(17). El primer estudio arrojó que un 46,3% de la progenie bipolar presentó una patología psiquiátrica a diferencia de 32,3% en el grupo control, predominando los trastornos específicos del desarrollo (22,7%) y síndrome depresivo, 15,9%, que es más acentuado en adolescentes: 22,2%. Un 23,6% de los hijos de bipolares presentó comorbilidad (versus 6,8% del grupo control), siendo esto más acentuado en la adolescencia. Se observaron diferencias por sexo y edad, donde destaca la mayor vulnerabilidad de hijos hombres, de escolares y de hijas de madres con TB. No se detectaron TB propiamente tales, pero es posible pensar que algunos cuadros depresivos podrían evolucionar a una bipolaridad. Estos hallazgos apoyaron la hipótesis altamente difundida en la literatura en el sentido que los hijos de pacientes bipolares tienen mayor tasa de trastornos psiquiátricos que la población general y una alta incidencia de trastornos específicos del desarrollo y afectivos. En cuanto al estudio de factores de riesgo y protectores, se encontró que los hijos de bipolares comparados con control, presentan mayor rendimiento escolar, mayor participación en grupos, menos conductas de uso/abuso de sustancias, mejor autoestima, percepción de familias más acogedoras con ellos. En suma, este grupo presentó más factores protectores y menos de riesgo que el grupo normal. Esto se puede explicar debido a que la muestra de hijos bipolares es un grupo controlado en un sistema de salud más estructurado, más protegido, probablemente menos expuesto a situaciones de riesgo, con padres más preocupados por la salud mental, activos

y participativos en la investigación. Ahora, es importante destacar que dentro de este grupo de hijos de bipolares, los que presentaron patología psiquiátrica experimentaron mayores dificultades en autoestima, destrezas sociales, rendimiento escolar, conducta y en la familia, que los sin patología. Esto nos sugiere que los factores psicosociales específicos pueden atenuar la carga genética en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, o más bien ser una consecuencia de la patología, como por ejemplo la baja autoestima y bajo rendimiento escolar que puede desarrollarse a raíz de la enfermedad.

¿Cómo ha avanzado el estudio de esta progenie de alto riesgo? Tenemos que entender que, aunque son un grupo de alto riesgo para desarrollar bipolaridad, la gran mayoría no la desarrolla, por lo tanto, ¿qué otros factores de riesgo y protectores biológicos, psicológicos y sociales presentan? ¿Tienen características del temperamento específicas que nos puedan predecir la evolución que van a presentar?, ¿existen marcadores biológicos que podamos detectar en neuroimágenes o estudios neurofisiológicos? En esta revisión trataremos de aproximarnos a estas interrogantes, y para ello hemos realizado una revisión de la literatura, centrada en los grupos de investigación más grandes a nivel mundial en progenie de bipolares, de las universidades de Pittsburgh, Stanford, Minnesota, Harvard, Ottawa. Todos son estudios longitudinales, prospectivos o retrospectivos, casi todos controlados, con muestras entre 60 (Stanford) y 639 (Pittsburgh). Los instrumentos de evaluación que utilizan son estandarizados e internacionalmente validados, y comparables entre sí debido a que son coincidentes. Los diagnósticos están basados en el DSM-IV, y los instrumentos son K-SADS, SCID, DICA, principalmente.

¿Qué sabemos de trastorno bipolar en edad pediátrica?

Para comenzar, tenemos que actualizar lo que sabemos en cuanto al diagnóstico de esta enfermedad en niños. La Acade-

mia Americana de Psiquiatría de Niños y Adolescentes, concluyó el año 2006, en un grupo de trabajo, que no hay consenso en la definición y diagnóstico de TB de inicio precoz, y que esto constituiría la primera barrera para el estudio de este trastorno en niños y adolescentes(18). Se ha avanzado en los últimos diez años en lograr definir y caracterizar la presentación del trastorno bipolar pediátrico, ya que se ha visto que los criterios diagnósticos clásicos del DSM-IV para manía e hipomanía muchas veces no están presentes en la infancia, sino más bien se presentaría como irritabilidad y ánimo fluctuante, más que ánimo elevado o expansivo(19). Debido a esta controversia, se vuelve importante hablar de “espectro bipolar”, para ampliar los límites de este grupo de pacientes. En el año 2001, en un consenso de expertos, se definen dos grupos de niños y adolescentes con TB: TB I y II definido por DSM-IV, y un segundo grupo denominado TB no especificado o NOS (not otherwise specified) que no alcanza a cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV: tienen menor sintomatología y de duración más corta, y presentan inestabilidad anímica, irritabilidad y agresividad, asociado a un alto grado de disfunción social y académica(20). Varios estudios han logrado mostrar que este grupo de pacientes presentará una evolución menos severa en cuanto a comorbilidad e historia familiar. Se ha demostrado que un 25% a 40% de estos pacientes evolucionarán a un trastorno bipolar I o II(21).

Debido a que continúa el debate en torno a las manifestaciones precoces de bipolaridad en niños, el National Institute of Mental Health (NIMH) de EE.UU., otro creó un sistema de categoría fenotípica para delimitar este espectro, estableciendo 3 fenotipos de manía juvenil(22): El fenotipo estrecho, que incluye a los niños que han cumplido los criterios diagnósticos de manía o hipomanía según el DSM-IV, presentando como síntomas cardinales ánimo elevado, expansivo o grandiosidad. El fenotipo intermedio, que está subdividido en dos: manía o hipomanía no especificada

(NOS) (no cumplen los criterios de duración de síntomas para manía o hipomanía) y manía o hipomanía irritable; que son niños que cumplen los criterios diagnósticos de duración de la sintomatología, pero ésta consiste en irritabilidad episódica y no ánimo elevado o expansivo. El tercero es el fenotipo amplio, más conocido como “desregulación anímica severa” (DAS), que se caracteriza por una irritabilidad crónica (no episódica), sin episodios maniacos o hipomaniacos clásicos, y una reactividad intensa a estímulos emocionales negativos. Estas respuestas pueden incluir pataletas, agresión física y verbal, anormal para la edad. Lo interesante es que estos niños presentan síntomas “TDAH símil”: hiperactividad, distractibilidad, intrusividad, lo que se discutirá más adelante, debido a la alta comorbilidad de TDAH y TB (7). Si esta irritabilidad severa no episódica es o no una presentación bipolar determinada por el nivel de desarrollo es un tema de discusión muy en boga. Al respecto, Pilowski, 2011(23), hace una revisión del tema donde explica que existen escasos estudios longitudinales disponibles al respecto, y éstos demuestran que la gran mayoría de los niños con DAS no desarrollan cuadros bipolares, sino más bien depresión unipolar, ansiedad generalizada y distimia, al llegar a edad adulta. Esto es reafirmado con el hecho de que sólo el 2,7% de los niños con DAS tienen padres o madres bipolares, a diferencia del tercio de niños con bipolaridad clásica que tienen padres bipolares. Estas evidencias nos reflejan que estamos lejos de poder afirmar que este fenotipo amplio de bipolaridad sea un indicador certero de inicio precoz de bipolaridad. Aún no contamos con elementos convincentes para establecer sospechas precozmente esta enfermedad tan invalidante, más allá de los criterios clásicos.

Presencia de psicopatología y comorbilidad: ¿predictores de severidad?

A continuación presentaremos los estudios en progenie de padres bipolares. Co-

menzaremos con el estudio BIOS (Bipolar Offspring Study) de la Universidad de Pittsburgh (24). La muestra fue de 639 pacientes: 388 hijos de padres bipolares, y 251 hijos de padres no bipolares. Este estudio incluye el diagnóstico de TB NOS.

En el rango etario de 6 a 18 años, los hijos de bipolares presentan más trastornos psiquiátricos del eje I que control (52,1% vs. 29,1%). Específicamente en diagnóstico de TB, los hijos de bipolares presentaron 14 veces más tasas del espectro TB (10,6%, la mayoría TB-NOS) comparado con el control (0,8%). El hecho de tener dos padres bipolares predispone a tener 3.6 veces más TB que el tener sólo un padre bipolar (28,6% versus 9,9%). Esto no se extrapola a la aparición de otros trastornos. En cuanto al debut de la enfermedad, el 75,6% lo hizo antes de los 12 años. El primer episodio fue NOS en un 52% de los casos, depresión mayor en un 30%, manía en el 10% e hipomanía en el 5%. Un 85,4% de este grupo tenía comorbilidad. Ésta correspondió en un 51,1%, a trastornos ansiosos, especialmente trastorno de ansiedad generalizada (TAG), fobia social y de separación, un 53% a trastornos de conducta disruptivos, y un 39% a trastornos por déficit atencional con hiperactividad (TDAH). El trastorno de conducta disruptivo se presenta más en hijos de padres control con psicopatología no bipolar, que en hijos de padres sanos.

Los hijos de bipolares tienen mayor riesgo de morbilidad de cualquier trastorno del ánimo (evaluado como riesgo acumulado) de 40,8% a los 18 años, y para TAB y depresión unipolar, 17,8% y 24,3% a los 18 años, respectivamente.

En cuanto al grupo de preescolares(25), un grupo poco evaluado en otros estudios, muestra que la progenie de alto riesgo tiene una tasa 8 veces más elevada de TDAH y mayor frecuencia de dos o más patologías psiquiátricas. En cuanto a síntomas maníacos y/o depresivos, éstos fueron más frecuentes entre los hijos de bipolares.

La mayor limitación que reconocen los autores, es que como la mayoría de los niños no ha alcanzado la edad de mayor riesgo de desarrollo del TB, la tasa de esta patología debiera aumentar en un seguimiento a futuro.

Continuando con el segundo estudio, realizado en la Universidad de Harvard(26), éste corresponde a un estudio longitudinal controlado. Su objetivo fue evaluar el alcance de la psicopatología en hijos de padres bipolares, considerando su nivel de desarrollo. La muestra fue de 288: 117 hijos de bipolares y 171 hijos de padres sanos o no bipolar. Los hijos fueron divididos en tres etapas: infancia temprana: < 8 años, infancia tardía 8-12 años, adolescencia > 13 años. El grupo control fueron familias en estudio de TDAH, con al menos un hijo sin TDAH.

La progenie de alto riesgo que presentó al menos un trastorno fue un 63% (vs. 33% de grupo control). A su vez, tienen mayor riesgo de morbilidad para depresión, manía, trastorno oposicionista desafiante (TOD), trastorno de ansiedad de separación (TAS), TAG, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), mayor riesgo de fobia social (FS), agorafobia. Se estimó que a los 18 años, un 50% presentaría depresión, y 33% TB I. Al separarlos por edad de inicio, en la infancia temprana debutan los TAS, FS, TDAH, TOD, y 25% de las depresiones unipolares (a diferencia de grupo control en que la minoría debutó en la infancia), 12% de los trastornos bipolares, 20% en la adolescencia y también en esa edad debutan los abusos de sustancias y el TOC. Los resultados sugieren que los trastornos dependen de la edad de la muestra. Ahora, considerando los hijos de bipolares con algún trastorno del ánimo, un 38% también cumple criterios para trastorno disruptivo y trastorno ansioso (vs. 8%), 22% (vs. 7%) para trastorno disruptivo, 16% (vs. 21%) para trastorno ansioso.

El seguimiento de estos pacientes se está realizando para confirmar estos hallazgos y la utilidad de estos trastornos precoces como precursores para TB.

El tercer estudio analizado es el de la Universidad de Ottawa, Canadá(27). Este estudio parte de la premisa de que el grupo de hijos de padres con bipolaridad es muy heterogéneo y con una expresión fenotípico variable, lo que explicaría la alta variabilidad en la literatura en cuanto a tasas y naturaleza de la psicopatología presente en este grupo. En respuesta a esto, ellos delimitan un subgrupo más homogéneo en características y evolución del cuadro, que sería el de los pacientes bipolares tipo I respondedores a terapia con litio. En base a eso realizan este estudio longitudinal prospectivo no controlado de seguimiento a 5 años, iniciado el año 1995, una cohorte de 55 hijos entre 10 y 25 años de padres con TB I, 34 respondedores a litio (RLi) y 21 no respondedores (NRLi).

La presencia de psicopatología es homogénea, sin diferencias significativas entre los dos grupos. El trastorno más frecuente en ambos grupos fue el depresivo. Ahora, enfocándose en el cuadro anímico, la edad promedio de inicio fue adolescencia media en ambos grupos. La diferencia radicó en que el grupo de NRLi, presentó más precozmente mucha sintomatología psiquiátrica con la consecuente merma en su funcionamiento. La evolución de estos trastornos también presentó una diferencia marcada. Los hijos de padres RLi presentaron en su mayoría remisión completa de los síntomas anímicos, a diferencia del grupo NRLi, que tuvo mayoritariamente recurrencias y tendencia a la cronicidad del cuadro. Eso sí que la recurrencia en el largo plazo (5 años) fue similar en ambos grupos. La comorbilidad que presentaron estos hijos con trastornos afectivos fue similar.

En base a estos resultados y junto a otros antecedentes de trabajos anteriores, continuaron con el estudio anterior. Esta

vez longitudinal controlado prospectivo (28), con cambios en la muestra: se agregó un grupo control (hijos de padres sin patología psiquiátrica ni médica importante). Para limpiar la muestra y tener menos sesgos, las familias seleccionadas presentaban sólo un padre con TB, el otro no tenía ninguna psicopatología. La muestra se amplió a 188 hijos. Los hijos se están siguiendo en promedio 9 años, hasta los 30 años de vida. El estudio aún no concluye, pero contamos con resultados preliminares. La presencia de psicopatología es mayor en los hijos de bipolares que en el grupo control, sin mayor diferencias entre los dos grupos de alto riesgo. Los hijos de bipolares que desarrollarán bipolaridad son un 20,6% y tendrán como antecedente una variedad de psicopatología, incluyendo trastornos del sueño y ansiedad. Dentro del grupo de alto riesgo, sólo los hijos de no respondedores presentaron altas tasas de TDAH, trastornos del aprendizaje y rasgos de personalidad de Cluster A (caracterizado por rasgos excéntricos, extraño, raro, con pobre contacto social). En cuanto al primer episodio, fue principalmente depresivo en ambos grupos de alto riesgo, tendían a recurrir y precedían el debut del TB en varios años, lo que está ampliamente descrito en la literatura. La mayoría de los hijos que ya cumplían criterios para bipolaridad, correspondían principalmente a TB-NOS y TB II.

Debido a que la minoría de los hijos ha cumplido los 30 años, aún no se conoce cuántos evolucionarán definitivamente al espectro bipolar. Los últimos resultados de este seguimiento estudian la asociación entre consumo de sustancias durante las etapas tempranas del TB. Ellos observan que el 21% de los hijos de bipolares cumple criterios de consumo de sustancias. Las drogas escogidas fueron Cannabis únicamente (42%) o en combinación con alcohol (40%). La edad media de inicio fue 16,98 años. El consumo es más frecuente en hombres, y lo más relevante, los hijos de bipolares que consumen sustancias presentan más trastornos del ánimo, menor puntaje en funcionamiento global y sín-

tomas psicóticas a lo largo de la vida, que los hijos de bipolares que no consumen. No hubo diferencias en los dos grupos de alto riesgo en cuanto a TDAH, trastorno de ansiedad o trastornos del sueño.

El último grupo analizado, de la Universidad de Stanford, tiene un estudio longitudinal no controlado con una cohorte de 60 hijos de bipolares entre 6 y 18 años(29), en los cuales se estudiaron síntomas psiquiátricos y características del temperamento como pródromo de TB. Los resultados arrojaron que un 51% tiene un trastorno psiquiátrico, TDAH 27%, depresión 15%, TB 13%, trastornos de ansiedad 11%. La comorbilidad fue de 25%.

Hay una cohorte más pequeña de DeBello que estudia temperamento(30), por lo que será analizada posteriormente, que encuentra en hijos de padres con TB tipo I un 84% de trastornos del eje I, 61% con al menos un trastorno del ánimo, 39% tenía TDAH y 23% TDAH y TB.

Las comentarios generales que se pueden realizar en torno a estos 5 estudios, es que los resultados son bastante concordantes en describir la alta presencia de psicopatología en los hijos de padres bipolares, alrededor del 50%, lo que coincide con nuestros resultados. Los primeros lugares los ocupan los trastornos ansiosos, trastornos de conducta disruptivos, especialmente TDAH, y trastornos anímicos. En cuanto a TDAH, éste sería un trastorno más exclusivo del grupo de hijos de padres no respondedores a litio, según lo que refiere Duffy et al. El consumo de sustancias no es muy frecuente, su edad de inicio en su mayoría precede al inicio del TB, o por lo menos se presenta al inicio de su evolución, y aporta un importante deterioro en el funcionamiento y predispone a la presencia de mayor comorbilidad, especialmente trastornos anímicos. Todos los grupos coinciden en que la comorbilidad es muy alta en la prole de alto riesgo.

El diagnóstico de bipolaridad es entre un 10,6% y 13% de la muestra de alto riesgo. El hecho de tener ambos padres con bipolaridad duplica o triplica la posibilidad

de desarrollar la enfermedad. Considerando este diagnóstico como espectro bipolar, la mayoría corresponde a TB-NOS.

El debut de TB fue precoz, tres grupos coinciden en que alrededor del 12% debuta antes de los 12 años. En la menor parte de los casos el inicio no fue un episodio de manía o hipomanía, sino depresión principalmente. La comorbilidad fue aún más alta en este grupo, hasta 85,4%, y también priman los cuadros ansiosos, disruptivos y TDAH.

Los estudios que calcularon riesgo de morbilidad, coinciden en el alto riesgo de desarrollar trastornos del ánimo.

Dentro de estos 5 grupos, hay uno que merece un comentario adicional. El grupo de Ottawa realiza un aporte significativo al identificar este subgrupo “clásico”, refiriéndose a los hijos de padres bipolares respondedores a litio, que van a desarrollar un trastorno afectivo de inicio abrupto, con un funcionamiento premórbido normal, con tendencia a la remisión del cuadro anímico, pero con presencia de recurrencias en el largo plazo. Por otro lado estaría el subgrupo “no clásico”, con un funcionamiento premórbido pobre, con sintomatología psiquiátrica previa al inicio del trastorno afectivo, de curso crónico. Ambos grupos no se diferencian en la cuantía de psicopatología ni comorbilidad. Ellos concluyen que la respuesta al tratamiento con litio delimita un subgrupo más homogéneo en cuanto a evolución y seguimiento y permite deducir que así como existe este subgrupo, pueden existir muchos más. Continuando con el planteamiento de Duffy, el estudio de DeBello también nos abre una ventana de investigación, ya que encuentra una presencia de psicopatología mucho más alta en hijos de padres con TB I, a diferencia de los otros grupos que evalúan a padres con diagnóstico del espectro TB. Esta disparidad de resultados con los otros estudios nos apoyaría la idea de que la dificultad para estudiar esta patología radicaría en la presencia de múltiples subgrupos dentro de ésta.

Características del temperamento

Se ha propuesto que habría rasgos del temperamento específicos que estarían asociados al desarrollo de trastornos del ánimo. Se ha sugerido que los niños con trastorno bipolar presentarían, como condición premórbida, aspectos del “temperamento difícil” (Thomas y Chess, 1977) caracterizado por irritabilidad, irregularidad en hábitos de sueño y alimentarios, adaptabilidad difícil, poca flexibilidad, y baja búsqueda de novedad (31). Sin embargo, hay pocos estudios sobre las características del temperamento en la progenie de alto riesgo.

El grupo de Stanford (32) aplicó a su cohorte el instrumento DOTS-R (dimensión of temperament survey-revised) que evalúa 9 dimensiones del temperamento. Los resultados arrojaron que los hijos de bipolares presentan bajos niveles de actividad general y altos niveles en aproximación a situaciones, personas o cosas nuevas, y ritmicidad en el sueño, es decir, un patrón regular de sueño. En cuanto a los hijos de bipolares que presentaron algún trastorno psiquiátrico, éstos tuvieron menores puntajes en flexibilidad, ánimo positivo y orientación en las tareas.

DelBello et al evaluó con el mismo instrumento el temperamento en hijos de padres bipolares (33). Su objetivo fue comparar el temperamento de estos hijos con un grupo control sano y evaluar la asociación entre temperamento y presencia de psicopatología. La muestra fue de 52 niños, 32 hijos de bipolares tipo I, 21 hijos de padres sin diagnóstico del DSM-IV. Los resultados arrojaron que los hijos de bipolares tenían más actividad general, y menor orientación en las tareas. Estos mismos hijos con trastorno del ánimo tenían más puntaje en aproximación, flexibilidad, ritmicidad en el sueño y orientación en las tareas, vs. hijos sin trastorno del ánimo.

El grupo de Ottawa investigó temperamento, eventos vitales y psicopatología en esta progenie de alto riesgo (34), con el instrumento EAS (Emotionality, Activi-

ty, Sociability and Shyness temperament Questionnaire), en la misma cohorte descrita previamente. Ellos encontraron una correlación positiva entre alta emocionalidad, con llanto fácil e hiperreactividad a la frustración y trastornos anímicos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la timidez, sociabilidad y actividad.

Estos tres grupos coinciden en que la cohorte de alto riesgo presenta un temperamento diferente. Sin embargo no coinciden en las características comunes de su temperamento: alta vs. baja energía y actividad motora, menor persistencia en tareas, mayor búsqueda de novedad, patrón regular de sueño. En cuanto al temperamento en hijos de bipolares con psicopatología, aquí hubo más consenso en cuanto a la presencia de menor flexibilidad y menor persistencia en tareas.

Estos rasgos no coinciden con los del temperamento difícil descrito por Thomas y Chess, sino más bien se contraponen. El único punto en que coinciden es en la poca flexibilidad de este grupo, especialmente en el que presenta psicopatología.

Factores de riesgo y protectores biopsicosociales

Continuando con la búsqueda de factores que nos puedan predecir qué tipo de niños va a desarrollar un trastorno bipolar, nuevamente nos encontramos con que existe mucha literatura al respecto, que es contradictoria, no concluyente, con estudios sesgados o muestras muy pequeñas. Intentamos recoger los estudios más grandes al respecto, siempre teniendo como objetivo la detección de estos factores en nuestra cohorte definida como de *alto riesgo*.

Factores clínicos y familiares

El estudio BIOS (bipolar offspring study) evalúa los factores de riesgo clínicos, demográficos y familiares más frecuentemente descritos en la literatura, que son:

padres mayores en edad, de sexo femenino, bajo peso de nacimiento, complicaciones obstétricas, abuso sexual y físico, y presencia de psicopatología en el otro progenitor (35). En cuanto a las variables clínicas, variables perinatales como bajo peso de nacimiento, vía del parto, drogas y tabaco durante el embarazo y otros, no se habrían encontrado diferencias significativas entre hijos con TB vs. sin TB. Sí habría relación con mayor desarrollo de trastornos ansiosos, TOD, TDAH e historia de abuso físico y/o sexual entre estos hijos bipolares. La exposición previa a drogas estimulantes y antidepresivos está asociado a mayores tasas de TB. En cuanto a las características de los padres, éstos resultaron ser mayormente mujeres, jóvenes de edad y de nivel socioeconómico más bajo.

Biederman, en 2005, encontró que hay más presencia de padres separados en familias con padres bipolares (33% vs. 8,2%), que controles.

Hay otro aspecto importante a considerar que tiene relación con las características de la enfermedad de los padres como factor predisponente. Duffy, en 2002, encontró que en los hijos de bipolares no respondedores a litio, el riesgo de desarrollar trastornos afectivos estaba asociado a tener una madre con TB y la cronicidad de la enfermedad parental. En cambio en los hijos de respondedores, el único factor predictor fue el curso clínico de la enfermedad paterna sobre la del hijo.

Chang, en 2000, encontró que el desarrollo de bipolaridad en los hijos estaría relacionado a TB de inicio precoz en los padres, e historia personal de TDAH (sin embargo, esto no predispondría a desarrollar mayor TDAH en la progenie).

Debido a que los estudios en hijos de bipolares son escasos, queremos complementar la evidencia con un estudio bastante citado en la literatura, que no considera a la progenie de bipolares sino que toma 3 grupos de niños entre 5 y 18 años. Un grupo control sin trastornos psiquiátricos,

otro grupo con diagnóstico de TB I, y otro grupo con TB I + TDAH (n total: 98) (36). Ellos evalúan la presencia de historia psiquiátrica familiar, factores perinatales (exposición a drogas tanto lícitas como ilícitas, y complicaciones del parto), hitos del desarrollo (desarrollo psicomotor), historia de TEC, enfermedad médica grave, historia de hospitalizaciones médicas. Lo único que lograron concluir es que sólo la historia familiar de TB y factores de riesgo perinatales son factores de riesgo para el desarrollo de TB pediátrico. Ellos calcularon que por cada factor de riesgo perinatal que se adicionaba, el riesgo de tener TB aumentaba más de 6 veces.

Un comentario sobre apego. En trabajos anteriores hemos descrito que los hijos de padres con trastornos afectivos presentan más apego inseguro y desorganizado, y esto en directa relación con la cronicidad y gravedad de la enfermedad paterna. Esto estaría exacerbado en hijos de padres bipolares, donde las tasas de vínculo inseguro alcanzarían hasta 79%, más que lo visto en depresiones unipolares (47%) (37). Hay bastante evidencia que apoya estos planteamientos, en relación a depresión unipolar y apego inseguro, (38, 39) sin embargo, poco se ha estudiado últimamente con respecto al tipo de apego que desarrollan los hijos de madres bipolares.

Factores psicosociales

Hay consenso acerca de que el funcionamiento de esta progenie de alto riesgo está afectado, y así lo demuestran los trabajos revisados. Biederman, 2005, afirma que los hijos de padres TB tienen menores puntajes en escalas de funcionamiento psicosocial (26).

Duffy, en 2002, encuentra una diferencia en este aspecto entre sus dos cohortes, al mostrar que el funcionamiento en la infancia temprana de los hijos de respondedores a litio es muy bueno, a diferencia del grupo de no respondedores, que presenta un funcionamiento premórbido malo con una infancia marcada por sintomatología

psiquiátrica y problemas en lo académico y/o social (27).

Otro elemento a considerar es el nivel socioeconómico. Birmaher y cols. encontró que los hijos de bipolares de nivel socioeconómico (NSE) alto mostraron 4 y 6 veces más tasas de trastornos del eje I y trastorno de conducta disruptivo, respectivamente, que los controles de NSE alto (24). En NSE bajo, edad y raza no se observaron diferencias significativas. Esto podría deberse a que el NSE bajo es un factor de riesgo para trastornos de conducta, por lo que el TB podría no otorgarle mayor riesgo en ese grupo.

Suicidalidad

El suicidio es un problema de salud pública que ha adquirido especial relevancia en las últimas décadas. La tasa de suicidios en los últimos 30 años ha aumentado considerablemente, llegando a triplicarse en Occidente, ubicándose como la segunda o tercera causa de muerte violenta para la población entre 15 y 34 años en el mundo (40). Existe amplia evidencia acerca de la relación entre depresión y conducta suicida (41), y se sabe que ésta es la mayor responsable de las conductas suicidas no fatales y fatales. La prevalencia de vida de intentos suicidas en pacientes con TB es de 20 a 40% (42).

Otro grupo de estudio que aún no ha sido mencionado es el de Minnesota. Ellos estudian conducta suicida (que comprende ideación, gestos e intentos) a través de un estudio longitudinal prospectivo controlado de seguimiento a 20 años de 139 niños (61 hijos de madres con depresión unipolar, 37 hijos de madres bipolares, 41 hijos de madres sin diagnóstico psiquiátrico). Las familias fueron evaluadas en 5 momentos. 74% de las familias continuaron durante los 20 años (43).

Al final del estudio, ningún miembro de la cohorte se había suicidado y demostraron que los hijos de madres con trastornos del ánimo tienen alta presencia de conductas suicidas (43% versus 2% en grupo con-

trol), sin diferencias significativas entre los grupos unipolares y bipolares. Sin embargo, las diferencias entre estos dos grupos radicaría en que los hijos de madres unipolares presentan conductas suicidas más precoces, leves y persistentes, a diferencia de los hijos de bipolares que presentan formas más severas en contenido e intentos suicidas, más tardío en el desarrollo. Esto llevó a concluir que existiría un patrón de alto riesgo suicida para el grupo unipolar, y moderado para bipolaridad.

Eventos vitales

Duffy, en 2007, plantea la necesidad de investigar la relación de eventos estresores y el desarrollo de trastornos anímicos en esta cohorte de alto riesgo. Ellos demostraron que el hecho de padecer algún trastorno del eje I aumentaba el número de eventos vitales negativos recientes, pero no de pérdidas permanentes. Sin embargo, la presencia de estos acontecimientos no influyó en el desarrollo de la psicopatología; más bien habría una relación entre ambas a través de la emocionalidad, es decir, sería más bien la alta emocionalidad que poseen estos hijos de bipolares lo que explicaría el desarrollo de psicopatología y su *outcome*. No se observó diferencias entre los grupos respondedores o no respondedores a litio, lo que refuerza el carácter genético de la enfermedad, ya que estos factores psicosociales no incidirían en las diferencias entre estos dos grupos.

Reuniendo la evidencia, podemos observar que los estudios no son concluyentes respecto a cuáles serían factores de riesgo para el desarrollo de TB.

Marcadores biológicos

Neuroimágenes

Pocos estudios existen en relación a marcadores precoces de TB en este grupo de alto riesgo. Debido a ello nos remitiremos a describir lo que se sabe acerca de marcadores de TB pediátrico en general. La revisión más completa y actualizada la

realizan Miklowitz y Chang (44), quienes plantean que se observa una disminución significativa del tamaño de la amígdala en pacientes con trastorno bipolar pediátrico, en estudios de resonancia nuclear magnética estructural (RNM). Esto es diferente a lo encontrado en adultos con TB, donde el tamaño de la amígdala está conservado o aumentado, por lo que el tamaño de esta región del cerebro podría ser un marcador de TB de inicio precoz. Estudios en corteza prefrontal muestran neurodegeneración en el trastorno bipolar de curso prolongado. Se ha postulado que esto podría deberse al estrés prolongado presente en los cuadros anímicos, conduciendo a una menor modulación afectiva prefrontal, más ciclaje y resistencia a tratamiento. Este postulado se ajustaría a la teoría kindling aplicada a la progresión de los trastornos afectivos (45). El fenómeno Kindling se refiere al proceso en donde la combinación de estresores psicosociales y la vulnerabilidad genética conducirían al desarrollo de un episodio anímico gradualmente, luego de lo cual estos eventos se irían independizando del estresor, y ocurrirían de manera espontánea.

También hay estudios en espectroscopía de RNM, que se han focalizado en el N-acetil-aspartato (NAA) y mioinositol. El NAA es un marcador intraneuronal cuyos niveles estarían disminuidos en neuropatologías, y el mioinositol es un segundo mensajero intracelular, que se cree está sobreexpresado en manía, y sus niveles descenderían con litio (7). Varios estudios han demostrado que en pacientes bipolares, de cualquier edad, hay una disminución significativa de NAA en la corteza prefrontal dorsolateral y que esto revertiría con olanzapina en pacientes que presentan remisión de la enfermedad. Llevando esta información a la progenie de bipolares, Chang et al (46) encontró una disminución en la proporción de NAA/creatina en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, en hijos de padres bipolares con trastorno bipolar, versus los que presentan otros trastornos del ánimo y/o de conduc-

ta. Pero no se podría usar como marcador precoz, debido a que estos niveles no disminuyen hasta que se desarrolla la enfermedad. Además, también se ha reportado disminución de NAA prefrontal en esquizofrenia y TDAH, por lo que éste no sería un marcador específico de TB.

EL mioinositol estaría aumentado en la corteza cingulada anterior, y esto podría disminuir con litio, especialmente en pacientes respondedores a terapia con litio.

Genética

Finalizamos esta revisión con los marcadores genéticos en TB. Ya nos hemos referido a la alta carga familiar de esta enfermedad, la alta concordancia monoigótica, todos factores que nos reafirman que estamos frente a una enfermedad de origen poligénico. Sin embargo, aún no se ha podido demostrar cuáles son los genes involucrados. En el TB adulto hay varios genes descritos, sin embargo, los estudios no han sido concluyentes, sobre todo por la sobreposición de genes que participan en TB y esquizofrenia, y TB y TDAH. En TB pediátrico hay pocos estudios, uno de ellos involucraría al alelo val66 del gen BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) (7). Mucho menos se ha estudiado la genética de los hijos de bipolares, por lo que a pesar de haber consenso en que la carga genética familiar sería el mayor predictor de esta enfermedad, es lo que menos se ha explorado en nuestro grupo de alto riesgo.

Conclusiones

El trastorno bipolar es una enfermedad altamente discapacitante, y su debut ocurre principalmente en adolescentes. Sabemos que a mayor precocidad en el debut, mayor discapacidad, por lo que se vuelve urgente contar con herramientas certeras para una búsqueda y seguimiento activo y precoz de esta patología, con el objetivo de prevenir un desarrollo anormal en el niño o adolescente. Y es al inicio de esta revisión donde nos encontramos con la primera piedra de tope: cómo hacer el diag-

nóstico precoz. Existe consenso que su diagnóstico es más difícil que en adultos, que se sabe menos, ya que las manifestaciones serían diferentes según la edad de desarrollo. El Instituto de Salud Mental Norteamericano ha planteado este fenotipo de espectro amplio, intermedio y estrecho para clasificar la manía juvenil. No tenemos muchas dudas acerca del fenotipo estrecho, ya que ha sido el más estudiado, y es lo que clásicamente se ha conocido como trastorno bipolar en el DSM. El fenotipo intermedio cuenta con estudios crecientes que lo describen como un cuadro que tiene una gran probabilidad de evolucionar a TB en un futuro, sobre todo el TB no especificado. La mayor duda existe en torno al fenotipo amplio o DAS. Los estudios preliminares sugerirían que no es una buena herramienta para clasificar a un grupo de riesgo para el desarrollo de bipolaridad, pero faltan estudios con cohortes más grandes y seguimiento hasta la edad adulta. Este amplio espectro nos ilustra la mayor dificultad que enfrentan los investigadores de TB: la amplia heterogeneidad de esta patología, por lo que el hecho de estudiar a los hijos de bipolares nos abre la posibilidad de contar con una muestra más homogénea, y su vez caracterizar un perfil de riesgo para esta enfermedad.

¿Estamos efectivamente frente a un grupo de mayor riesgo? Creemos que esta interrogante es la que podemos afirmar con mayor fuerza, debido a que la literatura revisada es categórica: todos los estudios actuales apuntan a que ser hijo de un padre o madre bipolar otorga un mayor riesgo para desarrollar TB, pero también de cualquier psicopatología y comorbilidad; y si existe la presencia de ambos padres bipolares, este riesgo de TB se duplica o triplica. Esta afirmación confirma una realidad que es parte del inventario de la psiquiatría infanto-juvenil: la presencia de psicopatología paterna tiene correlación directa con el desarrollo de problemas y trastornos de salud mental en niños y adolescentes.

Otro aspecto en el que encontramos consenso en los diferentes estudios es

acerca de la psicopatología que presentan estos niños. Los primeros lugares los ocupan los cuadros ansiosos, anímicos y de conducta, ocupando el TDAH un lugar preponderante y a su vez muy debatido, debido a que comparten sintomatología en común, y se ha planteado como precursor y/o comórbido de TB. Existe la descripción de un subtipo de TB de difícil tratamiento y de inicio precoz, que estaría asociado a TDAH con síntomas anímicos tempranos (Biederman, 2005). Sin embargo, el desarrollo de este tema sobrepasa los objetivos de esta revisión. La mayoría de los autores convergen en la idea de que la presencia de esta psicopatología de inicio precoz, severa y con alta comorbilidad, podría ser un indicador de riesgo precoz de TB, ya que en su mayoría presentan un debut previo al TB propiamente tal. Sin embargo, también hay acuerdo en que hacen falta estudios de seguimiento a largo plazo para tener más certeza al respecto.

Sí podemos hacer conclusiones con respecto al TB que desarrollan los hijos de bipolares. Éste es de inicio muy precoz, y algo más interesante, en la mayoría de los casos el trastorno comenzó por un cuadro depresivo o no especificado. Este hecho nos ayuda a comprender por qué el diagnóstico de esta enfermedad es tan tardío, y nos pone en alerta al momento de enfrentarnos con un paciente hijo de padres bipolares, que esté iniciando un episodio depresivo, que podríamos estar frente a un futuro bipolar. Esto tiene consecuencias importantes en la práctica clínica en cuanto a la psicoeducación a realizar a los padres, el tipo de tratamiento a iniciar y el seguimiento que haremos. Esto no sólo es importante para prevenir un viraje con ISRS o psicoestimulantes, sino porque sabemos que tiene más riesgo de morbilidad que otras psicopatologías y más comorbilidad, por lo que probablemente va a necesitar un manejo más integral y multidisciplinario.

Otro punto que merece especial análisis son los resultados de Duffy et al. Ellos, al describir este subgrupo más homogéneo, nos abren una puerta en el estudio

y comprensión de esta patología tan heterogénea. Es interesante plantearse que una explicación para las dificultades en el estudio de esta enfermedad, y específicamente en esta progenie de alto riesgo, sea que estamos frente a una patología que presenta un amplio espectro de subgrupos o endofenotipos, como los descritos para TDAH (47). Algunos autores han llegado a plantear que la manía juvenil sería un cuadro tan distinto de la manía adulta, como lo es la diabetes tipo I y II. Es decir, podrían traducirse en una patología clínicamente similar, pero con etiologías, factores predisponentes y evolución muy diferentes.

En cuanto al resto de los factores de riesgo analizados, la literatura aún es escasa, divergente y no concluyente. No podemos anticiparnos a describir un “temperamento de riesgo”, pero sí podemos decir que estos niños tendrían un temperamento diferente, y lo más marcado se observa en los hijos con psicopatología que presentan baja flexibilidad y menor persistencia en tareas.

Analizando los factores de riesgo biopsicosociales en esta progenie, lo primero que llama la atención es que no hay estudios de factores protectores. Sin embargo, nos atrevemos a inferir algunos. Un factor protector sería el que hemos comentado en nuestro estudio, el hecho de acudir a control regularmente a un centro de salud especializado, estructurado. Esto nos orienta en la importancia de las redes sociales de apoyo, en su función de brindar protección a la sociedad y disminuir su exposición a factores de riesgo. Otro factor protector que podemos inferir es el descrito por Duffy et al: el ser hijo de padre o madre bipolar respondedor a terapia con litio. Éste no es un factor protector para el desarrollo de TB, pero sí para un funcionamiento premórbido adecuado y un TB más anodino en su evolución.

Abocándonos a los factores de riesgo de esta progenie de alto riesgo, éstos no corresponderían a los descritos clásicamente en la literatura como padres mayores en edad, sexo femenino, bajo peso de

nacimiento, complicaciones obstétricas, abuso sexual y físico, características del TB de los padres, que haya sido de inicio precoz, de mayor severidad, con más recurrencias y mayor comorbilidad; y presencia de psicopatología en el otro padre.

Los factores de riesgo perinatales son de riesgo para la población general, pero no para los hijos de bipolares. Este hecho reforzaría la importancia de la influencia genética de esta enfermedad por sobre estos factores ambientales. Sí serían factores de riesgo el desarrollo de algunos trastornos como los ansiosos, TOD y TDAH y antecedentes de abuso físico y sexual.

Los factores de riesgo en cuanto a las características de los padres serían, mujeres, jóvenes, NSE bajo, separados o divorciados, con historia personal de TDAH y de TB de inicio precoz. El tipo de apego lo dejamos planteado como una arista a investigar en esta progenie de alto riesgo, dada su escasa presencia en la literatura revisada.

Sí hay consenso con respecto al funcionamiento psicosocial pobre de esta progenie de bipolares, como factor de riesgo para TB. Duffy, 2002, defiende esta idea pero especificando que este funcionamiento pobre sería propio del subgrupo “no clásico”, los hijos de padres bipolares no respondedores. Considerando otros factores sociales, sólo tenemos evidencia de que el nivel socioeconómico alto sería factor de riesgo para el desarrollo de psicopatología en general. La presencia de eventos vitales estresantes no sería un factor de riesgo.

Con respecto a conducta suicida, contamos con escasa evidencia, y ésta mostraría que el grupo de hijos de bipolares presenta un patrón de riesgo suicida moderado, con contenido e intentos más severos y más tardíos en el desarrollo, comparado con la depresión unipolar.

El estudio de marcadores biológicos tampoco ha arrojado luces que nos puedan predecir o dar un pronóstico de TB, por lo que vemos que aún queda mucho por explorar en esta área de la psiquiatría infanto-juvenil.

Quisiéramos terminar enfatizando la importancia de la promoción y prevención en salud mental. Estamos frente a una patología altamente discapacitante, con alta comorbilidad asociada, y deterioro de la calidad de vida, y debido a que no contamos con herramientas certeras para predecir el desarrollo de bipolaridad, tanto de factores de riesgo o protectores como de síntomas o signos, tenemos el deber de realizar promoción de salud mental en este grupo de riesgo al momento de realizar nuestra práctica clínica.

Referencias

- 1 Plan Nacional de Salud Mental, disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_salud_mental/salud-inmigrantespresentacion.html, revisado 26 abril 2011.
- 2 Walters, MS; Kessler RC y otros: Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617-27.
- 3 Judd LL, Akiskal H. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003 ;73(1-2):123-31.
- 4 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. Washington, DC; APA Press, 2000.
- 5 Vicente B., Kohn R., Riosco P., Saldivia S., Levav I., Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile Psychiatric Prevalence Study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1362-70.
- 6 Vicente B., Saldivia S., Riosco P., Melipillan R., De la Barra F., Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in Chile. A national community epidemiological study, Proyecto FONDECYT N° 1070519.
- 7 Leibenluft E., Dickstein D. Bipolar Disorder. In: Rutter M., Bishop D., Pine D. et al (Eds.) *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*, 5th Edition. Malden, Mass, USA: Blackwell Publishing Inc., 2008.
- 8 Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE Jr., McElroy SL, Altshuler LL et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J. Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):864-72.
- 9 The World Health Report 2001. *Mental Health: New understanding*, New Hope. Geneva, WHO, 2001.
- 10 Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors. *Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997; M9 (9063): 1436-t2
- 11 Sanchez-Moreno J., Martinez-Aran A., Tabarés-Seisdedos R., Torrent C., Vieta E., Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78:285-97.
- 12 Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Chile 2007. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/estudios.htm>, consultado el 22 de mayo 2011.
- 13 Pavuluri MN, Birmaher B., Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(9):846-71.
- 14 Lapalme M., Hodgins S., LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42(6):623-31.
- 15 Smoller JW, Finn CT. Family, twin and adoption studies of bipolar disorders. *Am J Med Gen. Seminars of Medical Genetics* 2003;123:48-58.
- 16 García R., Montt ME, Cabrera J., Valenzuela C., Sepúlveda JE, Almonte C., et al. Trastornos psiquiátricos en hijos de padres bipolares. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat*. 1998;36:223-32.
- 17 Montt ME, García R., Almonte C., Valenzuela C., Sepúlveda JE, Cabrera J. et al. Factores protectores y de riesgo en hijos de padres con trastornos afectivos, neuróticos y normales. *Rev. Psiq*. 1999;16 (2):100-9.
- 18 Carlson GA, Findling RL, Post RM, Birmaher B., Blumberg HP, Correll C., et al. AACAP 2006 Research Forum-Advancing research in early-onset bi-

- polar disorder: barriers and suggestions. *Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 ;19(1):3-12.
- 19 Axelson D., Birmaher B., Strober M., Gill M. Valeri S. Chiappetta L. et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1139-48.
 - 20 National Institute of Mental Health Research. Round table on prepuberal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:871-8.
 - 21 Goldstein B., Shamseddeen W., Axelson D., Kalas C., Monk K., Brent D., et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):388-96.
 - 22 Leibenluft E., Charney D., Towbin K., Bhangoo R., Pine D. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:430-7.
 - 23 Pilowski D. ¿Hacia dónde va la psiquiatría infanto-juvenil?: el caso de la desregulación anímica y el trastorno bipolar, *Revista Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia.* En prensa.
 - 24 Birmaher B., Axelson D., Monk K., Kalas C., Goldstein B., Hickey MB et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study, *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(3):287-296.
 - 25 Birmaher B., Axelson D., Goldstein B., Monk K., Kalas C., Obreja M. et al. Psychiatric Disorders in Preschool Offspring of the parents with bipolar disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry* 2010;167:321-30.
 - 26 Henin A., Biederman J., Mick E., Sachs G., Hirshfeld-Becker D., Siegel R., McMurrich S., Grandin L., Nierenberg A., Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58(7):554-61.
 - 27 Duffy A., Alda M., Kutcher S., Cavazzoni P., Robertson C., Grof P. et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment, *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1171-8.
 - 28 Duffy J., Alda M., Crawford L., Milin R., Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents, *Bipolar Disord* 2007; 9: 828-838.
 - 29 Chang KD, Steiner H., Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(4):453-60.
 - 30 Singh M., DelBello M., Strakowski S. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder, *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(6):589-93.
 - 31 Carlson G. Prepubertal mania. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1995;34:6.
 - 32 Chang K., Blasey C., Ketter T., Steiner H. Temperament characteristics of child and adolescent bipolar offspring, *J Affect Disord* 2003; 77:11-9.
 - 33 Singh M., DelBello M., Strakowski S. Temperament in child offspring of parents with bipolar disorder, *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008 ;18(6):589-93.
 - 34 Duffy A., Alda M., Trinneer A., Demidenko N., Grof P., Goodyer I. Temperament, life events, and psychopathology among the offspring of bipolar parents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:222-8.
 - 35 Goldstein B., Shamseddeen W., Axelson D., Kalas C., Monk K., Brent D., Kupfer D., Birmaher B., Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):388-96.
 - 36 Pavuluri M., Henry D., Nadimpalli S., Marlow M., Sweeney J. Biological risk factors in pediatric bipolar disorder, *Biol Psychiatry* 2006;60:936-41.
 - 37 García R., Montt M., Almonte C., Almonte C., Sepúlveda J., Cabrera J. Impacto de los trastornos afectivos de los padres en la progenie. Factores protectores y de riesgo. *Revisión bibliográfica. Rev. Psiquiat. Clínica* 1997: 34(1-2): 63-73.
 - 38 Carter AS, Garrity-Rokous FE, Chazan-Cohen R., Little C., Briggs-Gowan MJ. Maternal depression and comorbidity: predicting early parenting, attachment security, and

- toddler social-emotional problems and competencies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 ;40(1):18-26.
- 39 Wan MW, Green J. The impact of maternal psychopathology on child-mother attachment. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(3):123-34.
- 40 Bertolote J., Fleischmann A. A global perspective in the epidemiology of suicide. *Suicidology* 2002; 7(2):6-8.
- 41 Shaffer D., Gould MS, Fisher P.: Psychiatric diagnosis in child and adolescent suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 339-48.
- 42 Hawton K., Fortune S. Suicidal Behavior and deliberate self-harm. In: Rutter M, Bishop D, Pine D et al (Eds.). *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*, 5th Edition. Malden, Mass,USA: Blackwell Publishing Inc., 2008.
- 43 Klimes-Dougan B., Lee C. Suicidal risk in young adult offspring of mothers with bipolar or major depressive disorder: a longitudinal family risk study. *J Clin Psychol*. 2008 ;64(4):531-40.
- 44 Miklowitz D., Chang K. Prevention of bipolar disorder in at-risk Children: theoretical assumptions and empirical foundations. *Dev Psychopathol* 2008;20(3):881-97.
- 45 Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992 ;149(8):999-1010.
- 46 Chang K., Adleman N., Dienes K., Barnea-Goraly N., Reiss A., Ketter T. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53(11):1059-65.
- 47 Mayor J., García R. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH): ¿Hacia dónde vamos ahora? *Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc*. 2011;22(2):144-54

Correspondencia a:
Josefina Huneeus Lagos
josehuneeus@yahoo.com.



Asicot®

QUETIAPINA

25 mg

30 comprimidos recubiertos

100 mg

30 comprimidos recubiertos
fraccionables

200 mg

30 comprimidos recubiertos
multifracccionables



Recupera la alegría
del Paciente Bipolar.

- Unico en comprimidos multifracccionables en su presentación de 200 mg.
- Farmacovigilancia permanente.
- Asicot® es un producto del Programa Chile Salud.

ESTRATEGIAS PSICOTERAPÉUTICAS ACTUALES EN EL MANEJO INTEGRAL DEL TRASTORNO BIPOLAR.

CURRENT PSYCHOTHERAPEUTIC STRATEGIES IN THE COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER

Iris Luna M.¹

Resumen:

El trastorno bipolar es una enfermedad altamente recurrente que suele comenzar en el periodo crítico de la vida, al final de la adolescencia o en la adultez temprana, pudiendo tener un impacto importante sobre: aspectos sociales, educacionales, espirituales, bienestar cognitivo, la mejora en el ámbito académico y la estabilidad laboral. Cada vez más, los pacientes son dados de alta de sus hospitalizaciones tan pronto como se estabilizan, pero no en remisión plena. Esto se debe en parte a razones económicas, aunque también porque la salud mental comunitaria ha mejorado. Por otra parte, la más rápida reinserción de los pacientes se considera beneficiosa. Sin embargo, esto implica un importante impacto sobre las familias de los pacientes.

El objetivo del presente trabajo es dar una actualización de los fundamentos más recientes disponibles, sobre el lugar de la psicoterapia en el tratamiento integral del trastorno bipolar.

Palabras claves: Psicoterapia, trastorno bipolar, tratamiento, manejo comprensivo.

Abstract:

Bipolar disorder is a highly recurrent illness often beginning in the critical period of life, late adolescence and early adulthood, and can have a major impact on: social, educational, spiritual and cognitive aspects; the improvement in academic and job stability. Increasingly, patients are discharged from their hospitalization as soon as they stabilize, but not in full remission. This is partly due to economic reasons, but also because community mental healthcare has improved. Moreover, the more rapid reinsertion of patients is considered beneficial. However, this implies a significant burden on patients' families.

The aim of the current paper is to give an update on the most recent evidence available about the place of psychotherapy in the integral treatment of the bipolar disorder.

Key Words: Psychotherapy, bipolar disorder, treatment, comprehensive management

1. Docente del Magister en Terapia Racional Emotiva, Instituto RET de Barcelona. Miembro titular de la Asociación Colombiana de Psiquiatría

Recibido: Febrero 2012.

Aceptado: Abril 2012.

Iris Luna

Docente del Magister en Terapia Racional Emotiva, Instituto RET de Barcelona. Miembro titular de la Asociación Colombiana de Psiquiatría.

El trastorno bipolar (TB) es una condición seria y debilitante que se asocia a diversos trastornos funcionales, gran comorbilidad y riesgo suicida. A pesar de que el TB es definido por la presencia de manía o hipomanía, los pacientes típicamente exhiben durante periodos de tiempo prolongados episodios depresivos.(1) Los episodios depresivos dentro del TB se asocian con una mayor severidad en los síntomas y cumplen un papel más importante en el deterioro cognitivo que los mismos episodios maniacos e hipomaniacos.

Por otra parte, el TB es en la mayoría de los casos una patología recurrente, la cual suele hacer su aparición en periodos claves de la vida del individuo (finales de la adolescencia y adultez temprana),y tiene un importante impacto sobre el funcionamiento psicológico, social, educativo, lúdico, espiritual y ocupacional de los pacientes.(2,3) Aunque el TB no tiene cura, disponemos de medicamentos efectivos que nos ayudan a disminuir la duración de los episodios críticos de la enfermedad y a reducir las tasas de recaída y deterioro funcional del paciente.(4)

El Banco Mundial publicó a finales de los años noventa, un interesante estudio que valoraba la llamada carga general de morbilidad en población adulta en edad reproductiva y ubicó al TB en un importante sexto lugar(5). Dicho informe hacía énfasis en que el TB es un trastorno mental más debilitante y oneroso que la mayoría de los principales trastornos médicos, y es más costoso para la sociedad que la esquizofrenia (ocupaba el octavo lugar).

Si bien es cierto que el TB y la esquizofrenia comparten el intervalo de edad en que aparecen por vez primera, recordemos que la prevalencia mundial del TB es mayor. Por otra parte, cuantiosas discapacidades relacionadas con el TB se rela-

cionan con la acumulación de los efectos adversos relacionados con la comorbilidad (abuso de sustancias, trastornos de personalidad) y otros problemas secundarios (disfunción familiar, problemas psicosociales, etc.), y por tanto no forman parte del proceso neuroevolutivo subyacente que en muchas ocasiones altera el rendimiento premórbido de las personas con riesgo a padecer episodios psicóticos(6). Por lo tanto, se insiste que el TB es el trastorno mental que provoca la mayor "pérdida de capital humano". Los clínicos podemos notar una diferencia importante entre los logros iniciales o futuros previstos de un paciente bipolar, que sin duda refleja su adaptación premórbida, y la capacidad funcional real después de que haga su aparición un TB con todo su cortejo sintomático. (7, 8)

Cada vez con mayor frecuencia, los pacientes bipolares son dados de alta de los servicios de hospitalización tan pronto como se estabilizan, aunque no hayan remitido sus síntomas por completo. Esto es debido en parte a razones económicas, y también porque se cuenta con servicios ambulatorios estructurados y programas de "hospital día" en los diferentes centros de atención psiquiátrica. Adicionalmente, una reinserción rápida de los pacientes en su medio habitual se considera beneficiosa y adaptativa. No obstante, esta situación se produce a expensas de un aumento de la carga para las familias de los pacientes con TB, que muchas veces no están preparadas para hacer un buen manejo de las contingencias que puedan presentarse. Recordemos que una pobre adherencia al tratamiento farmacológico puede contribuir de manera significativa a las recaídas, recurrencias, riesgo de suicidio y sufrimiento emocional de pacientes. Pero, incluso en los casos en que el medicamento es tomado con regularidad, a menudo dicho medicamento o medicamentos no consiguen disminuir de manera significativa la carga de morbilidad en los pacientes, ni mucho menos mejorar la calidad de vida(9) de los familiares de estos. (10)

Las secuelas psicosociales del TB pueden ser bastante severas, y el hecho de convivir de manera crónica con una enfermedad no tratada y no reconocida es a menudo traumatizante para los pacientes. (11) Adecuadas técnicas psicoterapéuticas pueden atenuar el sufrimiento del paciente y proporcionarle estrategias para: 1) reconocer y atenuar los estados de ánimo relacionados con el carácter cíclico de la enfermedad, 2) resolver traumas y problemas asociados a la enfermedad, y 3) manejar apropiadamente las consecuencias psicosociales del TB.

Las intervenciones psicosociales bien estructuradas, asociadas a un tratamiento psicofarmacológico apropiado, han demostrado su eficacia en mejorar la probabilidad de que el paciente permanezca bien en el tiempo tras la estabilización de su episodio depresivo bipolar. Cada vez es más frecuente encontrar investigaciones centradas en la psicoterapia y el TB.

En cuanto a estas investigaciones, vale la pena mencionar los últimos ensayos aleatorios controlados (EAC) que buscan determinar el papel que cumple la psicoterapia en el TB. Infortunadamente debido a cuestiones metodológicas, la inclusión de diversas poblaciones de pacientes en los estudios, diferencias en la OMS (pacientes, familias, cuidadores), los tipos de psicoterapia administrada y las variaciones en el tiempo de seguimiento hace que sea compleja la comparación de los mencionados EAC. Pese a los resultados heterogéneos, la mayoría de los estudios mostró unos resultados positivos en términos de reducción en las tasas de recaída, una mejoría en la calidad de vida, un mejor funcionamiento global y resultados sintomáticos más favorables a largo y mediano plazo.

Para el manejo del TB las terapias disponibles más utilizadas son:

1. Terapia cognitivo conductual(12, 13)
2. Psicoeducación(14, 15)
3. Terapia de familia(16, 17)
4. Terapia interpersonal y de ritmo social(18)

5. Terapia colaborativa(19, 20), que incluye elementos de psicoeducación

La mayoría de estas intervenciones psicosociales va más allá del fomento de la adherencia a la medicación y brindar información sobre la enfermedad(21, 22), los pacientes también se benefician al manejar sus problemas psicológicos, por ejemplo problemas con su autoestima y autoeficacia, dificultades para establecer límites, expectativas de desempeño disfuncionales, pobre asertividad y habilidades sociales, entre otras cosas(23).

Hace poco se publicó una revisión de los EAC publicados entre octubre de 2009 y abril de 2011(24). La revisión señala que la mayoría de los estudios revisados mencionaba algún tipo de efecto terapéutico positivo al añadir intervenciones psicosociales en el manejo estándar de los pacientes y cuidadores. Aunque no hay información sobre la superioridad de cualquiera de los métodos terapéuticos examinados, (25) los síntomas afectivos probablemente fueron tenidos en cuenta de manera específica en función del enfoque terapéutico elegido. En este análisis de Schöttle y cols. se recomienda que la investigación futura en TB y psicoterapia debe tener muy en cuenta la reducción de síntomas y la mejoría de la calidad de vida de todas las personas involucradas en el cuidado del paciente psicosociales.

MiKlowitz y colaboradores 25 realizaron un interesante estudio en el que compararon las intervenciones psicoterapéuticas intensivas, con intervenciones de apoyo colaborativo en pacientes que también recibieron farmacoterapia (N= 293). Aquellos pacientes que recibieron la psicoterapia intensiva tuvieron un 58% más de probabilidades de estar clínicamente bien durante cualquiera de los meses de seguimiento, que aquellos individuos que recibieron apoyo colaborativo (P=.003). Todas las psicoterapias intensivas se asociaron a mayores tasas de recuperación y a un periodo de tiempo de recuperación significativamente más corto que las intervenciones de cuidado colaborativo. La eficacia de las

psicoterapias estructuradas es importante; el imperativo es incrementar el acceso de nuestros pacientes a estos tratamientos, asociados a un adecuado régimen farmacológico.

(26) Zaretsky y colaboradores señalaron la eficacia de las intervenciones psicosociales realizadas en individuos con TB; para ello realizaron una revisión sistemática de la literatura correspondiente a las intervenciones psicosociales en TB, utilizando para ello los recursos del MEDLINE y el PsylINFO. Las bibliografías de los trabajos fueron a su vez revisadas para ver referencias que pudieran ser relevantes. Se examinaron rigurosamente los artículos sobre el tema, publicados a partir de 1999 hasta el año 2006. Se enfatizó en los estudios controlados aleatorizados. El estudio concluyó que las psicoterapias a corto plazo mostraban grandes beneficios en los pacientes con TB. La terapia cognitiva comportamental, la terapia enfocada en la familia y las técnicas estructuradas en la psicoeducación ofrecieron una importante eficacia en cuanto a la prevención de las recaídas, así como la terapia interpersonal y la terapia cognitivo comportamental son ventajosas en el manejo de los síntomas depresivos residuales.

Los pacientes bipolares suelen presentar alteraciones en la atención y fallas en el procesamiento de la información; lo que dificulta en muchos casos el aprendizaje y puede facilitar la aparición de sesgos cognitivos, pensamiento dicotómico, entre otros fenómenos que pueden entorpecer el manejo clínico. El tratamiento con técnicas de atención plena (mindfulness), apoyada en la terapia cognitiva (combinación de la meditación consciente, una forma de entrenamiento atencional y terapia cognitivo comportamental), se está comenzando a aplicar en los pacientes bipolares. Hay un interesante estudio piloto publicado recientemente(27), el cual señala cómo este tipo de terapia combinada es capaz de mejorar el aprestamiento cognitivo, y atenuar la activación de referencias poco relevantes durante el procesamiento de la

información en pacientes bipolares, quienes logran optimizar su control frontal.

(28) Hay un estudio pionero en el que se combinaron métodos psicométricos y neuroimagen funcional para estudiar los patrones alterados de la memoria autobiográfica en el trastorno bipolar. A los pacientes se les aplicó una versión amplificada del Inventario de memoria autobiográfica de Bielefelder. Se realizó un estudio de resonancia magnética, mientras cada paciente contestaba a las preguntas autobiográficas. En comparación con los sujetos control sanos, los pacientes con diagnóstico de TB reportaron una mayor emotividad ante los recuerdos autobiográficos y una mayor frecuencia de recuerdos de eventos autobiográficos durante su vida cotidiana. Por otra parte, no se observó una desactivación en las áreas del cuneus y giro lingual y se vio una reducción en la activación del lóbulo frontal inferior y zonas del giro pre-central en comparación con el grupo control. La mayor frecuencia de recuerdos intrusivos del pasado de los individuos con TB, los cuales tuvieron un correlato neural en la falta de desactivación de algunas zonas cerebrales claves, puede contribuir a la aparición de síntomas depresivos o maníacos. Este dato es importante a la hora de comenzar un tratamiento cognitivo a nuestros pacientes.

Cada vez encontramos más investigaciones que pretenden definir cuáles serían las mejores rutas terapéuticas para enfrentar el TB de inicio temprano, y se han preocupado por esbozar el curso y desenlace de dichas intervenciones terapéuticas. Algunos trabajos nos muestran que la duración media del TB sin tratamiento está entre 6-10 años(29, 30).

Está bien argumentado que quienes sufren un primer episodio maniaco y son tratados con la medicación disponible en los sistemas de salud mental, presentan una menor tendencia a la recuperación funcional (35%-56%) que a la sindrómica (75%-95%) en el periodo de uno a dos años(31, 32). Además, el inicio tardío de los medicamentos estabilizadores del

estado del ánimo o de las terapias psicológicas pertinentes se asocian con una inadecuada respuesta al tratamiento (33, 34), mientras que los episodios maníacos frecuentes, la mayor duración del TB y el abandono de los tratamientos están vinculados a mayores niveles de alteraciones neurocognitivas(35, 36)

(37) El papel diferencial de la psicoterapia y la farmacoterapia en el tratamiento de los episodios depresivos del trastorno bipolar (BP) II todavía no está suficientemente dilucidado. El estudio piloto randomizado de Swartz y cols., publicado recientemente, intentó dar alguna claridad al respecto. En dicho estudio se incluyeron 25 pacientes adultos con TB II, los cuales no estaban medicados y presentaban un episodio depresivo. catorce de los 25 sujetos recibieron sesiones semanales de psicoterapia (terapia de ritmo interpersonal y social); mientras que 11 de los 25 individuos fueron medicados con quetiapina, a una dosis flexible entre 25-300 mg. Todos los pacientes fueron revisados semanalmente evaluando su estado de ánimo y seguidos por los investigadores durante 12 semanas. Los resultados mostraron que los 25 pacientes deprimidos con diagnóstico de TB II obtuvieron similares resultados en su tratamiento; puesto que en ambos grupos se observó una disminución significativa de los puntajes de la escala de Hamilton. Como podemos analizar, una muestra de tan sólo 25 pacientes es reducida para sacar unas buenas conclusiones al respecto, y las dosis tan flexibles del medicamento podrían a su vez generar datos imprecisos; y por otra parte, sería muy importante que el seguimiento de los pacientes se hiciera a largo plazo, para poder predecir de alguna forma una respuesta diferencial entre la psicoterapia y el tratamiento.

La farmacoterapia unida a los tratamientos psicosociales

(La terapia interpersonal y del ritmo social, terapia enfocada en la familia y terapia cognitivo conductual, etc.) son fundamentales en el manejo de pacientes y cuidadores.

La terapia interpersonal y de ritmo social está basada en una premisa que postula que las alteraciones en las rutinas diarias y los problemas en las relaciones interpersonales de los pacientes, pueden provocar una recaída en episodios maníacos y depresivos que caracterizan el trastorno bipolar(38). La terapia interpersonal y de ritmo social descansa en teorías relacionadas con el papel que tienen las señales sociales y ambientales en la promoción/interrupción de la integridad del ciclo circadiano(39). Las estrategias terapéuticas incluyen: psicoeducación, terapia del ritmo social (TRS) y psicoterapia interpersonal(40). Para individuos con TB II es primordial prestar una atención adicional a 1) la identificación de los estados de ánimo mixtos, 2) la justificación para regular los ritmos sociales, 3) la regulación de las emociones, 4) manejo de las ideas de grandiosidad, 5) regulación de niveles de los estímulos, y 6) evaluación de la comorbilidad con abuso de sustancias.

Existen trabajos recientes(41) que recomiendan el empleo de la psicoterapia del ritmo social e interpersonal como un instrumento de vital importancia para manejar a los pacientes con TB II; puesto que estas intervenciones proporcionan estrategias para reconocer y atenuar la fluctuación de los estados de ánimo, encarrilar los ritmos biológicos y manejar consecuencias psicosociales de la enfermedad.

Las estrategias actuales para mejorar la adherencia a la medicación incluyen: la formación de una fuerte alianza terapéutica con los pacientes, la educación a las personas con TB y a sus familiares sobre diversos aspectos del TB, y hacer énfasis en la importancia de la adherencia al tratamiento (simplificando los regímenes de medicación, vigilando la tolerabilidad y brindando una solución proactiva a los efectos adversos)(42).

En general, las diversas investigaciones sugieren que una intervención precoz y los tratamientos multidimensionales que incluyan los aspectos psicológicos, biológicos y sociales del TB, son indispensables para

mejorar la probabilidad de que se produzca una buena respuesta al tratamiento, se reduzcan los efectos del proceso mórbido subyacente sobre los niveles de funcionalidad cotidiana, y disminuya la aparición de complicaciones o discapacidades tempranas o tardías. (43, 44)

Considerando que los estudios recientes parecen favorecer a la configuración de terapias grupales, lo cual es razonable y en consonancia con las limitaciones económicas, también tenemos que determinar cuándo un ambiente de grupo es favorable(45) para el paciente, y cuándo es apropiado el ingreso a una terapia individual, y tener en cuenta los factores que influyen en los resultados en la configuración de la terapia de grupo (por ejemplo, grupos abiertos versus cerrados, la cohesión del grupo, la composición del grupo con respecto al sexo y el tipo de trastorno bipolar).

Es importante destacar que una nueva línea de investigación está surgiendo con un enfoque en la salud mental y el bienestar de los cuidadores (familiares y profesionales)(46). Esto parece esencial, ya que los índices de depresión son altas entre los cuidadores y también, indirectamente, afectan a los pacientes a través de varias vías (por ejemplo, a través de aumento de la irritabilidad de los cuidadores, el retiro, licencia por enfermedad, y el pesimismo terapéutico)(47). Encontrar formas eficaces de ayudar a los cuidadores para hacer frente a su angustia, al final, también tendrá efectos positivos sobre el pronóstico del trastorno bipolar para nuestros pacientes.

Referencias

- 1 Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J., Coryell W., Solomon D. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6(2):127-37.
- 2 Merikangas KR, Jin R., He JP, Kessler RC, Lee S., Sampson NA et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:241-51.
- 3 Rosa AR, Reinares M., Franco C., Comes M., Torrent C., Sánchez-Moreno J et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009; 11:401-9.
- 4 Frye MA, Ha K., Kanba S., Kato T., Özerdem A., Vázquez G. et al. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1295-310.
- 5 Murray C., Lopez A. *The Global Burden of Disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- 6 Fajutrao L., Locklear J., Prialux J., Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:1-8.
- 7 Scott J., Meyer T. Editorial: Early intervention in affective disorders: a realistic proposition? *Early Intervent Psychiatry*; 2007;2:111-3.
- 8 Berk M., Hallam K., Lucas N., Hasty M., McNeil C., Conus P. et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Med J Aust* 2007;187:S11-4.
- 9 Zendjiddjian X., Richieri R., Adida M., Limousin S., Gaubert N., Parola N. et al. Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *J Affect Disord* 2012; 136 (3) :660-5.
- 10 Perlick D., Clarkin JF, Sirey J., Raue P., Greenfield S., Struening E. et al. Burden experienced by care-givers of persons with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:56-62.
- 11 Ghaemi N., Sachs GS, Goodwin F K. What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of maniac-depressive illness. 2000; 65- 74.
- 12 Scott J., Paykel E., Morriss R., et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorder randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; 188:313-20.
- 13 Lam DH, Hayward P., Watkins ER., Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry* 2005; 162:324-9.
- 14 Colom F., Vieta E., Martínez-Arán A., et al. A randomised trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrence

- es in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:402–7.
- 15 Zaretsky A., Lancee W., Miller C. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2008; 53:441–448.
 - 16 Miklowitz DJ, George EL, Richards JA et al. A randomised study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:904–912.
 - 17 Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE et al. Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disord* 2008; 10:798–805.
 - 18 Frank E., Kupfer DJ, Thase ME et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:996–1004.
 - 19 Simon GE. Practical lessons from effectiveness trials of care management and psychoeducation for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:e28.
 - 20 Bauer MS, McBride L., Williford WO et al. Collaborative care for bipolar disorder. Part II: Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv* 2006; 57:937–945.
 - 21 Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52:873–8.
 - 22 Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatry* 2011; 198:338–40.
 - 23 Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52:873–8.
 - 24 Schöttle D., Huber GC, Bock T., Meyer DT. Psychotherapy for Bipolar Disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24(6):549-55.
 - 25 Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E., et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomised trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:419–26.
 - 26 Zaretsky AE, Rizvi S., Parikh SV. How well do psychosocial interventions work in bipolar disorder?;
 - 27 Swartz HA, Frank E., Cheng Y. A randomised pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disord* 2012 ;14 (2): 211-6.
 - 28 Oertel-Knöchel V., Reinke B., Hornung A., Knöchel C., Matura S., Knopf M., et al. Patterns of Autobiographical Memory in Bipolar Disorder Examined by Psychometric and Functional Neuroimaging Methods; *J Nerv Ment Dis.* 2012 Apr;200(4):296-304.
 - 29 Lish JD, Dime-Meenan S., Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-Depressive Association (NDMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-94.
 - 30 Morselli PL, Elgie R.;GAMIAN Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265-78.
 - 31 Jolen E., Weller E., Weller R. The public health aspects of bipolar disorder in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:106-13.
 - 32 Evans-Lacko S., Zeber J., Gonzalez J., Olivera R. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1461-6.
 - 33 Swann A., Bowden C., Calabrese J., Dil-saver SC, Morris D. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264-6.
 - 34 Scott J., Paykel E., Morriss R., Bentall R., Kinderman P., Johnson T. et al. A randomised controlled trial of CBT versus usual treatment in severe and recurrent bipolar disorders. *Br J Psych* 2006;188:313-20.
 - 35 Goodwin GM, Martinez-Aran A., Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:787-93.

- 36 Harvey PD, Wingo AP, Burdick KE, Baldessarini RJ. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord* 2010;12:364-75.
- 37 Swartz HA, Frank E., Cheng Y. A randomised pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disord* 2012 ;14 (2): 211-6.
- 38 Frank E., Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM et al. Two-Year Outcomes for Interpersonal and Social Rhythm Therapy in Individuals With Bipolar I Disorder. 2005; 62(9):996-1004.
- 39 Ehlers CL, Frank E., Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms.; 1988; : 948- 52.
- 40 Frank E. Treating bipolar disorder: A clinician's guide to interpersonal and social rhythm therapy. New York, NY: Guilford Press,2005.
- 41 Swartz HA, Levenson JC, Frank E. Psychotherapy for bipolar II disorder: The role of interpersonal and social rhythm therapy; *Professional Psychology: Res Pract* 2012; 43(2):145-53.
- 42 Thase ME. Strategies for increasing treatment adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012 ;73(2):e08.
- 43 Henry C., Etain B., Mathieu F., Raust A., Vibert J., Scott J. et al. FondaMental bipolar expert centres: developing a thematic network to close the gap between research knowledge and effective care and treatment. *J Affect Disord* 2011;131:358-63.
- 44 Scott J. Más allá de la psicosis: El reto de la intervención precoz en los trastornos bipolares; *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 2012; 5 (1): 1-4.
- 45 González-Isasi A., Echeburúa E., Mosquera F., Ibáñez B., Aizpuru F., González-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2010; 176:161–165.
- 46 Perllick DA, Miklowitz DJ, Lopez N., Chou J., Calvin C., Adzhiashvili V. et al. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12:627–637.
- 47 Reinares M., Vieta E., Colom F., Martínez-Arán A., Torrent C., Comes M., et al. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2004; 73:312–319.

Correspondencia:
Iris Luna M.
irisluna@yahoo.com.

PREDICCIÓN EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA CLÍNICA: UNA APROXIMACIÓN CUANTITATIVA.

*PREDICTION IN CLINICAL NEUROPSYCHOLOGICAL
ASSESSMENT: A QUANTITATIVE APPROACH.*

Alonso Ortega G.¹, Walter Lips C.²

Resumen

En primer lugar, esta revisión discute la exactitud predictiva de las aproximaciones clínica y estadística en el contexto de la neuropsicología aplicada. Asimismo, provee evidencia que permite comparar ambos métodos predictivos, destacando los beneficios de la predicción estadística en contextos clínicos. En la segunda sección, se describen diferentes estadísticos de eficiencia diagnóstica, con ejemplos que sustentan su uso. Finalmente, en la discusión se resumen ambos enfoques dando especial énfasis a algunos aspectos clínicos, pragmáticos y éticos que podrían traer potenciales efectos en la vida cotidiana de los pacientes.

Palabras Claves: Predicción clínica, predicción estadística, neuropsicología clínica.

Summary

This review firstly discusses the predictive accuracy of both, the clinical and actuarial approaches in the context of applied neuropsychology. It also provides evidence that allows to compare both predictives methods, highlighting the benefits of using actuarial predictive procedures in clinical settings. In the second section, different Diagnostic Efficiency Statistics are presented and explained. Some examples are given. Finally, the discussion summarizes both approaches with an especial emphasis on some clinical, pragmatic and ethical aspects that may have some potencial effects in patients' everyday life.

Keywords: Clinical prediction, Actuarial Prediction, Clinical Neuropsychology.

1 Psicólogo. Académico, Escuela de Psicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile. Departamento de Psicología Fisiológica, Universität Bielefeld, Alemania.

2 Médico Psiquiatra. Centro de Salud Mental y Psiquiatría Comunitaria (COSAM), Concón, Chile. Académico, Escuela de Psicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Recibido: Enero 2012.

Aceptado: Abril 1012.

Introducción

El origen de la neuropsicología moderna se remonta a los siglos XIX y XX, asociado frecuentemente a los trabajos de Broca, Vigotsky y Luria(1, 2). No obstante, la Asociación Americana de Psicología (APA) ha reconocido a la neuropsicología clínica como una subespecialidad de la psicología, hace menos de dos décadas³. Una definición reciente de la Asociación Americana de Neuropsicología Clínica (AACN) la entiende como “una ciencia aplicada que examina el impacto del funcionamiento cerebral normal y anormal sobre un amplio rango de funciones cognitivas, emocionales y conductuales (p.211)”(3). A partir de tal definición, el neuropsicólogo es concebido básicamente como un profesional psicólogo con conocimientos específicos en neurociencias y las bases neurológicas del comportamiento.

El prefijo “neuro” supone conocimientos especiales de las relaciones cerebro-conducta(4) pero, en tanto “psicólogo”, implica manejo en aquellas competencias propias de la profesión. Entre ellas, cobra especial relevancia el entrenamiento en la utilización de instrumentos de medición psicológica. Su uso apropiado puede contribuir al establecimiento de hipótesis que guíen las estrategias terapéuticas a seguir. No obstante, en la práctica clínica, rara vez contamos con un único test que constituya el estándar de referencia (i.e., gold standard) para obtener un diagnóstico de manera inequívoca. Quien realiza una evaluación cuenta además con una gran cantidad de información que, contextualizada al paciente y su entorno, le permitirá emitir juicios clínicos que forman parte importante del proceso diagnóstico.

Sin embargo, a menudo tales juicios se ven afectados por la manera en que el clínico maneja e interpreta la información. Por ello, el proceso diagnóstico no está exento de la influencia de sesgos. Tales inclinaciones pueden provenir de simples errores de percepción o interpretación de la información, así como de la formación

académica o de la experiencia clínica personal. Desconocer la existencia de sesgos en los procesos de toma de decisiones sería prácticamente desconocer la naturaleza de nuestro sistema cognitivo. Al respecto, Paul E. Meehl argumenta que “es absurdo, así como arrogante, pretender que el adquirir el grado académico de doctor nos inmuniza de alguna manera de cometer errores de muestreo, percepción, memorización, retención, recuperación e inferencia, que se suponen propios de la mente humana” (p.728)(5).

Considerando lo anterior, no resulta ilógico preguntarse: ¿qué tan acertadas resultan ser las predicciones basadas en juicios clínicos? Este tema ha sido abordado con anterioridad y, hasta la fecha, aún genera controversia. Sin embargo, más que alimentar el debate, el objetivo de la presente revisión es proveer evidencia que respalda el uso de métodos cuantitativos formales para mejorar la precisión y exactitud al establecer hipótesis diagnósticas. Por ello, en primer lugar, abordaremos el rol predictivo de las aproximaciones clínica vs. estadística, dentro del proceso diagnóstico. En segundo lugar, propondremos el uso de algunos algoritmos cuantitativos (i.e., estadísticos) que pueden contribuir a mejorar la capacidad predictiva en la práctica clínica cotidiana. Finalmente, presentaremos algunas consideraciones generales respecto de la adopción de una aproximación cuantitativa como complemento a los procedimientos diagnósticos.

Predicción clínica vs. estadística

Millis plantea la pregunta diagnóstica fundamental que todo clínico quisiera poder contestar: ¿Dado un resultado positivo en un test, cuál es la probabilidad de que el paciente padezca la condición en cuestión?(6) Concluir su presencia luego del resultado positivo en un test podría, ciertamente, simplificar las cosas. No obstante, tal manera de razonar es a menudo equívoca. El resultado positivo de un test constituye evidencia a favor de una hipótesis diagnóstica solamente si es integra-

do con otras piezas de información(6). Por este motivo, el clínico analiza, procesa y complementa información proveniente de diversas fuentes (e.g., observación clínica, historia del paciente, exámenes físicos y de laboratorio, resultados de tests psicológicos, etc.) para luego emitir un juicio clínico que representa su apreciación respecto de una o más hipótesis diagnósticas. Este procedimiento es conocido también como predicción clínica(7) y, tal como lo define Meehl(8), se basa principalmente en “juicios clínicos informales”¹(sic) para arribar a conclusiones diagnósticas.

Entonces, podríamos reformular la pregunta inicial de la siguiente manera: ¿Dado un juicio clínico que apoya cierta hipótesis diagnóstica, cuál es la probabilidad de que el paciente padezca la condición en cuestión? Nuevamente, no podemos dar respuesta a tal interrogante. Al menos no de manera precisa. Al igual que en el caso del resultado positivo de un test, concluir la presencia de una condición únicamente sobre la base de un juicio clínico puede resultar también, a veces, equívoco. Más aún si consideramos la existencia de datos que sugieren que la predicción clínica es poco precisa en comparación con la capacidad predictiva de otros métodos existentes (i.e., estadísticos)(7, 11).

Ya a mediados de la década de los 50, Meehl estableció la distinción entre “predicción clínica vs. estadística”(7). En su libro homónimo, Meehl entiende la predicción estadística como aquella en que la información es sistematizada y cuantificada, de modo tal que no se requiera un juicio profesional posterior para arribar a una conclusión diagnóstica(8). Ello es posible gracias al uso de procedimientos algorítmicos, objetivos y formales (e.g., ecuaciones o fórmulas) que proveen al clínico de índices que poseen interpretaciones estándar y que, por tanto, no requieren lecturas adicionales. De este modo, la utilización de una aproximación predictiva formal y

objetiva, aporta mayor precisión y exactitud a los juicios clínicos empleados al elaborar un diagnóstico. Aun cuando ambas aproximaciones predictivas (i.e., clínica y estadística) buscan lo mismo, la diferencia básica radica en “las fuentes o tipos de información empleadas para realizar predicciones y la manera en que esta información es empleada con fines predictivos (p.15)”(7).

Antes de continuar, resulta importante aclarar que un método es simplemente una aproximación, forma o modo de abordar un problema determinado, y la evaluación de sus ventajas y desventajas será incompleta si no consideramos los fines para los cuales será empleado. De ello se desprende que no existen métodos adecuados o inadecuados per se. Por ejemplo, si el fin es describir o comprender la vivencia de una persona, el empleo de un método clínico descriptivo o fenomenológico será, sin duda, más adecuado que el uso de uno estadístico. Bajo la misma lógica, cuando los fines son predictivos, tal vez una aproximación cuantitativa resultaría más adecuada. Una vez establecida la aclaración, revisaremos algunos estudios que avalan la supremacía predictiva de los métodos estadísticos por sobre los clínicos.

Un estudio de White et al.(11) sobre confiabilidad inter-jueces en la evaluación neuropsicológica, reveló la existencia de niveles de correspondencia “moderadamente confiables” al momento de diagnosticar deterioro cognitivo general. El mismo estudio puso en evidencia que los niveles de correspondencia sólo alcanzan el estatus de “razonables” y “buenos” cuando se trata de diagnósticos más específicos. Otro estudio, conducido por Grove y Meehl(9), reporta que de un total de 136 estudios de investigación, en una amplia variedad de dominios predictivos, no más del 5% demostró que la predicción clínica fuera más precisa que la estadística. Un meta-análisis realizado por Grove y colegas(10)

1 En este contexto, la palabra “informal” hace referencia a la no utilización de métodos predictivos “formales” (e.g., estadísticos) para arribar a una conclusión diagnóstica.

sobre estudios de salud y comportamiento, reveló que las técnicas de predicción estadística fueron, en promedio, cerca de un 10% más precisas que las predicciones basadas en juicios clínicos. Dependiendo de los tipos de análisis, las predicciones clínicas fueron superadas por las estadísticas en un rango que va entre el 33% al 47% del total de los estudios examinados. Lo contrario ocurrió solamente entre un 6% y un 16% de los casos. Más aún, las predicciones clínicas funcionaron relativamente peor cuando los predictores incluyeron datos provenientes de entrevistas clínicas.

La superioridad de las técnicas de predicción estadísticas fueron consistentes, independientemente del tipo de datos que se utilizaron para realizar las predicciones, del tipo de jueces e incluso de los años de experiencia de estos últimos. Si consideramos que la experiencia clínica es alcanzada mayormente a través de la praxis, es posible suponer que distintas experiencias clínicas podrían conducir a la adopción de diferentes parámetros para determinar el cumplimiento de criterios², al uso de diferentes heurísticos y a la aparición de diversos tipos de sesgos. Por lo tanto, no sería ilógico sostener que la heterogeneidad inherente al método clínico puede contribuir de manera importante al aumento en el error de predicción al elaborar un diagnóstico.

Por lo tanto, el uso de métodos cuantitativos contribuye a reducir la cuota de subjetividad asociada a los métodos predictivos clínicos, mejorando así la exactitud de las predicciones diagnósticas. Desde el punto de vista de la "teoría bayesiana" de toma de decisiones⁽¹²⁾, el mejor esquema predictivo será aquel que maximice las utilidades esperadas en aquella persona sobre la cual las predicciones son realizadas⁽⁸⁾. Entonces, la elección de un modelo

predictivo debería siempre estar orientada a maximizar las utilidades esperadas para el paciente.

En la próxima sección, adoptando una aproximación predictiva cuantitativa (i.e., estadística), revisaremos diferentes estadísticos de eficiencia diagnóstica que pueden resultar útiles a la labor clínica.

Estadísticos de eficiencia diagnóstica

Como señalamos al comienzo de la sección anterior, un resultado positivo en un test no implica directamente la presencia de la condición en cuestión. El resultado de un test es una cosa y su interpretación otra. Precisamente, es en este espacio interpretativo donde se da lugar a la aparición de imprecisiones que afectan la clasificación diagnóstica. Por ello, cobra relevancia la adopción de una aproximación cuantitativa que establezca la presencia de una condición en términos probabilísticos y que, además, proporcione criterios interpretativos uniformes. Al respecto, Millis es enfático al establecer la "absoluta necesidad de utilizar métodos cuantitativos explícitos en el proceso diagnóstico" (p.21)⁽⁶⁾.

Desde una aproximación cuantitativa, contamos con algunos índices que aportan exactitud a la clasificación diagnóstica, conocidos genéricamente como estadísticos de eficiencia diagnóstica (EED)³ (del inglés, Diagnostic Efficiency Statistics) ⁽¹³⁾. A continuación describiremos algunos EED, proporcionando simples algoritmos estadísticos para su cálculo, junto con las respectivas indicaciones para su correcta interpretación.

Sensibilidad y especificidad (Sensitivity and Specificity)

La sensibilidad es definida como la proporción de personas que poseen una

2 Aun cuando existen criterios unificados para la realización de diagnósticos en salud mental (e.g., DSM-IV-TR, ICD-10), no podemos asegurar que la interpretación de éstos sea completamente uniforme entre todos los profesionales de la salud mental.

3 También referidos en la literatura bajo los términos "índices de precisión clasificatoria" (Classification Accuracy Indices), o "índices de precisión diagnóstica" (Diagnostic Accuracy Indices).

condición y que son detectadas por un test(13). Como contraparte, la especificidad es definida como la proporción de personas que no poseen una condición y que no son detectadas por un test(13). Ambos índices están íntimamente relacionados, por ende su interpretación debe efectuarse siempre en función del otro.

Cada test sugiere un punto de corte ideal para determinar un resultado positivo, el cual estará asociado al mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Cada vez que modifiquemos el punto de corte de un test, aumentaremos el nivel de sensibilidad en desmedro de la especificidad y viceversa(14). Aun cuando ambos índices son usualmente vistos como propiedades fijas de un test(15), lo serán sólo si éste es empleado en poblaciones con características similares. Por lo tanto, si el test ha de ser empleado en poblaciones con diferentes características, tales índices deberán ser recalculados(13).

Una creencia ampliamente difundida entre algunos clínicos es que una alta sensibilidad es una característica necesaria de todo test. No obstante, tal razonamiento no siempre es correcto. En algunos contextos es incluso recomendable adoptar una postura más conservadora y privilegiar una alta especificidad a expensas de una disminución en la sensibilidad(16). El equilibrio entre sensibilidad y especificidad dependerá, en parte, del contexto evaluativo y de los propósitos para los cuales el test será empleado.

En general, existen al menos dos consideraciones que deberíamos tomar en cuenta cada vez que utilizamos un test. Primero, cuando el punto de corte está asociado a una alta especificidad, un resultado negativo apoyará el descarte de la condición estudiada. Por ende, un test con alta especificidad nos prestará mayor utilidad para descartar un diagnóstico y no para confirmarlo. Segundo, a la inversa del caso anterior, cuando un punto de corte está asociado a una alta sensibilidad, un resultado positivo en el test nos permitirá confirmar la presencia de una condición, no así descartarla. Obviamente, la condición ideal es encontrar el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Más adelante, enseñaremos una técnica útil para poder identificar el punto de corte que está asociado a un equilibrio óptimo entre ambos índices.

La tabla 1 muestra los EED para el hipotético *MM test*, con las respectivas fórmulas para su cálculo. El estándar de referencia estuvo constituido por 100 pacientes con diagnóstico confirmado de deterioro cognitivo⁴. El *MM test* tiene un total de 30 puntos, donde el máximo puntaje representa un desempeño cognitivo perfecto. El punto de corte ideal para un determinar un resultado positivo (i.e., presencia de deterioro cognitivo) fue establecido en 22 puntos o menos. Con la información proporcionada trataremos de tomar una decisión sobre doña Juana, de 66 años, que ha obtenido 23 puntos en el *MM test*.

4 En la sección final de esta revisión efectuaremos algunos comentarios y reflexiones respecto del establecimiento del estándar de referencia.

Tabla 1Sensibilidad y especificidad del *MM test* para la detección de deterioro cognitivo.

		Deterioro cognitivo		
		Presente	Ausente	
Resultado diagnóstico del "MM test"	Positivo	86^(a)	4 ^(b)	90 ^(a+b)
	Negativo	7 ^(c)	3^(d)	10 ^(c+d)
		93^(a+c)	7^(b+d)	100 ^(a+b+c+d)

$$\frac{VP}{VP+FN} = \frac{a}{a+c} = \text{Sensibilidad} = 92,5\%$$

$$\frac{VN}{VN+FP} = \frac{b}{b+d} = \text{Especificidad} = 42,9\%$$

Nota: (a) = [VP] = Verdaderos Positivos; (b) = [FP] = Falsos Positivos ;
 (c) = [FN] = Falsos Negativos; (d) = [VN] = Verdaderos Negativos.

Si operamos de manera mecánica, 23 puntos arrojan un resultado negativo. Ello permitiría descartar la presencia de deterioro cognitivo. Sin embargo, dado el bajo nivel de especificidad asociada al punto de corte (42,9%) lo aconsejable es la realización de exámenes adicionales u obtención de información adicional para descartar el diagnóstico con mayor seguridad. Por el contrario, si la señora Juana obtuviese 20 puntos en el mismo test, la interpretación cambia. Dado que el punto de corte está asociado a una alta sensibilidad (92,5%), ello aporta evidencia a favor de la confirmación de la condición. No obstante, como veremos más adelante, existen otros factores importantes a considerar antes de tomar alguna decisión al respecto. Uno de estos factores es que usualmente no existe un único puntaje de corte adecuado. Entonces, con el fin de ayudar al clínico en el proceso de toma de decisiones, es altamente recomendable que quienes publiquen o validen un test, provean de EED para diferentes puntos de corte⁶. Este asunto será abordado con más detalle en la siguiente subsección.

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic)

Recientemente, señalamos que no siempre existe un único punto de corte adecuado. De hecho, en ocasiones, es incluso difícil de determinar cuál punto de corte puede ser el más apropiado. Entonces, la pregunta es: ¿cómo encontrar el punto de corte óptimo? Al mismo tiempo ocurre con frecuencia que tenemos dos tests distintos que, aparentemente, miden lo mismo pero reportan diferentes niveles de sensibilidad y especificidad. La pregunta, en este caso, es ¿cómo saber cuál test deberíamos escoger? A continuación pondremos el uso de una técnica útil para intentar responder ambas interrogantes.

La curva de las características operativas del receptor (del inglés, Receiver Operating Characteristic Curve), o simplemente curva ROC, es un gráfico que representa el funcionamiento operativo de un test. Dicho de un modo más simple, refleja la eficiencia diagnóstica general de un test. Una ventaja es que tal eficiencia

diagnóstica puede ser estimada, además, para diferentes puntos de corte.

Para construir una curva ROC hemos de graficar la sensibilidad del test en función de su proporción de falsos positivos (1 - Especificidad). Usualmente, la sensibilidad se ubica en el eje de las abscisas y la proporción de falsos positivos en el eje de las ordenadas. Cada punto en el gráfico corresponde a un punto de corte específico del test. Al conectar los diferentes puntos obtendremos una curva que nos permitirá identificar cuál es el puntaje de corte asociado a una mejor relación sensibilidad vs. especificidad. Aquel punto de corte que se acerque más hacia la esquina superior izquierda del gráfico representará el nivel óptimo de funcionamiento.

Un indicador importante es el "área bajo la curva" ROC (AUC; del inglés "Area under the curve"). Usualmente, mientras mayor sea el área bajo la curva (AUC), mayor será la eficiencia diagnóstica general del test. Aun así, es posible contar con dos test que posean AUC similares, pero diferentes curvas características. En este caso, hemos de evaluar si los puntajes de corte óptimos favorecen la sensibilidad o, bien, la especificidad. Por ello, es importante no perder de vista el contexto ni los propósitos evaluativos. El valor del AUC nos permitirá comparar las características operativas de diferentes tests y, por ende, nos ayudará a escoger cuál sería el más adecuado. A continuación, la figura 1 muestra las curvas ROC para el hipotético *MM test* y el recientemente validado *NN test*.

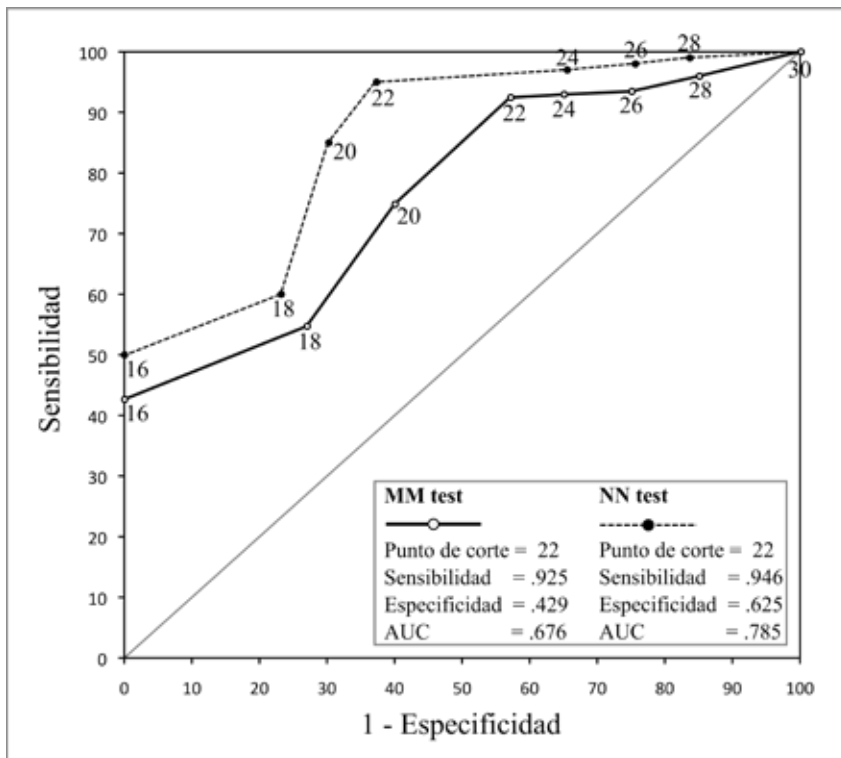


Figura 1. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic curve) para el *MM test* y el *NN test*.

Primero trataremos de establecer los puntos de corte óptimos. Para el caso del *MM test* podemos observar que un punto de corte de 22 puntos es aquel que posee el mejor equilibrio entre sensibilidad vs. proporción de falsos positivos (i.e., $1 - \text{Especificidad}$), en comparación con los otros puntos de corte para el mismo test. Si quisiéramos contar con mayor sensibilidad, podríamos aumentar el punto de corte a 24 (o incluso hasta 28 puntos). De este modo, puntajes inferiores a 24 (o 28, según sea el caso) darían con un resultado positivo. Si observamos atentamente la curva ROC, un punto de corte de 22 puntos está asociado a una sensibilidad de 92,5% y a una especificidad de 42,9% (i.e., 57,1% de falsos positivos), lo que ya es poco deseable. Entonces, en la medida que aumentemos el punto de corte, el incremento en los niveles de sensibilidad será mínimo, en comparación con el importante aumento en la proporción de falsos positivos. Evidentemente, la ponderación de los costos vs. los beneficios resulta ser poco conveniente. En consecuencia, mantendremos un punto de corte de 22 puntos o menos para determinar un resultado positivo. Por otra parte, si quisiéramos aumentar la especificidad del *MM test* (i.e., reducir la proporción de falsos positivos) podríamos considerar bajar el punto de corte a 20 puntos. Ello lograría reducir la proporción de falsos positivos a un 39%. No obstante, el sacrificio en sensibilidad sería también ostensible, bajando de un 92,5% a un 75%. Ello constituye evidencia que nos sugiere, nuevamente, mantener el punto de corte previo.

Si evaluamos la misma situación para el nuevo *NN test*, el punto de corte de 22 puntos está claramente asociado a un me-

yor balance entre sensibilidad y especificidad. El punto de corte ideal puede ser fácilmente identificado en el gráfico. Más aún, si quisiéramos mejorar la especificidad del *NN test*, la disminución del puntaje de corte a 20 puntos mantendría aún niveles más que aceptables de sensibilidad. Por lo tanto, no sería una mala opción en caso de requerir mejor especificidad.

Si comparamos visualmente ambas curvas ROC, podríamos estimar de inmediato que el *NN test* tiene un funcionamiento operativo general mejor al del *MM test*. No obstante, una para obtener una estimación precisa del área bajo la curva, hemos de considerar el índice AUC⁵. Entonces, ante la pregunta ¿cuál test deberíamos escoger?, observaremos los valores AUC respectivos para tomar una decisión adecuada. El área bajo la curva del *MM* es $\text{AUC} = .676$. Por su parte, el *NN test* tiene un índice $\text{AUC} = .785$. En este caso, el *NN test* posee un índice AUC que indica una mejor capacidad discriminativa. Por lo tanto, entre ambos, sería recomendable utilizar el *NN test*.

Sin embargo, lo anterior sólo nos indica que el *NN test* opera mejor que el *MM test*, pero nada dice respecto de si alguno de ellos posee una buena capacidad discriminativa. Para aclarar este punto, diremos que los valores del índice AUC fluctúan entre 0 y 1. Valores cercanos a 1 indicarán, por lo tanto, una excelente capacidad discriminativa. Valores equivalentes a .5 caerán exactamente sobre la diagonal trazada en el gráfico, e indica que el test es inútil en términos discriminativos. Hosmer y Lemeshow(18) sugieren los siguientes parámetros para interpretar el AUC:

- | | | |
|-----|--------------------------|--|
| (a) | $\text{AUC} = .5$ | = Nula capacidad discriminativa |
| (b) | $\text{AUC} = .70 - .79$ | = Capacidad discriminativa aceptable |
| (c) | $\text{AUC} = .80 - .89$ | = Capacidad discriminativa excelente |
| (d) | $\text{AUC} \geq .9$ | = Capacidad discriminativa sobresaliente |

5 Un buen tutorial respecto de cómo calcular de manera simple el valor AUC, puede ser encontrado en Obuchowski NA. Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. Radiology. 2003; 229:3-8.

Si nos basamos en estos parámetros, podríamos aseverar que las características operativas del *MM test* son menos que aceptables y que el *NN test* se ubica en el límite superior de la categoría “capacidad discriminativa aceptable”. Por lo tanto, podríamos ahora optar con mayor tranquilidad por el *NN test*. No obstante, de tener acceso a otro test con mejores EED, de seguro sería el recomendado.

Hasta ahora nos hemos referido a las bondades y deficiencias de dos tests hipotéticos, pero poco hemos dicho respecto de quién obtiene un resultado positivo en ellos: el paciente. La pregunta ahora es, ¿podríamos obtener alguna información sobre el paciente interpretando el valor AUC? La respuesta es: sí, pero de manera parcial. Por ejemplo, el *NN test* tiene un valor AUC = .785. Una posible interpretación del área bajo la curva nos permite afirmar que “si seleccionamos aleatoriamente a un paciente con deterioro cognitivo y a uno sin tal diagnóstico, el primero tendrá un 78,5% de probabilidad de obtener un resultado positivo en el test en comparación con el segundo”. Esta interpretación nos entrega información más específica, y nos ayuda en el proceso de toma de decisión. Pese a ello, esto no nos permite afirmar nada respecto del resultado positivo en un test de un paciente en particular. En la siguiente subsección avanzaremos un poco más en tal dirección, con el fin de obtener información más específica y relacionada con el paciente.

Razón de verosimilitud (Likelihood Ratio)

Aun cuando tengamos un test con excelentes características operativas, existe siempre la posibilidad de obtener falsos positivos (i.e., pacientes con un resultado positivo en el test que, efectivamente, no presentan la condición) y falsos negativos (i.e., pacientes con un resultado negativo en el test que, efectivamente, presentan la

condición). Paralelamente, están los casos correctamente identificados (i.e., verdaderos positivos y verdaderos negativos). Todas estas posibilidades están intrínsecamente ligadas a la sensibilidad y especificidad del test.

Existe la posibilidad de resumir ambos estadísticos de eficiencia diagnóstica en un solo índice, conocido como razón de verosimilitud⁶ o LR (del inglés Likelihood Ratio). La razón de verosimilitud se refiere siempre a la “probabilidad de tener la condición”, y, su designación positiva (+) o negativa (-), se refiere simplemente al resultado del test. Al igual que la sensibilidad y la especificidad, el LR puede ser considerado como una propiedad fija del test.

Por una parte tenemos el LR(+), que nos indica la probabilidad de que un resultado positivo en el test provenga de una persona que efectivamente posea la condición(13). El LR (+) equivale a la razón entre los verdaderos positivos y los falsos positivos(14). Por otra parte, tenemos el LR(-) que nos dice cuál es la probabilidad de que un resultado negativo en el test provenga de una persona que no posea la condición. El LR(-) es la razón entre los falsos negativos y los verdaderos negativos(14).

Como interpretación general, un LR mayor a 1 sugiere que el resultado del test aumenta la probabilidad de que la condición efectivamente exista. Por definición, los LR(+) deben ser mayores que 1 y los LR(-) deben ser fracciones positivas entre $0 > \text{LR}(-) < 1$. Si tanto LR(+) como LR(-) son iguales a 1, ello es indicador de nula capacidad discriminativa y por ende no aportan información diagnóstica. Haciendo un paralelo con la curva ROC, un LR = 1 caería en cualquier punto sobre la línea diagonal del gráfico ROC. En resumen, mientras más alejados del valor 1 se encuentren LR(+) y LR(-), mayor será el poder resolutivo del test(14). Esto quiere decir literalmente que el clínico no necesitaría realizar ma-

6 También conocido como cociente de probabilidades.

yores inferencias posteriores. A esto es a lo que se refiere Meehl con la predicción basada en métodos cuantitativos, objeti-

vos y formales. Siguiendo con el ejemplo del *MM test*, el LR(+) asociado es obtenido como sigue:

$$\text{LR}(+) = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad}) \quad (1)$$

$$\text{LR}(+) = .925 / (1 - .429) = 1.62 \quad (2)$$

La interpretación correcta de este resultado indica que alguien con deterioro cognitivo tendrá 1.62 veces más probabilidades de obtener un resultado positivo en el *MM test* que alguien que no manifieste deterioro cognitivo.

Evidentemente, mientras mayor sea el valor del LR+, más certeza tendremos al momento de confirmar la presencia de un diagnóstico. Ahora, ¿qué valor LR posee el *NN test* para resultados positivos?

$$\text{LR}(+) = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad}) \quad (3)$$

$$\text{LR}(+) = .946 / (1 - .625) = 2.52 \quad (4)$$

De acuerdo con la nueva estimación, un resultado positivo tendrá una interpretación diferente. En este caso podemos afirmar que una persona con deterioro cognitivo tendrá 2.5 veces más

probabilidades de obtener un resultado positivo en el *NN test* que alguien que no la manifieste.

Por su parte, el LR(-) es obtenido a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{LR}(-) = (1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad} \quad (5)$$

Mientras menor sea su valor (i.e., más cercano a cero) y, dado un resultado negativo en un test, podremos excluir una condición con mayor certeza. Para el caso del *MM test*, el LR(-) = 0.175 y para el *NN test* el LR(-) = 0.086. Por lo tanto, ante un resultado negativo, el *NN test* nos daría mayor certeza que el *MM test* al descartar la presencia de deterioro cognitivo. Este resultado era esperable, en tanto el *NN test* mostró una mejor especificidad que el *MM test*.

Hasta aquí, hemos incorporado información que nos permite obtener estimaciones probabilísticas que dan cuenta del nivel de certeza diagnóstica. No obstante, podemos refinar aún más nuestra certeza diagnóstica si hacemos uso de información relativa a la prevalencia de la condición en la población. Esta información juega un rol importante en la precisión de nuestras predicciones y será abordado en la siguiente subsección.

Valor predictivo (Predictive Value)

Hasta ahora, hemos revisado EED cuyas propiedades no se ven afectadas por el efecto de la prevalencia de una condición. No obstante, revisaremos a continuación un índice conocido como valor predictivo, que incorpora dicha información y nos permite realizar estimaciones contextualizadas, precisas y que pueden ser extrapoladas a un paciente en particular.

La prevalencia es entendida básicamente como la proporción de personas que padecen una condición de interés en una población determinada. Dependiendo del tipo subpoblación, podemos obtener las tasas de prevalencia para diferentes sexos, grupos etarios, zonas geográficas, u otras variables de interés. En términos generales, podemos decir que cuando la prevalencia de una condición es muy baja (e.g., 1%) se hace menos probable que un individuo cualquiera la presente. Como contraparte, si la prevalencia de

una condición es extremadamente alta en un grupo determinado (e.g., 97%) se hace altamente probable que un individuo la presente.

Al igual que para la razón de verosimilitud (LR), existe un valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), dependiendo del resultado obtenido en un test. El VPP corresponde a “la probabili-

dad condicional de poseer un diagnóstico (i.e., deterioro cognitivo) dado un resultado positivo en un test”¹³. A la inversa, el VPN corresponde a “la probabilidad condicional de no poseer un diagnóstico dado un resultado negativo en un test”⁽¹³⁾. El VPP y VPN pueden ser obtenidos a partir de las siguientes fórmulas:

$$VPP = \frac{\text{Prevalencia} \times \text{Sensibilidad}}{(\text{Prevalencia} \times \text{Sensibilidad}) + [(1 - \text{Prevalencia}) \times (1 - \text{Especificidad})]} \quad (6)$$

$$VPN = \frac{(1 - \text{Prevalencia}) \times \text{Especificidad}}{[(1 - \text{Prevalencia}) \times \text{Especificidad}] + [\text{Prevalencia} \times (1 - \text{Sensibilidad})]} \quad (7)$$

A continuación, mediante un ejemplo obtendremos e interpretaremos el VPP. Luego, a modo de ejercicio, el lector podrá calcular e interpretar el VPN sobre la base de los mismos datos.

Como es ampliamente conocido, la prevalencia del deterioro cognitivo aumenta según aumenta el rango etario. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud¹⁹ (ENS Chile 2009-2010) la prevalencia de deterioro cognitivo entre el rango de 60 a 69 años asciende a un 7,2% de la población (I.C. 4,1% – 12,1%). Para el rango comprendido entre 70 a 79 años, la prevalencia aumenta a 12,8%

(I.C. 7% – 22,5%). Para adultos mayores a 80 años, la prevalencia alcanza el 20,9% (I.C. 4,1% – 12,1%). Consideremos entonces que doña Juana (66 años) y doña María (78 años) han obtenido un resultado positivo en el *NN test*. Como indicamos anteriormente, su sensibilidad es 94,6% y su especificidad 64,1%. Luego, calcularemos el VPP para ambas. Doña Juana pertenece al rango etario de 60 a 69 años, por ende la prevalencia de deterioro cognitivo asociada asciende a 7,2%. Con esta información, más los valores de sensibilidad y especificidad podemos calcular el VPP como sigue:

$$VPP = \frac{.072 \times .946}{(.072 \times .946) + [(1 - .072) \times (1 - .625)]} = .164 \quad (8)$$

Este resultado indica que doña Juana tiene un 16,4% de probabilidad de padecer deterioro cognitivo, dado su resultado positivo en el *NN test*. Recordemos que hemos estimado una probabilidad condicional. Claramente, la evidencia a favor de tal diagnóstico es relativamente

débil. Por lo tanto, correspondería efectuar evaluaciones adicionales y continuar estudiando el caso. Por otra parte, doña María pertenece al rango etáreo de 70 a 79 años, cuya prevalencia asciende al 12,8%. Entonces, el VPP es equivalente a:

$$VPP = \frac{.128 \times .946}{(.128 \times .946) + [(1 - .128) \times (1 - .625)]} = .270 \quad (9)$$

Tal resultado indica que, para doña María, la probabilidad de padecer deterioro cognitivo dado su resultado positivo en el *NN test* es de un 27%, es decir, poco menos de un tercio. Aun cuando, en este caso, el VPP es mayor, ello no constituye evidencia concluyente.

Estos resultados reflejan que en la medida que la prevalencia disminuye, el poder predictivo de cualquier test disminuirá. Entonces podemos sostener que, mientras menor sea la prevalencia de una condición, un test será mejor utilizado para descartar la presencia de una condición más que para confirmarla(13). De modo inverso, en la medida que la prevalencia sube, aumentará el poder predictivo de cualquier test. Entonces, cuando la prevalencia es alta, el test será mejor utilizado para confirmar la presencia de la condición y no para descartarla¹³. Evidentemente, el mejor escenario predictivo se constituye cuando la prevalencia de la condición es exactamente 50%. En este caso, la prevalencia no ejercerá ninguna influencia sobre las características operativas del test y, por tanto, sería como realizar estimaciones basadas en los EED anteriormente revisados. No obstante, cada vez que el clínico no considera el valor de la tasa de prevalencia al realizar sus predicciones, está asumiendo “inadvertida e implícitamente” que dicha tasa equivale al 50%. Ello implica que, cada vez que la prevalencia sea inferior a dicho valor, estaremos sobreestimando la probabilidad de ocurrencia de un diagnóstico, dado un resultado positivo en cualquier test. De este modo, el riesgo de sobrediagnóstico aumenta significativamente, sobre todo en aquellos casos en que la prevalencia es particularmente baja. Por ende, aconsejamos al lector poner especial atención sobre este punto.

A continuación, estableceremos algunas consideraciones y reflexiones generales respecto de la adopción de una aproximación cuantitativa, como complemento a los procedimientos diagnósticos.

Discusión

De acuerdo con la Asociación Americana de Psicología (APA), el establecimiento de lineamientos resulta esencial para el desarrollo profesional y la protección del público, más allá de la existencia de diversidad teórica y práctica dentro de las distintas áreas de la psicología(20). Entre ellas encontramos, por cierto, a la neuropsicología. Asimismo, se indica que en la era de la práctica psicológica basada en la evidencia (*Evidence-Based Practice in Psychology*, EBPP), tales lineamientos deben estar basados en un cuidadoso y sistemático balance entre la experiencia clínica y la evidencia empírica³. Dentro de ese contexto, es que esta revisión ha intentado realzar y enfatizar la importancia de contar con herramientas que permitan mejorar la eficiencia y precisión de los diagnósticos clínicos en neuropsicología, junto con promover su uso. No obstante, no constituye un objetivo encandilar al lector con las maravillas y bondades de una aproximación predictiva cuantitativa. Como toda aproximación, tiene sus ventajas y desventajas. Por ello, expondremos a continuación algunas consideraciones respecto de la adopción de una aproximación cuantitativa en la predicción diagnóstica clínica.

Primero, aun cuando la adopción de una aproximación formal contribuye a dotar de mayor verosimilitud a nuestras hipótesis diagnósticas, en ningún caso permite establecer certezas absolutas. A lo que sí podemos aspirar es a obtener niveles de certeza que sean lo suficientemente confiables como para constituir evidencia a favor de una o más hipótesis diagnósticas. Segundo, hemos de establecer que la eficiencia diagnóstica de cualquier test se verá afectada por la dificultad para establecer estándares de referencia claros y adecuados. Entenderemos por estándar de referencia como, el mejor método (o combinación de métodos) disponible para determinar la presencia o ausencia de una condición de interés(21). El establecimiento

de un estándar de referencia constituye en ocasiones un reto. Incluso, para el caso de algunas condiciones, tales estándares son simplemente inexistentes(22). No obstante, para nuestra tranquilidad, la carencia de estándares de referencia es una situación más bien común en medicina y epidemiología, y no está circunscrita solamente a la neuropsicología(6). De acuerdo a Joseph, Gyorkos y Coupal(22), podría argumentarse que esta situación es virtualmente invariable en tanto que son muy pocos los tests que pueden ser considerados 100% precisos. Este hecho, escasamente reconocido y reportado, ha despertado el interés de algunos investigadores, quienes han propuesto algunas directrices para la adecuada determinación de los estándares de referencia. Por ejemplo, la iniciativa STAR D(6, 21, 23) (del inglés Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) tiene por objetivo determinar criterios definidos y claramente establecidos para reportar la eficiencia diagnóstica de un test. Este tipo de iniciativas permite mejorar las condiciones en que un instrumento es desarrollado y validado, y por ende, permite mejorar su eficacia diagnóstica. Entre tales criterios, se encuentra precisamente el establecimiento claro de un estándar de referencia y los argumentos que sustentan su elección. Tercero, la variabilidad a la que están afectas las tasas de prevalencia puede alterar la precisión de las estimaciones de eficiencia diagnóstica⁷. Esta variabilidad tiene diversas fuentes, tales como cambios demográficos, la existencia de población no consultante o la disminución (o aumento) en las tasas de incidencia o, incluso, el sub y sobrediagnóstico. Este último factor no debe ser minimizado o desestimado, dado que es más frecuente de lo que se piensa. Particularmente, el sobrediagnóstico se da con mayor frecuencia en servicios de salud primaria y en aquellos trastornos que tienden a ser más prevalentes (e.g., depresión)(24-26). Una manera de controlar la variabilidad de las tasas de prevalencia es la utilización de EED. Sin embargo, al no ser

ésta la única fuente de variabilidad, nuestra sugerencia apunta a estar debidamente informados y permanentemente actualizados respecto de eventuales variaciones en las tasas de prevalencia. Ello es particularmente importante al estimar algunos EED que se ven particularmente afectados por la prevalencia de una condición, por ejemplo, el valor predictivo.

Finalmente, y a modo de reflexión, diremos que quien elabora un diagnóstico clínico tiene la responsabilidad ineludible de estar al tanto de aquellos métodos, tanto diagnósticos como terapéuticos, que puedan traducirse en algún beneficio potencial o real para el paciente. Asimismo, quien privilegie el uso de algunas técnicas diagnósticas o terapéuticas en conocimiento de la disponibilidad de otras más eficaces, contraviene lo establecido por los principios éticos del psicólogo y su respectivo código de conducta (APA, Principio A: Benevolencia y no maleficencia)(27). Desde esta óptica, la elección de los métodos de evaluación diagnóstica a utilizar deja definitivamente de ser un tema de elección o predilección personal, y debería estar dentro de las recomendaciones de los estudios de evidencia clínica. Sin embargo, es bien sabido que la utilización de aproximaciones clínicas basadas en la evidencia se han concentrado mayormente en temáticas relativas al tratamiento, mientras que su aplicación al ámbito diagnóstico ha tenido un desarrollo bastante menor(28). Considerando que dentro de los objetivos de las pruebas diagnósticas están la detección o exclusión de trastornos, la contribución al manejo terapéutico, y la evaluación del pronóstico, entre otros(28), es innegable que el diagnóstico constituye el eje de todo proceso clínico, razón por la que no debe estar exento del uso de las mejores técnicas o métodos disponibles para su adecuado establecimiento.

Las consecuencias de un diagnóstico errado podría generar estrategias terapéu-

7 Acá hemos descrito el valor predictivo, no obstante existen otros EED que también se ven afectados por el valor de las tasas de prevalencia de la condición.

ticas inapropiadas, poniendo en riesgo el pronóstico y la calidad de vida de un paciente. Dentro de los procesos de razonamiento y toma de decisiones clínicos descritos, están el tradicional (no analítico) y el analítico. El primero se basa en la experiencia del clínico, mediante el reconocimiento inconsciente o automatizado de algunos patrones, que aunque cumple un rol importante, podría llevar a errores y sesgos diagnósticos. Como contraparte, aunque no excluyente, está la estrategia diagnóstica analítica que se basa fundamentalmente en el uso de probabilidades condicionales⁸. La complementación de ambos tipos de estrategias diagnósticas es lo más aconsejado para la obtención de un diagnóstico acertado(29). Por consiguiente, sin desmerecer el valor atribuible a la experiencia y a la intuición, sería conveniente complementar nuestras hipótesis diagnósticas con información obtenida por medio de procedimientos objetivos y formales. Una aproximación diagnóstica meramente intuitiva podría generar consecuencias pragmáticas tan complejas y lamentables para los pacientes como las que Rosenhan(30) demostró en su clásico experimento de mediados de los setenta. La actividad clínica en el área de la salud mental no suele estar exenta de eventuales procesos de estigmatización. Por ende, la determinación y posterior etiquetamiento de algunos diagnósticos (acertados o no) podrían derivar en conductas de estigma y discriminación, con el consecutivo efecto negativo en la calidad de vida general, tanto de un paciente como de su familia(31,32,33). La situación podría, eventualmente, tornarse aún más grave cuando el costo personal y social de una estigmatización se produce por un diagnóstico equivocado. Todo diagnóstico errado conlleva el riesgo de efectuar intervenciones iatrogénicas que, ciertamente, generan un impacto negativo en la recuperación integral de los pacientes, favoreciendo el deterioro social, y dificultando

la adquisición de mayor autonomía y reincorporación a aquellas actividades o roles sociales apropiados.

Por todo lo anterior, nuestra invitación es a no desestimar el uso de métodos que podrían contribuir a la generación de cambios positivos y duraderos en la vida de muchos de nuestros pacientes.

Referencias

1. Rufo-Campos M. La neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *Rev. Neurol.* 2006;43:S57-S58.
2. Akhutina TV. LS Vigotsky, AR Luria. La formación de la neuropsicología. *Rev. Esp. Neuropsicol.* 2002;4:108-129.
3. Heilbronner RL, Taylor HG, Wills K., Boone K., Bigler E, Fortuny LAI et al. American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN) practice guidelines for neuropsychological assessment and consultation. *Clin Neuropsychol* 2007;21:209-231.
4. Hannay HJ, Bieleauskas LA, Crosson BA, Hammeleke TA, Hamsher K., Kofler SP. Proceedings of the Houston conference on specialty education and training in clinical neuropsychology, september 3-7, 1997, University of Houston Hilton and Conference Center. *Arch Clin Neuropsychol* 1998;13:157-158.
5. Meehl PE. Philosophy of science: Help or hindrance? *Psychological Reports.* 1993;72:707-33.
6. Millis SR. What clinicians really need to know about symptom exaggeration, insufficient effort, and malingering: Statistical and measurement matters. In: Morgan J., Sweet J. (Eds.). *Neuropsychology of malingering casebook.* Hove, East Sussex, Reino Unido: Psychology Press, 2008.
7. Meehl PE. Clinical versus statistical prediction: A theoretical analysis and a review of the evidence. Northvale, NJ, USA: Jason Aronson, 1996.
8. Grove WM. Clinical versus statistical prediction: the contribution of Paul E. Meehl. *J Clin Psychology* 2005;61:1233-43.

8 El lector interesado puede revisar el teorema de Bayes, propuesto por el matemático Rvdo. Thomas Bayes (1701-1761).

9. Grove WM, Meehl PE. Comparative efficiency of informal (subjective, impressionistic) and formal (mechanical, algorithmic) prediction procedures: The Clinical-Statistical Controversy. *Psychol Public Pol Law* 1996;2:293-323.
10. Grove WM, Zald DH, Lebow BS, Snitz BE, Nelson C. Clinical versus mechanical prediction: A meta-analysis. *Psychol Asses* 2000;12:19-30.
11. White RF, James KE, Vasterling JJ, Mairans K., Delaney R., Kregel M. et al. Interrater reliability of neuropsychological diagnoses: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:555-65.
12. O'Hagan A. Bayesian statistics: principles and benefits. In: Van Boekel M., Stein A., Van Bruggen A. (Eds.). *Bayesian statistics and quality modelling in the agro food production chain*. Wageningen, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2003.
13. Streiner D. Diagnosing tests: using and misusing diagnostic and screening tests. *J Pers Assess* 2003;81:209-219.
14. Spitalnic S. Test Properties 2: Likelihood Ratios, Bayes' Formula, and Receiver Operating Characteristic Curves. *Hospital Physician*. 2004;40:53-8.
15. Streiner D., Norman G. *PDQ epidemiology*, 2nd. ed. Toronto, Ontario, Canada: Decker, 1996.
16. Iverson GL. Identifying exaggeration and malingering. *Pain Pract* 2007;7:94-102.
17. Obuchowski NA. Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. *Radiology*. 2003;229:3-8.
18. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*: Hoboken, NJ:Wiley-Interscience, 2000.
19. MINSAL. Deterioro cognitivo del adulto mayor. In: *Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010, Vol. II*. ed. Santiago de Chile: Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología; Pontificia Universidad Católica de Chile; Universidad Alberto Hurtado, Observatorio Social; 2010. 442-461. Revisado en http://www.encuestasalud.cl/ens/wp-content/uploads/2011/2009/InformeENS_2009-2010_CAP2015.pdf el 8 de mayo de 2012.
20. Sturm CA, Hancock KA, Cerbone AR, de La Cancela V., Connell MA et al. Determination and documentation of the need for practice guidelines. *Am psychol* 2005;60:976-8.
21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4.
22. Joseph L., Gyorkos TW, Coupal L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *Am J Epidemiol* 1995;141:263-72.
23. Bossuyt PM, Reitsma JB, E Bruns D., Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract* 2004 ;21(1):4-10.
24. Boland RJ, Diaz S., Lamdan RM, Ramchandani D., McCartney JR. Overdiagnosis of depression in the general hospital. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996;18:28-35.
25. Aragonés E., Piñol JL, Labad A. The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. *Fam Pract* 2006;23:363-8.
26. Parker G. Is depression overdiagnosed? Yes. *BMJ* 2007;335:328.
27. American Psychological Association. *Ethical principles of psychologists and code of conduct*. Washington D.C.; American Psychological Association, 2002.
28. Knottnerus JA, Van Weel C., Muris JWM. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002;324:477-80.
29. Eva KW. What every teacher needs to know about clinical reasoning. *Med Educ* 2005;39:98-106.
30. Rosenhan DL. On being sane in insane places. *Science*. 1973;179:250-8.
31. Garand L., Lingler JH, Conner KO, Dew MA. Diagnostic labels, stigma, and participation in research related to dementia and mild cognitive impairment. *Res Gerontol Nurs* 2009;2:112-21.
32. Chapman DP, Williams SM, Strine TW, Anda RF, Moore MJ. Dementia and Its Implications for Public Health. *Preventing Chronic Disease* 2006;3:1-13.

33. Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 2002;1:16-20.

Correspondencia a:
Alonso Ortega G.
alonso.ortega@uv.cl.
Walter Lips C.
walter.lips@uv.cl.

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO PRESENTADO EN UNIDAD DE TRASTORNOS BIPOLARES DE LA CLÍNICA PSIQUIÁTRICA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE Y COMENTADO POR ESPECIALISTAS.

ANALYSIS OF CLINICAL CASE PRESENTED BY BIPOLAR DISORDERS UNIT, PSYCHIATRIC CLINIC OF THE UNIVERSITY OF CHILE AND DISCUSSED BY EXPERTS.

Oscar Heeren R.¹, Sergio Strejilevich², Juan Carlos Martínez A.³

Caso Clínico:

Paciente D.V., 34 años, sexo femenino, soltera, sin hijos, la menor de nueve hermanos, vive con sus padres de 80 años y dos hermanos, tiene estudios técnicos incompletos y trabaja como masajista.

La paciente se hospitalizó en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile en diciembre del 2011 por un cuadro de 7 meses de evolución, descrito por los familiares como un periodo de constantes fluctuaciones de ánimo con aumento de la actividad intencionada. Relatan: «algunos días andaba todo el día acelerada, pero sin concretar nada», así como «episodios de baja energía, cuando permanecía todo el día en cama». Presentaba conductas facilitadas con extraños. Sus familiares refieren que «íbamos por la calle y saludaba a gente que no conocía». Aumenta las tendencias esotéricas previas. Se empieza

a involucrar en más terapias alternativas y temas relacionados con la naturaleza, refiriendo algunas ideas grandiosas respecto a sus capacidades. Los familiares refieren que no presentaba alteraciones en los ritmos biológicos, aunque reconocen cierto compromiso en la funcionalidad.

Un mes antes del ingreso aumenta la labilidad emocional, con gran exaltación anímica seguida por episodios de gran angustia y mayor irritabilidad, y con baja marcada del tiempo total de sueño y disminución de la ingesta alimentaria. Presenta franca verborrea e ideas místico religiosas. Les comenta a familiares que hay un espíritu maligno que está entrando a la casa por el patio, por lo que todos tenían que rezar juntos. Luego decide construir un altar en un árbol del patio. Presentaba también ideas deliroides-paranoides: «Había gente que me quería matar, especialmente una mujer que me estaba persiguiendo»,

1. Médico Psiquiatra-Psico-geriatra. Profesor del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Presidente del Capítulo Peruano de la ISBD.
2. Jefe del Programa de Trastornos Bipolares del Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro. Consultor del Departamento de Psiquiatría del Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Councillor de la International Society for Bipolar Disorders.
3. Psiquiatra de Niños y Adolescentes. Profesor asistente de Psiquiatría, Universidad de Valparaíso. Director Comisión de Psiquiatría, SONEPSYN. Coordinador Países del Cono Sur, Sección Niño, Adolescente y Familia, APAL.

Recibido: Marzo 2012.

Aceptado: Junio 2012.

por lo que cortó el cable del teléfono de la casa. Sus familiares refieren además ideas grandiosas. Decía dominar varios idiomas, diversas danzas y manejo de múltiples terapias alternativas, que nunca había practicado antes. Relatan alteraciones sensoriales. La paciente refería ver a su cuñada que había fallecido hace 15 años y que entablaba diálogos con ella. Además, hablaba con sus animales y con los árboles de la casa.

La familia decide consultar en relación a episodio ocurrido días previos al ingreso, cuando la paciente presenta gran desajuste conductual y agitación psicomotora, en que desordena todos los closets de la casa, toma ropa de toda su familia y la mete a un horno de barro junto con excrementos de animal, quemándola con fines de "purificación".

La paciente es ingresada contra su voluntad. Al preguntarle por el motivo de la internación refiere: «Mis hermanos lograron lo que querían, encerrarme... Mis hermanos no me conocen... Le están poniendo color, yo solo tengo un problema de ser muy maniática con la limpieza, estaba haciendo aseo profundo».

La familia sospechaba consumo de sustancias, por similitud con cuadro previo, pero no han observado conductas sospechosas claras.

La paciente tiene antecedentes psiquiátricos: durante 2006 fue hospitalizada por cuadro psicótico maniforme durante de una semana en el Instituto Psiquiátrico Horwitz, y luego tres semanas en Clínica Ñuñoa donde se indicó TEC, procedimiento que fue rechazado por la familia. Su diagnóstico de alta fue abuso de sustancias y trastorno bipolar (TB). Se dejó tratamiento con ácido valpróico presentando posteriormente una adherencia parcial a las indicaciones. Los familiares refieren, sin embargo, que durante 2007 la paciente estuvo estable anímicamente y con una excelente funcionalidad. Logra completar sus estudios de masoterapia. En evaluación psiquiátrica de mayo del 2010, se diagnóstica episo-

do depresivo resistente en el contexto de TB II, pautándose tratamiento de mantenimiento con ácido valpróico y paroxetina, evolucionando favorablemente.

Los familiares refieren que -aparentemente- varios meses antes del ingreso, la paciente no habría estado siguiendo las indicaciones farmacológicas.

Los familiares no objetivan claramente episodios depresivos previos, pero la paciente refiere que el año anterior presentó un episodio depresivo gatillado por un aborto espontáneo.

De los antecedentes psiquiátricos familiares, destaca múltiple patología por la línea paterna. Se trata de trastornos anímicos, al parecer unipolares, en familiares de 2° y 3er grado. Tres familiares se suicidaron; una tía aparentemente con esquizofrenia y dos primas con trastornos anímicos no precisados.

Antecedentes médicos: síndrome de ovario poliquístico, sin control ni tratamiento; y consumo de sustancias (principalmente de marihuana) que reconoce durante poco más de un año. Antes de la fase del año 2006, el consumo habría llegado a ser diario. La paciente niega consumo actual. Los familiares sospechan consumo abusivo de cocaína antes de la hospitalización de 2006, y posiblemente en relación al cuadro actual, lo que es negado por la paciente. Un examen de detección de drogas en orina resultó negativo.

Pese a nacer de madre añosa (45 años), no presenta complicaciones durante el embarazo, parto, ni alteraciones del desarrollo psicomotor. Sus padres refieren que tuvo una infancia tranquila. Relatan que era una «niña normal». Sin antecedentes de ansiedad de separación al ingresar al colegio.

Su historia educacional se caracteriza por un rendimiento regular. Estuvo en tres colegios, obteniendo un promedio final de 5,5. Sociable aunque cambiante en sus amistades y actividades, no presenta mayores problemas de conductuales. Al egresar realiza estudios de laboratorista dental, secretariado, cursos de manejo, y primeros auxilios, sin completar ninguno

hasta el año 2007 en que termina masoterapia.

En el ámbito laboral, tuvo un trabajo estable durante 6 años con buen desempeño previo a la hospitalización en 2006. Desde entonces, laboralmente inestable y con marcadas dificultades interpersonales con compañeros de trabajo.

En el ámbito de pareja, ha tenido dos parejas estables con relaciones de varios años de duración. Pareja actual de hace 4 años, es musulmán y tiene esposa e hijos en Pakistán. Esto es fuente de permanentes conflictos ya que ella quisiera formar una familia con él.

Respecto a la personalidad premórbida, sus familiares la describen como cariñosa, preocupada siempre por los demás, con tendencias esotéricas, introvertida, con aversión al riesgo, y poco perseverante («no completa nunca nada», «se deslumbra inicialmente y dedica toda su atención a lo nuevo en que esté metida: trabajo, amigos, etc... pero luego, rápidamente los deja, es como si se aburriera»). Desde el año 2006, refieren que se han acrecentado algunas de estas características, como la poca perseverancia con los proyectos nuevos y las tendencias esotéricas, lo que ha derivado en constantes conflictos interpersonales que no son concordantes con su funcionamiento interpersonal previo. En su hospitalización reciente, destaca su vestir vistoso, contacto facilitado, trato expansivo con el entrevistador, suspicacia, y psicomotricidad y ánimo exaltados, llamativos y contagiosos. Presenta conciencia lúcida. Su lenguaje es comunicativo, y se presenta verborrérica y taquipsíquica. Pensamiento ideofugal, establece asociaciones laxas por semántica y consonancia. En el contenido, destacan las ideas deliriosas de tipo místico religiosas. Niega alteraciones de la sensopercepción. En lo cognitivo, destaca hipoproxesia y distractibilidad. Sin conciencia de enfermedad, su juicio de realidad se encuentra alterado. Los estudios de organicidad con RNM de cerebro con contraste y EEG son normales. Presenta una anemia ferroporiva, de probable

origen ginecológico. Se descarta consumo de sustancias como gatillante de cuadro, con tres exámenes de detección de droga negativos.

Logra rápida regulación de ritmos biológicos, persistiendo con labilidad emocional de difícil manejo. Dentro de una misma entrevista alterna episodios de exaltación anímica eufórica, irritabilidad y ánimo depresivo-angustioso. Denota llanto fácil, con contenido depresivo en el discurso e ideas de muerte, logrando momentáneamente generar empatía en entrevistador. Sin embargo, persiste la taquipsiquia e ideofugalidad, y una psicomotricidad levemente disminuida. El juicio de realidad persiste alterado, sin embargo, al alta no se observa productividad psicótica y logra enjuiciar parcialmente episodios de desajuste conductual que motivaron su ingreso.

Debido a buena respuesta previa se aumenta el ácido valpróico hasta 1.500 mg/día, niveles en rango terapéutico (85,3 mcg/mL), asociado a quetiapina 300 mg/día y olanzapina 20 mg/día. No se realizan estudios metabólicos ni de amonemia.

Se da alta a los 42 días de hospitalización con los siguientes diagnósticos, según DSM:

- I. Trastorno bipolar, tipo I. Episodio mixto con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo. Dependencia a marihuana en abstinencia prolongada.
- II. Diferido.
- III. Anemia ferroporiva. Obs. Síndrome ovario poliquístico.
- IV. Disfunción de pareja.
- V. EEAG: 55 (al alta).

En el seguimiento posterior al alta, se mantuvieron controles por tres meses, destacando la baja adherencia a indicaciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, el importante alza de peso, y la escasa mejoría post alta los primeros dos meses. Persiste con ánimo fluctuante con predominio de ánimo depresivo e irritable y actitud desconfiada con familiares. Se trabajó en reforzar adherencia y medidas no farmacológicas para controlar el alza de

peso y en adherir al esquema farmacológico. En último mes se aprecia una clara mayor estabilidad anímica. No asiste a controles posteriores por razones económicas.

Comentario de los expertos:

1. ¿Le parece que el diagnóstico corresponde a un estado mixto o a una manía pura? ¿Cómo se insertan los síntomas psicóticos en ambas fases?

Dr. Oscar Heeren

Basándonos exclusivamente en la información proporcionada, lo que predomina en el cuadro clínico que motiva el internamiento son los síntomas psicóticos y el aumento de la actividad. Unido esto a la alteración del pensamiento y la inestabilidad anímica, en mi opinión, claramente presenta un episodio maniaco. Guiándonos por el DSM-IV-TR, lo que no está tan claro es la presencia de síntomas depresivos que justifiquen calificar este episodio como mixto. Sin embargo, en la historia hay irritabilidad, momentos de desánimo y aislamiento, con disminución de la energía. Es posible que al evolucionar el cuadro, los síntomas psicóticos predominantes hayan ocultado los síntomas depresivos más sutiles, los cuales quedaron de manifiesto durante la hospitalización, una vez que la medicación comenzó a hacer efecto. Esto persistió después del alta. Definitivamente esta paciente sufre de un trastorno bipolar tipo I, por la historia. A pesar de haber presentado su primer episodio de manía relativamente tarde (como a los 30 años), probablemente hay episodios afectivos previos no reportados. Si bien técnicamente, de acuerdo al DSM-IV-TR, no se puede con certeza clasificar este episodio como mixto, si utilizamos los probables criterios del próximo DSM-5, sí calificaría definitivamente como tal. En mi opinión, estoy de acuerdo con el diagnóstico propuesto.

Dr. Sergio Strejilevich

Los estudios que han examinado sistemáticamente la clínica de la manía muestran que cerca del 50% de estos cuadros presentan síntomas depresivos y más del 70% síntomas psicóticos. Respecto del

episodio de esta paciente, no parece que los síntomas depresivos tengan la intensidad que justifiquen una atención sobre los mismos, ni tampoco requieran una modificación de la terapéutica. Respecto de los síntomas psicóticos, si bien pueden resultar una complicación extra si generan conductas groseras o están atados a fallas en el *insight*, tampoco deberían modificar ni el tratamiento ni el pronóstico general del cuadro. En los trastornos bipolares, sobre todo en las formas I, los síntomas psicóticos son más la regla que la excepción.

Dr. Juan Carlos Martínez

Cuadro crónico de 7 meses de evolución, con periodos constantes de fluctuaciones, caracterizadas por episodios de exaltación y episodios de inhibición psicomotora, contacto facilitado, aumento de la actividad intencionada, ideas delirantes de grandilocuencia; alternado por periodos en que andaba sin energía y permanecía en cama. En este primer punto, queda claro que lo descrito corresponde a una manía eufórica, sin embargo, cuando se describe periodos de anergia no podemos determinar con exactitud si hay una fase depresiva o una fase mixta, pues no se hace referencia al estado del ánimo ni al pensar sólo a psicomotricidad, por lo que no es posible determinar si es una fase depresiva o mixta.

Previo a la hospitalización, destaca una manía irritable con gran angustia e ideas delirantes místico religiosas y paranoides, movilizándolo su conducta en relación a ellas tomando precauciones pertinentes a su ideación. No queda claro si en la descripción del caso, lo "senso-perceptual" corresponde a fenómenos alucinatorios, pseudoalucinatorios o a delirio, sin ser alteraciones de la percepción o de la representación propiamente tal. Hasta este momento, todo concuerda con una manía eufórica e irritable

Se señala que dentro de una misma entrevista, alterna episodios de exaltación anímica eufórica, irritable y ánimo depresivo-angustioso. Llanto fácil, con contenido depresivo en el discurso e ideas de

muerte; sin embargo, la taquipsiquia persistiría y la ideofugalidad con una psicomotricidad levemente disminuida. Acá habría una mezcla de ánimo expansivo e irritable (euforia), en alternancia rápida a lo depresivo angustioso. Esto podría corresponder a una ciclación ultradiana, toda vez que ocurre en cosa de minutos; orientado a lo mixto, la persistencia de la taquipsiquia e ideofugalidad, incluso en los momentos en que se encuentra depresivo manteniendo la psicomotricidad enlentecida. En este caso, cambia tan rápidamente el estado de ánimo que es imposible distinguir una ciclación ultradiana de una fase mixta, inclinándome a esto último.

En cuanto a lo deliroide, por lo general uno esperaría un contenido en la idea deliroide y los fenómenos psicóticos concordantes al estado de ánimo; sin embargo, la concordancia o discordancia no es algo patognomónico que oriente al diagnóstico de trastorno afectivo o esquizofrenia. Creemos que lo habitual en la manía eufórica sería la idea deliroide expansiva de grandilocuencia o grandeza. En los estados mixtos y en cicladores ultra-rápidos pueden darse cosas curiosas. Recuerdo el caso de un paciente que durante la mañana presentaba un delirio místico religioso de contenido depresivo (en que era Jesucristo y buscaba desesperadamente a su madre la Virgen María, con un tinte depresivo en su contenido pero con agitación psicomotora) y durante la tarde un delirio francamente autorreferente (en que los militares, desde puntos claves, le apuntaban con un arma para matarlo por poseer un secreto invaluable, dada su desmedida inteligencia); o bien, un paciente con un delirio nihilista señalaba que todos estábamos muertos, asociado a gran agitación y desajuste conductual, asociado a risa inadecuada y facilitada. Ambos casos mejoraron *ad-integrum* con antipsicótico, en combinación con carbonato de litio.

2 ¿Qué vínculo aprecia Ud. entre la personalidad y el cuadro clínico descrito?

Dr. Oscar Heeren

Hay una buena evidencia en la literatura, entre la relación del temperamento premórbido y la enfermedad bipolar. Esto se aplica no sólo a los pacientes, sino a los familiares de primer grado también. Hay rasgos en esta paciente que se asocian a los temperamentos afectivos, tales como poca perseverancia y tendencias esotéricas. Claramente, estos rasgos de personalidad empeoran una vez que aparecen los síntomas maniformes.

Dr. Sergio Strojiljevich

En el caso de esta paciente, lo que más me despierta curiosidad es su coeficiente intelectual (CI). Puede que los rasgos esotéricos, la liviandad en las relaciones interpersonales y las dificultades laborales o académicas estén vinculadas a un CI no demasiado alto. Lo investigaría. Puede ayudar a definir objetivos terapéuticos y orientar al clínico.

Dr. Juan Carlos Martínez

Respecto a su personalidad premorbidamente, es descrita como cariñosa, preocupada siempre por los demás, con tendencias esotéricas, introvertida, con aversión al riesgo y poco perseverante (“no completa nunca nada”), se deslumbra inicialmente y dedica toda su atención a lo nuevo en que esté metida (“trabajo, amigos, etc.”) pero luego rápidamente los deja (“como si se aburriera”). Desde 2006, se han acrecentado alguna de estas características como la poca perseverancia de los proyectos nuevos y las tendencias esotéricas, lo que ha derivado en constantes conflictos interpersonales que no son concordantes con su funcionamiento personal previo. Sin embargo, antes de enfermar (antes de 2006) era consumidora de marihuana y cocaína, cosa llamativa en una personalidad “introvertida, de base ansiosa, con aversión al riesgo”.

En los antecedentes sólo se descarta patología neonatal y ansiedad de separación, sin embargo, pese a que se describe en su historial académico un rendimiento medio, con al menos tres cambios de colegios, no se hace referencia a repitencia

-expulsión o deserción por alguna causa, tampoco a cómo era su relación e integración con pares y profesores, a comorbilidades como déficit atencional-, a patrones conductuales como el sentido de responsabilidad ni a las habilidades de aprendizaje. Tampoco se explica por qué hubo tres cambios de colegio, lo que deja dudas de su capacidad adaptativa, resiliencia y personalidad premórbida.

Es descrita como sociable pero cambiante en sus amistades y actividades, sin entregarse más detalles, ¿se refiere a una inestabilidad desde la personalidad o eran elementos de un trastorno bipolar no especificado (sin criterios clínicos ni de duración)? Esta pregunta cabe plantearse, toda vez que antes de los 20 años el 59 a 60% de los pacientes bipolares había debutado con la enfermedad (y en su mayoría como bipolaridad no especificada donde lo central es la inestabilidad, el ciclaje ultradiano y la manía disfórica); siendo la brecha entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento de aproximadamente 19 años, con altos índices de error diagnóstico (sobre 60%).

Los cambios de carrera (al menos, tres a cuatro) también podrían deberse a inestabilidad, desde el eje II o desde un trastorno bipolar no diagnosticado previamente.

La descripción del caso hace referencia a un antes y un después en su estabilidad relacional (social y laboral desde 2006, momento en que fue hospitalizada). Si efectivamente, antes de ello había estabilidad en lo social, académico y laboral, la inestabilidad efectivamente podría deberse a un cuadro bipolar más que a un eje II.

Sin desmerecer carrera o profesión alguna, pacientes con una personalidad inestable o un desorden bipolar de inicio precoz, eligen trabajos o estudios ligado a terapias alternativas o al rubro de la masoterapia y cosmetología. ¿Cómo podríamos interpretar lo anterior?: ambas son carreras que no requieren un intenso despliegue cognitivo ni una persistencia o perseverancia en el tiempo, al ser más bien estudios cortos. Tanto en bipolares

(por la recurrencia y funcionalidad interfásica) como en pacientes *borderline* (por la inestabilidad, impaciencia, aversión a la espera, deseos de inmediatez, dificultad para proyectarse o luchar por un mañana, y tendencia a privilegiar el principio del placer por sobre el deber) pueden elegirse este tipo de carreras.

Tanto la bipolaridad como la personalidad, cuando es desorganizada y caótica, genera un caos, siguiendo el principio "como se es adentro, se es afuera"; en otras palabras como es mi personalidad será mi biografía.

Finalmente, si bien no queda claro el tipo de personalidad, hay razones para pensar en un eje II cluster B, pero faltan antecedentes en el caso clínico para orientarse de mejor forma a un diagnóstico en este eje.

3. ¿Le parece adecuada la elección de los fármacos usados en hospitalización?
¿Qué opinión tiene del uso de ácido valpróico en mujeres en edad fértil?

Dr. Oscar Heeren

Por un lado, el principio general es utilizar los psicofármacos que han tenido buena respuesta en el pasado, en ese paciente. Por otro lado, en episodios mixtos la literatura avala el uso del ácido valpróico como una de las mejores opciones. Estos datos apoyarían la elección del ácido valpróico como primera línea en este caso. Sin embargo, el uso de este fármaco en mujeres en edad fértil, especialmente sin hijos, no es recomendado por la posibilidad de inducir síndrome de ovario poliquístico y alterar la capacidad reproductiva. Esta paciente específica reúne ambos requisitos (edad fértil, sin hijos) y, además, ya presenta el mencionado síndrome de ovario poliquístico. Esto iría grandemente en contra de utilizar ácido valpróico como primera elección. Todos estos factores deben ser considerados y discutidos con el paciente y la familia, antes de tomar una decisión. En cuanto al uso de olanzapina y quetiapina combinados, a pesar de que en la práctica se utiliza, la literatura no

respalda que utilizar dos antipsicóticos de segunda generación sea más efectivo en trastorno bipolar. Por otro lado, la dosis de quetiapina utilizada (300 mg) es la dosis recomendada para depresión bipolar y no para manía ni episodio mixto, lo cual la hace inefectiva. La dosis de olanzapina está adecuada para este episodio, pero hay que considerar los riesgos metabólicos a mediano y largo plazo. En mi modesta opinión, yo hubiera considerado utilizar inicialmente quetiapina, con dosis por encima de 600 mg, y discutido la opción de asociar litio como estabilizador. Hubiera dejado la olanzapina y el ácido valpróico como opciones de segunda línea.

Dr. Sergio Strejilevich

Me parece que el plan podría haber sido más "liviano", no es seguro que haber usado dosis altas de olanzapina y valproato haya aumentado la eficacia del tratamiento. La paciente mejoró en los tiempos habituales para este cuadro. La paciente tiene ovario poliquístico y es una mujer joven. Creo que no debería usarse valproato. Finalmente, la historia de baja adherencia de la paciente hace pensar que un tratamiento con litio podría ser mejor tolerado y aceptado, al determinar menos carga metabólica y cognitiva.

Dr. Juan Carlos Martínez

En la hospitalización inicial, en vez de ácido valproico y paroxetina, hubiese intentado carbonato de litio con quetiapina (agregando en caso necesario, un tercer estabilizador con efecto antidepresivo, la lamotrigina). Pese que el ácido valpróico es una excelente alternativa en fases mixtas y ciclos rápidos, su uso en mujeres es muy cuestionable, particularmente en mujeres jóvenes, por alto riesgo de teratogenia. Del mismo modo, pese que la paroxetina sería uno de los antidepresivos con menores tasas de viraje, no lo usaría como primera línea por el riesgo no sólo de viraje a manía sino por empeorar la fase mixta o facilitar la ciclación ultradiana. Existe la idea de que el litio no sería tan efectivo en fases mixtas ni en ciclos rápidos, pero es

una observación algo sesgada y no implica que no sea efectivo; por eso postulo su asociación con quetiapina o aripiprazol, la que parecería una mejor alternativa en mixtura; asociar además lamotrigina, que toma varias semanas para llegar a dosis útiles, potenciaría el efecto antidepresivo del litio y ayudaría en el control de los ciclos ultradianos.

En la segunda hospitalización se utilizó ácido valpróico en rango terapéutico, quetiapina 300 mg. y olanzapina 20 mg./día. Por las razones que expongo más adelante, hubiese evitado el ácido valpróico, recurriendo al carbonato de litio asociado inicialmente a dosis altas de quetiapina dos veces al día, aprovechando su efecto sedante, o bien olanzapina (como monoterapia, sin asociar a otro antipsicótico). En caso de utilizar olanzapina en dosis altas, y si existe un incremento importante de peso o desajuste metabólico, cambiaría con cautela la olanzapina por aripiprazol (cambio no exento de riesgo de descompensación).

En cuanto al uso de ácido valpróico en mujeres en edad fértil, preferiría evitarlo dentro de las posibilidades pues es un teratógeno humano cuyo efecto se produce entre los primeros 17 a 30 días de embarazo, lo que no nos daría tiempo de reaccionar. Por su parte los folatos disminuirían el riesgo de alteraciones a nivel del tubo neural sin una acción profiláctica, por lo que en caso de planificar el embarazo también sugeriría suspender y cambiar por otro medicamento.

Por otro lado, en mujeres jóvenes incrementaría el riesgo de ovario poliquístico, aumentaría los niveles de testosterona, podría inducir alopecia, hirsutismo, acné (todos estéticamente indeseables para una adolescente, lo que iría en desmedro de su autoimagen e identidad, y de la adherencia farmacológica); sin olvidar la hepato y hematotoxicidad, y el olvidado incremento de la amonemia con sus repercusiones cognitivas deletéreo, particularmente en

estudiantes de enseñanza media y universitarias.

La combinación de dos atípicos, además de incrementar los efectos secundarios metabólicos (principalmente con olanzapina), puede incrementar el riesgo de acatisia u otros síntomas extrapiramidales. No sé cual sería en este caso, la ventaja de combinar dos atípicos en vez de elegir un atípico y combinarlo con carbonato de litio.

Como opinión personal, no existe el fármaco ideal. La olanzapina es extraordinaria pero sus efectos metabólicos son una gran limitante. La quetiapina es útil en su efecto sedante y no produciría tanto efecto metabólico pero su eficacia no sería muchas veces la esperada, requiriéndose dosis altas. El aripiprazol no sería sedante como los otros ni produciría los efectos metabólicos, pero en fase aguda preferiría olanzapina. Otra alternativa podría ser la asenapina que, pese a no tener una experiencia personal (prontamente estará disponible en Chile), según la literatura norteamericana sería tan efectiva como olanzapina sin los efectos metabólicos; sin embargo, debemos hacernos la experiencia clínica que algunas veces difiere de los estudios de publicación.

En todo caso, difícilmente manejaría un paciente de esta severidad en monoterapia y pensaría siempre en una combinación entre un antipsicótico atípico, con el único estabilizador en el estricto sentido del concepto: el carbonato de litio (que estabiliza desde la manía a la eutimia y desde la depresión a la eutimia, sin desestabilizar ninguna de las fases; no empeora los estados mixtos ni facilita los ciclos rápidos, además es útil en fase aguda y en fase de mantención o profilaxis evitando recaídas; por lo demás, tiene un potente efecto anti-suicida, antiimpulsivo, antiagresivo y -económicamente- es uno de fármacos más baratos del mercado).

- 4 ¿Qué medidas no farmacológicas propone Ud. frente al alza de peso por psicofármacos?

Dr. Oscar Heeren

Las medidas no farmacológicas para combatir el alza de peso por psicofármacos incluyen el uso de ejercicio regular, la asociación de un programa nutricional, el control adecuado de otras condiciones médicas y evaluar las posibles interacciones medicamentosas. En mi opinión, la mejor forma de evitar el síndrome metabólico es estar consciente del riesgo y evaluar al paciente integralmente desde el inicio, monitorizando médicamente los parámetros metabólicos.

Dr. Sergio Strejilevich

Me parece que lo primero es ensayar un plan farmacológico, con menos impacto metabólico. Sólo ante la imposibilidad de hacer, esto cargaría al paciente con nuevas responsabilidades. Nada indica que esta paciente no pueda evolucionar correctamente con litio. Por otra parte, la inconstancia de esta paciente, tanto al tratamiento como a otros aspectos de su vida, hacen difícil pensar que un plan de cuidados nutricionales muy complejo o exigente pueda ser cumplido.

Dr. Juan Carlos Martínez

Fraccionar la ingesta en seis comidas diarias, potenciando sobre todo el desayuno, educar respecto de la importancia de reducir la ingesta calórica, realizar ejercicio diario, idealmente matinal y en lo posible supervisado. Informar respecto de la importancia del ejercicio en aumento de los niveles de BDNF, estimula la neurogénesis, mejora las funciones cognitivas, se asocia con mayor neuroplasticidad sináptica y aumenta la producción del (IGF-1) - factor de crecimiento semejante a la Insulina-, cuyo efecto neuroprotector se asocia a menor riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

A modo de ejemplo, una caminata a un ritmo mayor al habitual, por 45 minutos, puede disminuir ± 200 cal/día, y si además se reduce la ingesta en 300 a 500 cal/día se disminuirá hasta un 10% del peso corporal, a una velocidad promedio de un kg por semana, alcanzando un *plateau* a los 6 meses. En este proceso, reducir más del

5% del peso corporal disminuirá el perímetro de cintura, los triglicéridos, colesterol total y el LDL. Por su parte, una reducción del 10% del peso, disminuye hasta en 30% la grasa corporal.

LECTURAS SUGERIDAS

Bocchetta A., Siddu A., Sardu C., Sarnicola A., Martinelli V. Ammonemia in bipolar patients on maintenance treatment with valproic acid. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(1):148-50.

Coulston CM, Tanious M., Mulder RT, Porter RJ, Malhi GS. Bordering on bipolar: The overlap between borderline personality and bipolarity. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(6):506-21.

Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):2-18.

Moor S., Crowe M., Luty S., Carter J., Joyce PR. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord* 2012;136(3):1212-5.

Pacchiarotti I., Mazzarini L., Kotzalidis GD, Valentí M., Nivoli AM, Sani G. et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord* 2011;133(1-2):105-13.

Rimmele U., Seiler R., Marti B., Wirtz PH, Ehler U., Heinrichs M. The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(2):190-8.

Sharma V. Considerations in the pharmacotherapy of bipolar disorder during and after pregnancy. *Curr Drug Saf* 2011;6(5):318-23.

Vacheron-Trystram MN, Braitman A., Cheref S., Auffray L. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale* 2004;30(5):417-24.

Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A., Graham J., Cook M., Lander C. et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11(8):854-6.

Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nancas R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47(5): 426-36.

Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z., Leibluft E., Cohen L., Miller L., et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):608-20.

Young L., Coffey BJ. Bipolar disorder and valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in an adolescent with diabetes. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20(5):449-5.

Zimmerman M. Problems diagnosing bipolar disorder in clinical practice. *Expert Rev Neurother* 2010;10(7):1019-21.

Nuestros agradecimientos a la Dra. C. Brehme residente, de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile, por la recolección de los datos y preparación del caso clínico.

Correspondencia a:
jerlope@gmail.com

DEPRESIÓN INVOLUTIVA: “LA MUERTE EN VENECIA” DE THOMAS MANN.

INVOLUTIVE DEPRESSION: THOMAS MANN’S “DEATH IN VENICE”.

Gustavo Figueroa C.¹

Resumen:

La depresión involutiva fue descrita por Kraepelin, aunque posteriormente fue rechazada como entidad nosológica. La obra de arte, desde su perspectiva propia y diferente de la científica, ilumina los enigmas profundos de la existencia humana. La novela “La muerte en Venecia” de Thomas Mann, presenta a un gran escritor sufriendo de un bloqueo de su inspiración y se libera y eleva, a la vista de un hermosísimo adolescente. Posteriormente, el escritor mismo se encuentra arrastrado por una pasión autodestructiva y finalmente sucumbe a una plaga de cólera. La novela dibuja a la depresión generada por su “pasión como confusión y degradación”, depresión que reproduce la depresión original de un hombre que se ha defendido desde su niñez contra la pérdida del amor de su madre. Es decir, la depresión elabora la depresión interna. La externalización de su conflicto interno en una obra de arte, despliega plásticamente los mecanismos de defensa más avanzados y la manera como trata de defenderse y resolver sus conflictos.

Palabras claves: depresión, arte, sublimación, objetos inconcientes.

Summary:

Involutive depression was first described by Kraepelin although later dismissed as an autonomous entity. A work of art in its own and distinct way from the scientific, illuminates the deep riddles of human existence. The novella “Death in Venice” was written by Thomas Mann and presents a great writer suffering writer’s block and is liberated and uplifted by the sight of a stunningly beautiful youth. Later on the writer finds himself drawn deep into ruinous inward passion, and finally succumbs to a cholera plague. The novella points to the depression that is generated following his “passion as confusion and degradation”, depression which reproduces the original depression of a man who has defended since his childhood against his mother’s loss. That is, the present depression works through the internal depression. The externalization of his internal conflict in a work of art plastically displays the more advanced mechanisms of the mind of the protagonist and the way he tries to defend himself and solve his conflicts.

Key words: depression, work of art, sublimation, unconscious objects.

1. Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Recibido: Abril 2012.
Aceptado: Mayo 2012.

Un concepto controvertido

En el año 1896, Kraepelin describió como entidad autónoma a "la melancolía involutiva, que está caracterizada por ausencia de inhibición psicomotora y fuerte propensión a la excitación angustiosa con formaciones delirantes". Junto a lo anterior, se agregan quejas hipocondríacas, delirios bizarros de contenido religioso y nihilista con intensos rasgos paranoides (1). En la primera mitad del siglo XX, la psiquiatría alemana continuó distinguiéndolas de las depresiones endógenas denominándolas, a veces indistintamente o en otras diferenciándolas, depresiones del climaterio, de la involución o de la senilidad (*Rückbildungsjahre*), y además separándolas nítidamente de la esquizofrenia, parafrenia, paranoia y psicosis maniaco-depresiva (2). Leonhard refirió como cuadro independiente e idiopático a la "psicosis de angustia" que transcurre fásicamente durante la involución (3). La mayoría de los autores destacó entre sus síntomas, los ansiosos, la intranquilidad motora, ausencia de esperanza, carencia de conciencia de enfermedad, delirios paranoides, hipocondríacos, nihilistas, somáticos y de culpa, voces con distinto grado de corporeidad, muy raramente alucinaciones corporales. Como se insinuó arriba, condiciones indispensables las constituyen no haber presentado previamente oscilaciones fásicas, maníacas o depresivas, y no repetirse fásicamente ni mutar a estados depresivos o maníacos, porque en estas circunstancias se tendría que hablar de desencadenamiento (*Auslösung*) de una ciclotimia endógena (4). En un intento de sistematización, Schulte dividió a la depresión involutiva en tres grupos: síntoma inicial de un deterioro orgánico cerebral, cuadro tardío en la depresión periódica monofásica, y reacción vivencial depresiva o depresión neurótica de la vida avanzada (5). Tellenbach relacionó este cuadro a una mutación del "endon", a una retracción no sólo de la corporalidad sino a una posibilidad "metaorgánica" que conduce, más allá de una caída de la vitalidad, a

un impedimento en continuar desarrollándose la espiritualidad (6).

La situación cambió totalmente en la segunda mitad del siglo anterior, no encontrándose elementos distintivos ni en la genética, cuadro presentacional, curso, pronóstico y respuesta terapéutica para plantear el diagnóstico de depresión involutiva como trastorno independiente (7-10). La psiquiatría anglosajona fue determinante en este nuevo punto de vista que se alejaba completamente de las escuelas continentales tradicionales. Por ejemplo, Rosenthal efectuó un análisis estadístico multivariable entre los síntomas agitación, hipocondría y delirio con "edad mayor", sin encontrar una correlación significativa (11). Desde esa fecha, las investigaciones dedicadas al tema la abordan de manera indirecta, enfatizando el comienzo tardío de ciertas depresiones aunque sin otorgarle un estatuto nosológico especial, más bien como una categoría dentro del grupo molar, obtenido estadísticamente, basado en el momento de comienzo de la depresión (12-14). El ICD-10, los DSM y el borrador del DSM-5 no la mencionan en ninguno de sus acápite (15-17).

El comienzo del fin

Las encuestas llevadas a cabo sobre el aumento exponencial de la edad de la población mundial, son ya lo sobradamente elocuentes como para haber despertado el interés de las autoridades sanitarias, económicas y políticas. Mucha atención se ha dedicado a las últimas etapas de la vida debido a su innegable transcendencia epidemiológica, genética, clínica y terapéutica, de modo tal que se han acumulado datos que permiten hacerse una idea de la situación de las personas mayores, aunque las posibilidades terapéuticas todavía son limitadas por falta de conocimientos empíricos, y por ello están centradas en el cuidado antes que en la prevención y curación (18, 19).

El desarrollo del ser humano a través de las diferentes etapas en el camino de

su existencia, ha ido adquiriendo mayor relevancia en la psiquiatría y psicología, aunque con un mayor énfasis puesto en las primeras etapas de la vida, infancia, pubertad, edad media, comienzos del climaterio (20). Desde ese periodo comienzan a hacerse más esquemáticas las teorías y concepciones que dan cuenta de los cambios psíquicos, emocionales, vivenciales y personales, como dando a entender que lo decisivo estuviera ubicado en los factores somáticos y socioculturales que rodean a este grupo de sujetos.

Desde el punto de vista que nos interesa, podemos hablar de maduración y esquematizar sus cambios apoyándonos en las siguientes indicaciones sumarias. La fase de la pubertad es el comienzo del devenir adulto y se puede denominar fase de “maduración del desarrollo”, del devenir un sí-mismo y un encontrarse a sí; no es sólo un despliegue del desarrollo sino un mutar o un transformarse, en el cual se puede alcanzar el éxito o fracaso. Una nueva etapa la constituye la del ser adulto, de acuerdo a Gardini “la fase de la plena fuerza” (21), que se expande en la línea de las relaciones sociales, tanto como en el de la realización interna propia; aquí se trata de una “maduración de condensación”, en que a ambos sexos se les plantean mayores y difíciles desafíos y exigencias, con las consiguientes victorias y derrotas, avances y retrocesos, estancamientos y derrumbes.

Lentamente, se inicia la “maduración de la retracción” en que la involución se hace sentir por vez primera; la genitalidad comienza a decaer y la sexualidad contrariamente a acentuarse, el amor encendido empieza a menguar en una forma de cariño pobre en expresiones activas, la preocupación por el otro adquiere características de cierto aferramiento por el insensible aumento de la distancia o alejamiento entre los sujetos, la intensidad y profundidad de las relaciones humanas se apagan en vivacidad y crece la preocupación por sí-mismo, la posibilidad del término de la vida hace su aparición en el horizonte producto

de los abandonos y muertes. El umbral a la vejez es una nueva etapa del desarrollo y se puede hablar de “maduración de retracción” y con ello se apunta a que no sólo hay una regresión o marchitarse de la corporalidad, sino una posibilidad “metaorgánica”, según la terminología de Rudert, que impulsa al individuo a saltar por encima del desplome de la vitalidad hacia un continuar madurando espiritualmente; se supera lo efímero, se renuncia a los rendimientos, se retrae hacia lo más auténtico, se es fiel a lo que verdaderamente sostiene, se distingue lo esencial de lo inesencial, se toma bajo su mano a la última determinación de su existencia, esto es, la muerte, o, como dice von Gebattel, “ahora tiene que tomar en serio el vencimiento hacia la muerte de su existencia”, porque la esperanza de trascender la muerte da un nuevo perfil a la existencia (22).

Ericson ha bosquejado con cierta acuciosidad las etapas del ciclo de la vida y ha distinguido la del cuidado, entre los 25 y 64 años, y la de la sabiduría, entre la edad adulta tardía o 64 años y la muerte. Cada una está sometida a crisis peculiares. La del cuidado, la crisis se produce entre la generatividad y el estancamiento, y la tarea central se concentra en guiar a la generación siguiente y ocuparse en mejorar la sociedad, producir y rendir, ser padre-madre y trabajar, con la posibilidad de estancarse al ser autocentrado o incapaz de sacrificarse por sus congéneres. La de la sabiduría, la crisis se debate entre la integridad del yo y la desesperación, con la pregunta fundamental: “¿He llevado a cabo una vida plena?”; se tiende a disminuir la productividad y se autoexamina la propia existencia, la reflexión de sí, se torna fundamental, sintiéndose haber conseguido la integridad si ha llevado a cabo un vida satisfactoria personal, y se desespera al experimentar que hay metas no cumplidas y desengaños en las diferentes áreas de la vida; la aparición de una enfermedad grave o mortal puede sacar a la persona de la secuencia mantenida hasta esos momentos (20, 23).

La obra de arte

El arte es una manera distinta de abrir y revelar la realidad, diferente del todo a la científica en sus posibilidades de alcanzar la verdad. Platón desconfiaba mucho de los poetas porque son mentirosos y la obra de arte constituye un engaño por su ironía oculta y, aunque parezca paradójico, su éxito consistirá en que se la tome por lo que no es, esto es, se sucumba a su apariencia y se tenga a la narración por tesis, apología, diatriba, alegato, en suma, por vida real; pero hay que ser especialmente cuidadoso y sospechar ante esta seducción porque, en el fondo, es una “imitación de imitaciones”, una imitación de lo bueno y noble, una doble degradación, perversa educadora de la juventud (24). Contrariamente, Heidegger acentúa que el arte hace surgir la verdad, des-cubre (*Unverborgenheit*) lo que está oculto o encubierto, de una manera que no puede llevar a cabo ninguna otra actividad humana, incluida la de las ciencias, “pone de manifiesto la verdad” de modo no objetivante o cosificador como lo verifican estas últimas; deja-ser a los fenómenos como estos son en sí mismos, sin deformarlos con teorías, prejuicios, manipulaciones o sometién-dolos a métodos artificiales propios de la investigación formal. Y agrega que “como tenemos los oídos siempre llenos de lo que nos impide una escucha correcta, [la composición artística]... nos proporciona las condiciones para una pregunta auténtica acerca de quién sea el hombre”, en nuestro caso, el hombre deprimido. (25-27).

¿Qué nos revela una obra de arte, por ejemplo la novela, sobre una existencia que se proyecta como un depresivo involutivo? Ese es el tema del presente estudio.

La muerte en Venecia

En 1912 apareció la novela “La muerte en Venecia”, escrita por el destacado autor alemán Thomas Mann (1875-1955), que se encontraba en los comienzos de su carrera aunque ya con un sólido prestigio logrado por su impresionante saga “Los

Buddenbrook” (28). No se trata de hacer una psicopatografía del posterior ganador del Premio Nobel de Literatura, sino de colocar una especie de paréntesis en torno a la narración y tomarla en sí misma, y todo lo que vayamos a descubrir tenemos que deducirlo de ella como si ésta sucediera en la realidad; esto implica adoptar conscientemente la postura de complicidad que Coleridge preconizaba para leer un texto literario y que definió como “suspensión complaciente del *disbelief*” (29). Con ello evitamos parte de las numerosas, apasionadas y contradictorias acusaciones que se han lanzado sobre la aplicación del psicoanálisis a la obra de arte, quejas que fueron especialmente feroces cuando se dirigieron contra Freud, con ocasión de sus numerosas incursiones en la estética (30-32)

Sin embargo, quizás resulte de ayuda recordar cuatro pistas. En primer término, Thomas Mann es escritor -como el protagonista- y uno no puede menos de preguntarse por las relaciones entre ambos, especialmente cuando, a lo largo del segundo capítulo, se caracteriza detallada y meticulosamente su carácter, modo de componer y temas de sus obras. Además, es conocido por sus diarios y ensayos que por el año 1911, Mann estaba particularmente interesado en Goethe viejo, con 74 años, y la “grotesca” propuesta de matrimonio que hizo en su nombre el gran duque Karl August de Weimar a la adolescente de 17 años, Ulrike von Levetzow, que dio origen, después de haber sido ignominiosamente rechazado, a su hermosa tercera elegía *Marienbader Elegie* (33). En tercer lugar, ese año murió Gustav Mahler, el compositor admirado y que representaba un modelo de artista que aspiraba a la belleza pura. Por último, Mann calificó su intento como un meditación narrativa sobre la *Entwürdigung*, la degradación de un artista, “de la pasión como desquiciamiento y degradación” (34).

“La muerte en Venecia” consta de cinco capítulos, quizás siguiendo la clásica recomendación de Horacio: exposición, com-

plicación, peripecia, retardo y catástrofe, aunque innovando decisivamente, tanto el

clasicismo formal como las corrientes literarias europeas de comienzos del siglo XX

(35). Posiblemente, los versos del mismo Goethe nos entregan lo esencial de la obra:

Aquel que nunca ha comido su pan diario con lágrimas,
que nunca ha pasado noches plenas de pesares
sentado y sollozando sobre el lecho
no puede conoceros, poderes celestiales.
A la vida nos echáis,
dejando que el pobre hombre incurra en culpa (*Schuld*),

abandonándonos después a la agonía, pues toda culpa se ha de expiar en esta tierra (36).

El premiado escritor Gustav von Aschenbach ha recibido un título nobiliario al cumplir los cincuenta años pero eso ha sucedido hace ya un tiempo. Ahora se siente en la vejez y está frente a sus vacaciones de verano, solo por cuanto su mujer murió hace años después de un corto pero feliz matrimonio, y su única hija casada está lejos con su familia. Sin decidirse a dónde dirigir sus pasos, por casualidad se encuentra en la desierta calle con un silencioso hombre que parece surgir del cementerio del lugar, “de inusitado aspecto”, con aire de foráneo, sombrero de fieltro, alto y flaco en que resalta su manzana de Adán, con “postura de dominador e imperioso, temerario y fiero”, dientes blancos, largos y sobresalientes, que lo “mira entre inquisitiva y distraídamente”. Ambos sostienen la vista “directa y agresivamente” durante unos segundos para luego continuar sus rutas, sin saber ya más del otro. En él cambia su humor y se despierta una curiosa sensación interna de “desasosiego, una apetencia de lejanías juveniles”, y, sin motivo aparente, salvo unas insólitas visiones pasajeras, irrumpen unas incontenibles ganas de viajar, que no tenía desde hacía tiempo, “un afán impetuoso de huir”. Con rapidez se embarcó e instaló en una isla del Adriático, pero “algo en su interior lo inquietaba, induciéndolo a partir sin saber muy bien a dónde”, porque la isla no le apetecía ni satisfacía en absoluto su clima amenazador.

Toma una embarcación cualquiera y se encuentra rumbo a Venecia y, también de forma inopinada, acepta irreflexivamente su nuevo destino. En el vapor emerge un joven “de voz chillona” pero, con horror, comprueba que es “un falso joven”, sus mejillas rosadas son producto del maquillaje, su pelo abundante es una peluca, la piel le cuelga del cuello, el bigotito es teñido, la dentadura de largos incisivos resulta postiza, los anillos de sus manos son piedras baratas, su indumentaria es la de un *dandy* que bromea gárrula y falsamente con los muchachos a su alrededor. Esa deformación hacia lo insólito y bufonesco se esfuma al desembarcar, aunque antes se despide con un relamido “saludos a su amorcito”, y, por fin, emprende Aschenbach el viaje final en una góndola al Hotel de los Baños ubicado en el Lido. Como toda góndola veneciana está pintada “de negro, como suelen serlo los atúdes”, que “evoca la muerte misma, el féretro y la lobreguez del funeral”, aunque su asiento es mullido, “voluptuoso y relajante”. Inesperadamente, el callado gondolero toma una dirección distinta porque se dirige directa y silenciosamente al hotel, sin antes dar un paseo por Venecia como lo había solicitado el escritor. Sin atender a los reclamos de Aschenbach, continúa “insumiso, siniestro” su propósito porque “sé conducir bien” y conoce exactamente el destino de su pasajero. No le comunica la tarifa pero asegura “ya me la pagará”. Efectivamente, lo traslada con destreza al embarcadero, pero cuando Aschenbach hace los trámites

para que le transporten sus valijas al hotel, el gondolero desaparece sin cobrar ni despedirse, quizás, le dice otro gondolero, porque lo persigue la policía ya que trabaja sin licencia. Finalmente, se instala "con su meticulosa lentitud ya habitual" como "solitario taciturno", dispuesto a alejarse de sus rutinas y deberes.

¿Quién es Aschenbach? Su padre tuvo un alto cargo en la administración judicial y por su madre corría "una sangre más cálida y sensual", una mezcla por tanto de "deber austero con impulsos oscuros y fogosos". Como su "ser entero aspiraba a la fama", trabajó con carácter resuelto para alcanzar renombre y notoriedad, buscando estimular a su público con su talento y capacidad creadora. Su extrema necesidad de disciplina le hacía tener como palabra predilecta "resistir" (*Aushalten*), que "condensaba la virtud del que padece por su actividad". Trabajaba hasta la extenuación porque ofrendaba todo al arte, desde temprano en la mañana su voluntad se sometía a la tensión de la obra espiritual. Su figura predilecta era la de San Sebastián, "la gracia en medio del sufrimiento", el cuerpo traspasado por lanzas y espadas que aprieta los dientes y se mantiene firme. Una especie de "moralista del esfuerzo" (*Moralist der Leistung*), que crea al borde de la extenuación pero que sigue erguido, provocaba en su ambiente una impresión de grandeza a pesar de su constitución algo endeble, sometiendo con tesón su voluntad a la tarea autoimpuesta. En su juventud había sido "el apasionado incondicional", adolescente sólo "cautivado por lo problemático", y así "había embelesado sin tregua a los lectores de veinte años con sus cinismos sobre la dudosa esencia del arte". Quizás había actuado con torpeza ingenua "contra el buen tino y la prudencia", aunque había ganado en "dignidad". Pero el conocimiento lo había fascinado y en cierto modo embotado hacia una "sólida resolución" del adulto, llevándole a rechazar "cualquier equívoco en el plano moral, cualquier simpatía por el abismo". Se agrandó el "rigor y la dignidad", consolidándose en el plano

estético en "nobleza pura, sencillez y simetría", transformando así toda su obra hasta darle una tonalidad de "maestría y clasicismo". Ya "evadido de la crisálida libertina", se fue infiltrando de un "cierto tono oficial y pedagógico", y, libre de las audacias imprevistas, fue adquiriendo "una paradigmática solidez", bien pulimentada, sin expresiones vulgares, lo que le valió que sus manuscritos fueran escogidos como materia de lectura escolar por los organismos educacionales. Después de recibir su título nobiliario se fue haciendo más patente una "hipersensibilidad refinada, un cansancio y una curiosidad nerviosa", y su persona fue especialmente halagada por las autoridades, ya sin más experimentar "gozos y pasiones turbulentas".

Nada más que llegar al elegante salón del hotel se destacó, en medio del selecto grupo de pasajeros, una institutriz acompañada de tres hermanas entre 15 y 17 años, junto a un adolescente de largos cabellos rubios de alrededor de 14. "Muchacho bellísimo", con un encanto único y "nunca tan logrado", con una actitud inimitable de indolente elegancia como estatua griega, su "blancura marfileña" podía hacer presuponer que padecía una enfermedad o que viviría poco tiempo "sin llegar a viejo". Mimado a todas vistas por su madre, mujer polaca ataviada de ricas perlas, fría aunque comedida, ésta se le imponía por su gusto sencillo pero muy refinado, que eran expresión inequívoca de su distinción y contención. Todas las hijas se vestían y comportaban como si procedieran de un colegio de monjas disciplinado, excepto el efebo que usufructuaba de prerrogativas especiales. Tadzio, así se llamaba, al momento de pasar al comedor, le dirigió una mirada con "sus extraños ojos, de un gris crepuscular" en que se mostraba "su sentido del deber y autoestima". Este breve intercambio de miradas dejó a Aschenbach "extrañamente conmovido", con una "fugaz sensación de pesar" que lo sumió en ensoñaciones harto reveladoras y sueños intranquillos. Entre tanto, el clima en Venecia no mejoraba pero el artista se

contentaba con seguir con arrobamiento y embeleso los juegos en la playa del “bello adolescente” junto a algunos de sus compañeros, uno de los cuales, Jashu, lo seguía con servilismo lleno de admiración y envidia. Experimentó “un afecto paternal” por aquel prodigio de figura que le recordó sus propios éxitos producto de su talento y fama. Pero “la satisfacción y apaciguamiento” que vivenció con el hermoso dios duró poco pues se operó en él un cambio radical en su ánimo y, en un estado de “exitación y abatimiento”, decidió irse de inmediato. Las emanaciones malolientes de los canales apresuraron su partida aunque, la mañana de su ida, se tropezó con Tadzio: *Adieu*, Tadzio, pensó, mientras este bajaba la vista, “apenas te he visto” y añadió para sí “bendito seas”. En la embarcación que lo llevaba a tomar el tren, sintió “vergüenza y despecho”, acompañado de la lúgubre idea que nunca más vería su idolatrada Venecia, en otras palabras, “su cuerpo había claudicado”. Perplejo, desgarrado, se dio cuenta en la estación que habían enviado equivocado su equipaje desde el hotel y, argumentando fuertemente con el mozo que no quería viajar sin sus valijas, resolvió quedarse, sabiendo que eran sus propios anhelos de volver a ver al muchacho lo que estaba detrás de todo, “la verdad de su corazón” le manifestaba que si la partida le había resultado tan dolorosa, “era debido a Tadzio”.

Su vida se transformó por completo y se dividió entre admirar, reverenciar, venerar la “adorable aparición” y trabajar intensamente en su nueva obra. Pero ese cuerpo perfecto le resultaba ya “familiar y conocido”, pues también operaba en él mismo cuando, impulsado “por una sobria pasión”, ofrecía a sus contemporáneos “la belleza espiritual” por medio del lenguaje. Fue rescatando de su memoria “ideas antiquísimas” que no había vuelto a reavivar con “fuego propio”, ideas juveniles que había tenido y que le habían revelado que “para hacernos visible lo espiritual, el dios gustaba de recurrir a la figura y color de la juventud”. Era el diálogo entre Sócrates y

Fedro, porque “la Belleza, y sólo ella, es a la vez visible y digna de ser amada” y es el verdadero camino hacia el espíritu. Estaba en una fase de crisis de sí en cuanto poeta y, como Eros se mostraba en su ídolo, compuso una página y media inspirada en la belleza de Tadzio. Fue tal su emoción que quedó internamente destruido “como después de una orgía”, embriagado por los sentidos. Incapaz de dirigirle la palabra a él, a pesar de la cercanía constante diaria, quizás este comportamiento era la esencia del temperamento artístico, “síntesis de disciplina y desenfreno”, o, quizás, “escrúpulos, negligencia o debilidad” con pavor insuperable de hacer el ridículo. Mientras lo observaba jugar despreocupadamente en la playa “reconocía antiguos sentimientos, penas del corazón tempranas y entrañables”. Pero el embrujado Aschenbach no pudo prever un encuentro casual. Una noche venía Tadzio muy detrás de sus hermanas y, al pasar junto a él, sus miradas se cruzaron, “Tadzio sonrió” entreabriendo los labios. “Era la sonrisa de Narciso inclinado sobre el espejo del agua, esa sonrisa larga, profunda y hechizada que acompaña el gesto de tender los brazos hacia el reflejo de su propia belleza”, coqueta, curiosa, aturdida y atormentada. Tan turbado quedó Aschenbach que escapó rápido y refugiándose en la oscuridad del jardín, irritado y tiernamente le reprochó: “¡No debes sonreír así! ¡A nadie hay que sonreírle así!”. Y terminó con la abyecta fórmula, aunque sagrada: “Te amo”.

Pero “la pasión, al igual que el crimen, se avienen mal con el orden establecido y el bienestar de la vida cotidiana” y un perverso secreto se funde con su propio secreto. Aschenbach se da cuenta que Venecia está aquejada por un mal oculto, cuando menos, un mal que todos los habitantes y autoridades niegan y disfrazan. Una epidemia se cierne sobre la ciudad y, así como nota que los extranjeros comienzan a abandonarla rápida y silenciosamente, teme que la madre se vaya con su familia y Tadzio. Lo que antes era encomendado al azar se transforma en persecución y acoso

furtivos. A través de las distintas calles por las que él deambula con sus hermanas vigilado por la institutriz, el escritor lo sigue a la distancia esperando encontrar de nuevo su mirada cómplice, mientras Tadzio se las arregla por su lado para despistar a su familia retardando su caminar. Tan ilícito extravío no sabía si era producto de perseguir al objeto de su pasión, "soñar con él en su ausencia o, a la manera de los amantes, dirigir palabras tiernas a una simple sombra". ¿Qué habrían dicho sus padres? Para ellos, toda su vida habría sido calificada de desviada hasta llegar a la degeneración, esa vida ofrendada al arte y del cual se había servido durante sus años juveniles para hacer sarcasmos del espíritu burgués. Pero él ¿no era similar a ellos? Una vida "basada en el autodomínio y en la obstinación", una vida ardua, "hecha de perseverancia y abstenciones", una suerte de heroísmo refinado y tempestivo. Aun el Eros que se había posesionado de él, le pareció como propio de los pueblos antiguos valerosos en que se permitían los juramentos y súplicas como gestos de coraje y dignidad. Pero su preocupación por informarse y así salvar a su amado del peligro, le hacía indagar y preguntar a las más diversas personas. Una noche se presentó una pequeña banda de cantantes callejeros que llamó la atención a los pasajeros que aún se hospedaban en el hotel, incluido Tadzio. El inquietante guitarrista entonó una canción desfachatada con voz desfigurada, riendo sin claros motivos y mofándose suspicazmente del auditorio, la cara hinchada, las comisuras de la boca llenas de saliva, las arrugas marcadas y casi feroces, los dientes alargados. Al finalizar y acercarse a Aschenbach a pedir su contribución por el insólito número ejecutado ante toda la concurrencia, éste le preguntó por la epidemia. Entre asombrado y siniestro, poniéndose otra careta, el cantor le aseguró que la desinfección era sólo una medida de precaución de las autoridades ante la fuerza del siroco. Aschenbach miró a Tadzio y éste "permaneció tan serio como él, exactamente como si adaptara su comportamiento y la expresión de su

rostro a la del otro". Por fin, un funcionario inglés le revela la ominosa verdad: hay que abandonar inmediatamente Venecia porque una epidemia está causando estragos que crecen todos los días con velocidad alarmante. A Aschenbach se le ocurrió advertir a la madre para que se llevara a su idolatrado Tadzio lejos del mal, pero supo que no era verdad. Huir de él no haría sino "retroceder, se devolvería a sí mismo. Pero quien está fuera de sí, nada aborrece tanto como volver a sí mismo". Decidió callar: "¿Qué podían importarle ahora el arte y la virtud frente a las ventajas del caos?". Un extrañísimo sueño lleno de dioses, animales, satanes, erotismo promiscuo e infinito lo perturbó de manera tal que se entregó y quedó "desecho, enteramente a merced del demonio". Ya no temió más las miradas de las personas, no quería evadirse de su destino ni de la muerte, podía "quedarse solo en la isla con el hermoso adolescente". Deseaba gustar y la infamia más monstruosa le parecía llena de promesas, y así se dirigió donde su peluquero y éste se encargó de la cosmética: ligera sombra en los párpados, oscurecimiento del pelo y ondulación de sus cabellos, carmín suave en los labios, capas de cremas y afeites. Al terminar, aquel le dijo: "Y ahora el caballero puede enamorarse sin ningún temor". Lanzóse, iluso, a las calles con su sombrero nuevo de anchas alas, "febril bajo su capa de maquillaje". Buscó afanosamente a Tadzio y lo encontró pero, quizás por el calor reinante y las emanaciones sulfurosas de los canales, lo perdió de vista. La fatiga, el agotamiento le hacían confundir lo real con lo irreal, embriagado por la pasión era arrastrado como pelele hasta que la debilidad hizo presa de él. En una verdulería comió "unas fresas excesivamente maduras y ya blandas" y se dejó caer en una plazoleta cubierta por el olor a fenol y un silencio total. Sentado, recordó las palabras dirigidas a Fedro sobre "el camino del artista hacia el espíritu", que a lo mejor se puede transitar por medio de los sentidos, aunque es un "camino peligroso y agradable al mismo tiempo". Es que "los poetas no podemos recorrer el camino hacia

la Belleza sin que Eros se nos una y sea nuestro guía". Hay que extraviarse y ser disolutos, aventureros del sentimiento. Pero no puede educar al pueblo quien posee una tendencia irreversible al abismo". "A nosotros los poetas no podemos enaltecernos, sino solamente entregarnos al vicio", termina Sócrates. Unos días después, unas maletas en el vestíbulo le dan a entender que la familia polaca va a abandonar Venecia. Indispuesto, fatigado, febril se dirige a la playa donde está Tazio jugando con su amigo Jashu, trenzado en una escaramuza que se transforma en una lucha cruel donde el camarada, aprovechándose de su musculatura y fuerza bruta, lo arroja al suelo y lo oprime tanto tiempo contra la arena que amenaza con asfixiarle. Sentándose a duras penas en una silla, Aschenbach es testigo impotente de la rabia de Tazio que, levantándose a duras penas, se dirige hacia el borde del mar a escudriñar la lontananza. Bruscamente, se da vuelta como "obedeciendo a un recuerdo" y, mirando por encima del hombro, "con esa mirada gris crepuscular", se cruza con la de Aschenbach como la primera vez que se encontraron. A través de sus ojos casi cerrados por la debilidad, tuvo la impresión que su efebo "le sonreía a lo lejos, de que le hacía señas..., como si le señalase un camino y lo empezara a guiar, etéreo, hacia una inmensidad cargada de promesas (*Verheißungsvoll-Ungeheure*)". Y se dispuso a seguirlo como tantas otras veces, aunque fue lo último que anheló, porque el mundo, aquel mismo día, recibió respetuosamente, conmovido, la noticia de su muerte.

El narrador

"La muerte en Venecia" ha sido la novela breve de Thomas Mann que ha recibido mayor número de estudios, análisis, interpretaciones, exégesis, deconstrucciones a través de su ya centenaria historia, incluida una famosa y lograda película de Luchino Visconti (37- 39). Significa que se entremezclan muy distintos planos, perspectivas y temas, y ella abre aspectos

particularmente diversos y nucleares de la condición humana. De ahí que nuestra meta haya sido especialmente acotada para evitar malos entendidos, y a esta meta nos reduciremos sabiendo bien sus límites.

¿De qué muerte se trata? Evidentemente de la de Gustav von Aschenbach, pero también de la de una clase social, de un periodo histórico, de la novela, de una manera de entender el arte, de una condición que nos pertenece por el hecho de ser hombres (la supresión del tiempo mortal, la fascinación por la muerte y de la muerte como nuestra posibilidad más propia). Quedémosnos en el escritor entrado en la vejez, aunque no sabemos nunca la edad de él.

Ahí salta a la vista lo que hasta ahora figuraba como telón de fondo. El narrador del relato emplea un estilo virtuoso, conciso, clásico, formalizado, exacto, elegante, que comunica ciertos aspectos e impresiones sobre el protagonista y su medio, y deja en la sombra otros. En otras palabras, él maneja a su gusto y arbitrio toda la información. Por lo cual hay que diferenciar muy estrictamente entre Thomas Mann, autor de la novela, y el narrador, aquel encargado de darnos a conocer todos los acontecimientos durante la ficción, puesto que son muy diferentes. Dijimos que no tomaríamos en cuenta para nada a Thomas Mann pero es absolutamente distinta nuestra postura frente al narrador, porque éste está incluido en la trama de manera fundamental y es un actor que no sólo esconde su cara, sino que nos interpela en cuanto lectores y determina qué, cómo y cuándo comunicar.

¿Qué características posee el narrador? Ya dijimos que busca pasar desapercibido y no es omnisciente porque de ninguno de los personajes conoce absolutamente nada de lo que experimentan en su interioridad, especialmente de Tazio, salvo de Aschenbach. Es como si mirara desde fuera a todos, excepto al escritor, con el cual se mantiene en una ambigua posición, por momentos entiende su conducta desde el

exterior y en otras penetra en su intimidad más recóndita y prohibida, casi desenmas-carando lo que éste no quiere saber de sí, de manera explícita.

Su estilo literario se parece notablemente al de von Aschenbach adulto, al que se consagró después de superar su etapa juvenil, cuestionadora, mezcla de "maestría y clasicismo", "noble pureza, sencillez y simetría", transido de paradigmática solidez, de trasfondo tradicional bien pulimentado, conservador, formal". Por decirlo así, ninguno de los dos escribe una frase de más, su precisión es casi pedante.

Hay un evidente, no sólo conocimiento, sino experiencia propia del proceso de escribir por parte del narrador, como cuando se refiere a las cuestiones sobre los artistas: "esa preocupación tan propia de los artistas, de que la arena del reloj pueda escurrirse antes de que hayan culminado su tarea y logrado su plena realización". O de la necesidad de erigir una cierta privacidad que lo mantenga distante de la obra y ésta no sea una autobiografía encubierta: "es positivo que el mundo conozca la obra bella y no sus orígenes ni las circunstancias que acompañaron su génesis, pues el conocimiento de las fuentes que inspiraron al artista lo confundiría e intimidaría anulando así los efectos de la excelsitud".

Podemos plantear la siguiente hipótesis. Gustav von Aschenbach es una parte del narrador, aquella parte prohibida, oculta, reprimida, ponzoñosa, vergonzante, aterradora, inadmisibles, cargada de culpa que no tolera y que castiga de manera feroz, cruel, inmisericorde, sanguinaria. Por decirlo así, la figura del escritor encuentra poca resonancia en el lector porque el narrador tiene especial cuidado en presentarlo en sus aspectos más oscuros, degradantes o aun ridículos, con pocos momentos de excepción, como si quisiera que no mereciera nuestra empatía o comprensión porque ese sentimiento de culpa lo impulsa a que lo castigemos a él mismo, a través de la figura desplazada de Aschenbach. Si existe salvación para el narrador tendrá que venir de otros lados de su vida.

La muerte

Cuatro personajes insólitos nos señalan una oscura relación del escritor con la muerte, a través de toda la historia, aun antes de estar en Venecia, como dando a entender que el morir irrumpe de manera encubierta pero progresiva en la existencia del artista, o lo que es lo mismo, la muerte no está anidada en las fresas infectadas por el microbio sino en la persona de él.

El primer personaje surge súbita e inesperadamente, con un halo de inquietante extrañeza. Su silencio, su aspecto cadavérico aunque enérgico, su emerger aparentemente de un cementerio, su mirada sostenida e imperiosa, su procedencia foránea como acudiendo de regiones desconocidas, dan a entender un mensaje que no queda claro pero que a pesar de todo, él intuye oscuramente. En otras palabras, ya no puede dejar de desconocer que la muerte está en su existencia, que forma parte de ella y que lo amenaza, ya sea desde fuera o desde su propio interior. Aschenbach prefiere verla como un peligro exterior, que está ubicado en el ambiente y por ello siente un impulso irrefrenable a viajar acompañado de una euforia transitoria, como si hubiera superado definitivamente un suceso molesto, molesto pero, como todo evento, superable. Cual adolescente, se embarca en la aventura sin darse tiempo para reflexionar, mejor dicho, negando cualquier mensaje que pudiera contener sobre sí mismo.

El segundo es opuesto, entre grotesco y terrorífico por su impotente esfuerzo por parecer joven, su maquillaje recargado que recalca el inclemente paso del tiempo y lo vano de su ambición de aferrarse a la juventud ya acabada. Embriagarse para no sentir la existencia ya marchita que se le escapa entre los dedos cubiertos de falsas joyas, como falsos son sus balbuceos de amor que no son sino un anhelar succionar de los otros la vida que poseen. El adolescente fugado "tuvo la impresión de que las cosas no iban del todo como era de esperarse, de que algo parecido a un ex-

trañamiento onírico empezaba a imponerse del entorno". Pero nuevamente intenta Aschenbach refutar lo inevitable recordando sus anteriores visitas a Venecia durante su juventud, retrocediendo a los viajes del "entusiasta poeta" que cantaba con "veneración, infortunio y dicha", lo que le abre todavía una esperanza a su cansado corazón: "si alguna aventura sentimental tardía pudiera aún estar reservada".

Si el primer personaje se limita a mostrar lo ineludible que está instalado en el interior del poeta, si el segundo a lo falso y engañoso de todo intento de contrarrestar, manipular u oponerse a las exigencias inexorables de la naturaleza, el tercero, el gondolero silencioso, es el que lo conducirá diestra y hábilmente hacia el término último. Si Aschenbach tuvo la esperanza que la muerte era un "infortunio" o "producto del azar" (*atykhía*, según los pensadores griegos), ahora le queda claro que es *anánke* o "necesidad de la naturaleza", se es mortal por necesidad (40, 41). El gondolero no cobra porque él sabe muy bien que se lo pagará de todas formas. En alemán, *Schuld* es culpa pero también deuda: el tener culpa significa estar en deuda por algo con alguien y, por ello, se necesita cancelarla. De ahí los pensamientos de Aschenbach: "aunque... me envíes a la mansión de Hades, me habrás conducido bien", vale decir, él pagará lo que adeuda a la naturaleza que, a lo mejor, también incluye más allá de su vida corporal su vida espiritual, el haber encaminado erróneamente su espíritu, quizás no sólo el haber engañado a los otros sino especialmente a sí mismo.

El cuarto es el guitarrista que se mofa groseramente de los pasajeros del hotel, que miran divertidos sin entender que sus risotadas las lanza el bufón porque se encuentra frente a los condenados a muerte que están ignorantes de su condición. Pero sucede algo más. Al recibir la noticia, Aschenbach mira a Tadzio y "el efebo, en respuesta a su mirada, permanecía tan serio como él, como si adaptara su comportamiento y la expresión de su rostro a las

del otro" y entonces le surgió nuevamente la idea que no llegaría a viejo por su aspecto enfermizo. El adaptarse mutuo entre Tadzio y Aschenbach como si fueran una persona y su reflejo en un espejo, sugiere que comparten rasgos comunes como el estar condenados a morir.

¿Quién es Tadzio?

Conviene hacer notar cuatro características del hermoso dios Tadzio. Por un lado, dijimos arriba que nunca tenemos acceso a su vida interior, de modo que todo lo que sabemos de él es lo que el narrador nos cuenta y nos calla sobre su conducta y procedencia. Segundo, jamás escuchamos su voz ni lo que dice, más aun, es un polaco que habla su idioma ininteligible para Aschenbach pero éste tampoco capta su hablar sino sólo contempla sus gestos mientras interactúa con los suyos. Tercero, desde el primer encuentro se da una especie de reconocimiento mutuo, de un intercambio de miradas cómplices que nunca cesan, como si ambos supieran que comparten algo que les es común más allá del habla, "¿no le resultaba a él, al artista, algo ya familiar y conocido?... ¡Imagen y espejo!". Cuarto, su padre no aparece de ningún modo y lo poco que se nos informa de él, son conjeturas aventuradas del escritor.

Si planteamos la hipótesis del narrador en relación con von Aschenbach, ahora la completamos con la sospecha de que Tadzio es la adolescencia del escritor, es la imagen narcisística de éste proyectada e idealizada. Para ello hay que recordar a Freud. La tesis de Freud postulaba que la homosexualidad de Leonardo estaba basada en un intenso amor hacia la madre, seguido de su pérdida dolorosa por la presencia amenazante del padre, su posterior identificación con ella, tornándose luego hacia su propia persona y tomándose a él como modelo del nuevo objeto de amor, de modo que cada adolescente es un sustituto de él mismo, cada enamorado recibe el amor desbordante que su madre sentía por él cuando niño, "en otras palabras, él

encuentra sus objetos de amor por el camino del narcisismo” (42).

A diferencia de Freud, no poseemos sino un dato sobre su madre, que era “cálida y sensual... con impulsos oscuros y fogosos”, y de la constelación familiar que su padre era “de un sentido del deber austero y escrupuloso”, lo que dio origen a que él se convirtiera en artista, pero dos puntos fundamentales se agregan. Por una parte, la sonrisa que Tadzio le dedicó al encontrarse de súbito con él en la noche “era la sonrisa de Narciso inclinado sobre el espejo de agua, esa sonrisa larga, profunda y hechizada que acompaña el gesto de tender los brazos hacia el espejo..., hacia el reflejo de su propia belleza”, esto es, a Aschenbach, lo que viene a reafirmar lo que recién dijimos de la imagen especular. Por otra, cuando escribe en Venecia Aschenbach comienza a hacerlo sentado en la playa delante de Tadzio, mientras él juega y siente una peculiar afinidad entre el placer de la palabra que habla sobre la belleza y la hermosura del efebo, esto es, “hacer que su estilo siguiera las líneas de ese cuerpo”, o con palabras de Sócrates, “solo la Belleza es a la vez visible y divina, y por ello también el camino de lo sensible, es el camino del artista hacia el espíritu”. Al homologar la belleza de Tadzio y la del escribir, funde ambas imágenes, la suya como escritor y la del adorable adolescente como expresión de lo hermoso.

Si Tadzio es la proyección narcisista de Aschenbach y su amor embriagado por sí mismo, también es su lado oscuro, repugnante, culpable. Es su propia muerte en un doble sentido. Por una parte, aquello que ya nunca podrá volver a obtener, su adiós definitivo de su infancia, de ahí el silencio del efebo, su ausencia absoluta de comunicación oral, su distancia nunca superada, su aspecto de que jamás llegará a viejo. Por otra, la agresión vuelta contra sí mismo por sus sentimientos de culpa, la rabia que lo castiga y que se manifiesta en su no comunicarle jamás que la ciudad está infestada de un mal devastador y que debe abandonar Venecia, su necesidad creciente de eliminarlo y así autoeliminarse.

Lo que sucede es que Tadzio encarna aquello que Freud describió como lo ambivalente y contradictorio de la transitoriedad (*Vergänglichkeit*) (43). Vale decir, hastío dolorido por el mundo y rebelión impotente contra la facticidad, sustracción de todo lo valioso que el espíritu crea por la transitoriedad que presagia su destrucción; pero simultáneamente, el valor de lo percedero es el valor de lo escaso en el tiempo y la limitación de las posibilidades de gozarlo eleva el valor del gozo, lo percedero y frágil no pierde su valía y belleza porque es un duelo que se tiene que vivir y, como tal, pasa y da lugar a reemplazar al objeto perdido por otro nuevo, tanto o más precioso.

La depresión involutiva

Al final del recorrido podemos enfatizar los siguientes puntos que interesan a nuestro estudio, dejando conscientemente de lado todas las otras consideraciones, como se enfatizó firmemente desde el comienzo.

- A] La hipótesis central y que determina el análisis, consiste en suponer que el narrador es el escritor Gustav von Aschenbach y que toda la historia es una recreación artística de su propia persona, recreación que significa tanto relatar su propia existencia como darle un significado, sentido y alcance artísticos, y por ello modificarla sustancial y profundamente, es tanto exhibirla como ocultarla y transfigurarla. Es *mimesis*, como la denominaba Aristóteles, una suerte de imitación pero transmutada de la realidad (44, 45). Pero en nuestro caso vamos más allá, porque es plantear que escribir “La muerte en Venecia” es la superación o curación de la depresión que irrumpe en su vida al comenzar la vejez.
- B] Si planteamos una depresión involutiva la tenemos que referir por tanto al narrador del relato, que tiñe con un ánimo melancólico toda la historia desde la primera hasta la última página, ánimo que contagia al lector de cierta aflicción, nostalgia, sensación de falta de

salida y simultáneamente de destino inexorable de los acontecimientos que conducen a la muerte y que no pueden ser gobernados ni menos modificados sustancialmente por los personajes. El tiempo lo escinde en dos, sin comunicación entre sí. El pasado es lo creativo, producto del esfuerzo y rebeldía, provocativo, atolondrado pero significativo, lleno de gozos y pasiones turbulentas, con desaciertos impetuosos irreflexivos, aunque colmado de satisfacciones, placeres y obras. El presente es lo formal, pulido, sin excesos, moldeado de acuerdo a la fama que precede y constriñe al protagonista, sin erotismo encendido ni desproporciones, casi detenido y como detentando la pulcritud y solidez de una figura pública ya establecida. ¿Y el futuro? Como no hay unión entre pasado y presente, el futuro está cerrado y amenazado con la autoeliminación, porque, para decirlo con palabras de Binswanger, en la depresión el pasado infiltra el porvenir y éste se experimenta como clausurado, como ya sucedido, como ya realizado, las posibilidades aparecen como ya ejecutadas y así imposibilitadas de desarrollarse y modificar el curso de los hechos (46). El ánimo, a veces exaltado de Aschenbach, resulta claramente una defensa frente a la depresión de fondo, un fallido y efímero intento de control y triunfo, usando la terminología de Melanie Klein, como cuando escribe su pequeño ensayo sobre la belleza en la playa (47)

- C] Si hemos hablado de la depresión involutiva del narrador tenemos claro de que él no exhibe los síntomas clásicos de una depresión involutiva, descrita por Kraepelin, sino de una depresión que no está consciente de su sintomatología sino que la experimenta, que la vive (*gelebt*) pero no la vivencia (*erlebt*), como decía Straus (48).
- D] La entrada en la involución supone una crisis de graves consecuencias en el narrador como en Aschenbach, pero

con una diferencia. Mientras el escritor evade la crisis huyendo y adentrándose en un viaje hacia “la embriaguez y el deseo, que pueden inducir a un hombre noble a las peores atrocidades en el ámbito sentimental”, el narrador renuncia a la fuga y enfrenta su objetivo que es “la Belleza, es decir, la sencillez, la grandeza, un nuevo rigor, una segunda ingenuidad”, vale decir, escribir su novela, “La muerte en Venecia”, correr todos los riesgos del “abismo” pero artísticamente, recorrer el Hades pero conducido por la mano firme del arte.

- E] Pero también la entrada en la fama consolidada supone la frase de Freud de “too good to be true”, la obtención de una meta largamente anhelada y por fin conseguida, de algo que no se podía esperar del destino porque era demasiado bueno para sí aunque se logró, que no se tenían los suficientes méritos para alcanzarlos empero se conquistó, esto es, sentimientos de culpa por haber superado a las personas más significativas de la vida, a los padres, de haberlos vencido, derrotado, sobrepasado. La conciencia moral castiga por estas victorias sangrientas, al menos en el inconsciente, tal como sucede con “los que fracasan al triunfar” (49, 50). De ahí el ambiguo final. El suicidio se lleva a cabo pero en Aschenbach, la culpa triunfa agrediéndose mortalmente aunque en el escritor, al seguir a Tadzio cuando éste le hace señas con la mano indicándole la inmensidad del mar, “como si le señalase el camino y lo empezara a guiar, etéreo, hacia una inmensidad cargada de promesas. Y, como tantas otras veces, él se dispuso a seguirlo”.
- F] El narrador es Aschenbach y Tadzio, la parte de sí llena de rabia, odio, culpa, y la parte amada, idealizada, narcisísticamente sobrevalorada. Al proyectar ambas partes de sí en la trama, el narrador escribe liberándose de esas pasiones interiores, aloja un contenido en un continente, como quizás diría Bion

(51). Se produce en él, un duelo por el vacío que experimenta, pero ese duelo es propio de toda creación artística como el escribir y esa muerte interior no es igual a la del suicidio. En otras palabras, la creación lograda como curación de una existencia parcialmente malograda (*mißglückt*) (52).

Referencias

1. Kraepelin E. Lehrbuch der Psychiatrie. 5. Aufl. Leipzig: Barth.
2. Weitzbrecht H J. Depressive und manische endogene Psychosen. En: Kisker KP, Meyer J-E, Müller M., Strömngren E. (Hrsg). Psychiatrie der Gegenwart. Forschung und Praxis. Band II/Teil 1. Klinische Psychiatrie I. Berlin: Springer, 1972.
3. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin: Springer, 1957.
4. Kuhs H., Tölle R. Symptomatik der affektiven Psychosen (Melancholien und Manien). En: Kisker KP, LautermH, Meyer J-E, Müller M., Strömngren E (Hrsg). Psychiatrie der Gegenwart. 3.Aufl. Band 5. Affektive Psychosen. Berlin: Springer, 1987.
5. Schulte W. Involutional depression. En: Huber G., (Hrsg). Schizophrenie und Zyklotymie. Ergebnisse und Probleme. Stuttgart: Thieme, 1969.
6. Tellenbach H. Melancholie. Problemgeschichte. Endogenität. Typologie. Pathogenese. Klinik. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1974.
7. Kathol R., Winokur. "Organic" and "psychotic" symptoms in unipolar vs. bipolar depressions. Compr Psychiatry 1977; 18: 251-3.
8. Angst J., Perris C. Zur Nosologie endogener Depressionen. Arch Psychiatr Z Ges Neurol 1968; 210: 373-86.
9. Pichot P., Pull C. Is there an involuntional melancholia? Compr Psychiatry 1981; 22: 2-10.
10. Brown RP, Sweeney J., Loutsch E., Kocsis J., Frances A. Involutional melancholia revisited. Am J Psychiatry 1984; 141: 24-8.
11. Rosenthal SH. The involuntional depressive syndrome. Am J Psychiatry 1968; 124: 21-35.
12. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Eds.) The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. Washington: American Psychiatric Publishing, 2006.
13. Joska JA, Stein DJ. Mood disorders. En: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, (Eds). The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. Fifth Edition. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008.
14. Harald B., Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. J Affect Disord 2011; 31: 12-7.
15. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. (10th edition). Geneva: World Health Organization, 1992.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Press, 2000.
17. American Psychiatric Association. DSM-V: The future manual. Mood disorders. Disponible en: <http://www.dsm5.org>. Acceso en diciembre de 2010.
18. Blazer DG, Steffens DC (eds). Essentials of Geriatric Psychiatry. 2nd ed. Washington: The American Psychiatric Publishing, 2012.
19. Coffey CE, Cummings JL. The American Psychiatric Publishing Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. 3rd ed. Washington: The American Psychiatric Publishing, 2011.
20. Erikson EH, Klüwer W. Der vollständige Lebenszyklus. 2.Aufl. Suhrkamp: Frankfurt, 1992.
21. Guardini R. Die Lebensalter. Würzburg: Werkbund-Verlag, 1959.
22. Gebssattel VEF von. Prolegomena einer medizinischen Anthropologie. Berlin: Springer, 1954.
23. Hausner-Ghazal C., Tusek C. Theorie des psychosozialen Entwicklung nach Erik H. Erikson: die acht Phasen des Menschen. München: Grin, 2008.
24. Platón. La república. 3 tomos. Madrid: Instituto de estudios políticos, 1949.

25. Heidegger M. Der Ursprung des Kunstwerkes. En: Heidegger M. Gesamtausgabe 5. Frankfurt: Klostermann, 1984.
26. Figueroa G. Depresión interna: "Cosas que usted puede decir con sólo mirarla a ella". *Trast. Ánimo*. 2010; 6: 125-33.
27. Figueroa G. Depresión negada: "Madre e hija". *Trastor. Ánimo*. 2011; 7 (1). 53-66.
28. Mann T. *Buddenbrooks: Verfall einer Familie*. Frankfurt: S. Fischer, 2012.
29. Coleridge ST. *Shakespearean criticism*. Vol. 2. London: Denton; 1964.
30. Green A. *On private madness*. Colchester: Mark Paterson & Associates, 1986.
31. Rof J. *Fronteras vivas del psicoanálisis*. Madrid: Karpos, 1975.
32. Figueroa G. Lo ominoso revisitado. Freud y "La vuelta de tuerca" de Henry James. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat*. 2000; 38: 237-54.
33. Mann T. *Essays, Band 1: Frühlingsturm 1893-1918*. Frankfurt: S.Fischer, 1993.
34. Mendelsohn P. de. *Der Zauberer. Das Leben des deutschen Schriftstellers Thomas Mann. Erster Teil 1875-1918*. Frankfurt: S. Fischer, 1975.
35. Mann T. *Der Tod in Venedig*. En: *Sämtliche Erzählungen*. Frankfurt: S. Fischer, 1974. p. 353-417.
36. Goethe JW von. *Wilhelm Meisters Lehrjahre*. Husum/Nordsee: Hamburger Lesehefte Verlag, 2008.
37. Visconti L. *Death in Venice*. Warner Bros., 1971.
38. Pils H., Klein K. *Wollust des Untergangs – 100 Jahre Thomas Manns, "Der Tod in Venedig"*. Göttingen: Wallstein, 2012.
39. Kohut H. *Thomas Manns "Der Tod in Venedig"*. Zerfall einer künstlerischen Sublimierung. En: Mitscherlich A, Hrsg. *Psycho-Patographien des Alltags*. Frankfurt: Suhrkamp, 1982.
40. Laín P. *La enfermedad como experiencia*. En: Aranguren, Azorín, Laín, Marías, Menéndez Pidal. *Experiencia de la vida*. Madrid: Alianza, 1966.
41. Laín P. *Antropología médica para clínicos*. Barcelona: Salvat, 1985.
42. Freud S. *Eine Kindheitserinnerung des Leonardo da Vinci*. *Gesammelte Werke VIII* 1910: 127-211.
43. Freud S. *Vergänglichkeit*. *Gesammelte Werke X*; 1916: 357-61.
44. Ricoeur P.: *Temps et récit*. III volumes. Paris: Seuil, 1984-1985.
45. Klein M. *Envy and gratitude*. En: *The writings of Melanie Klein*. Vol. 3. London: Hogarth, 1957.
46. Aristóteles. *Poética de Aristóteles*. *Aristoteles ars poetica*. Madrid: Gredos, 1974.
47. Binswanger L. *Melancholie und Manie*. *Phänomenologischen Studien*. Pfullingen: Neske, 1960.
48. Straus E. *Das Zeiterlebnis in der endogenen Depression und in der psychopathischen Verstimmung*. En: Straus E. *Psychologie der menschlichen Welt*. Berlin: Springer, 1960.
49. Freud S. *Brief an Romain Rolland (Eine Erinnerungstörung auf der Akropolis)*. *Gesammelte Werke XVI*; 1936; 250-7.
50. Freud S. *Beiträge zur Psychologie des Liebeslebens*. I. Über einen besonderen Typus der Objektwahl beim Manne. *Gesammelte Werke VIII*; 1910: 65-77.
51. Bion WR. *Second thoughts: Selected papers on psychoanalysis*. New York: Basic Books, 1968.
52. Binswanger L. *Drei formen missglückten Daseins*. Tübingen: Niemeyer, 1956.

Correspondencia a:
Gustavo Figueroa C.
gfigueroacave@gmail.com

INFORME BREVE

EL LITIÓMETRO: HACIA LA OPTIMIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL LITIO.

LITHIUMETER: TOWARDS THE OPTIMIZATION OF PLASMA LEVELS OF LITHIUM.

Carolina Zárate P.¹

El litio es un fármaco que se encuentra principalmente en forma de sal (carbonato de litio, citrato de litio, etc.), y que puede encontrarse como medicamento en las formas de liberación inmediata o prolongada. Esta última formulación permite mantener niveles plasmáticos más estables, evitando elevaciones y caídas propias de la liberación inmediata. Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de litio estables suelen ser un buen indicador de la concentración de litio a nivel cerebral. Sin embargo, se desconoce aún si niveles plasmáticos estables de litio se acompañan de una disminución significativa en el número de síntomas y efectos adversos (1, 2). A su vez, tampoco se ha establecido el criterio respecto a si este fármaco debe ser administrado en una o dos dosis al día, aunque sí parece claro que una vez alcanzado los niveles terapéuticos bastaría con una dosis única diaria (3-8). Cabe destacar además que el uso crónico del litio se encuentra asociado a efectos adversos que deben ser tomados en cuenta antes de iniciar el tratamiento.

Para indicar la dosis adecuada de litio en los pacientes con trastorno bipolar (TB) cobra relevancia la evaluación de, al menos, dos parámetros; por una parte objetivar la respuesta clínica y los efectos presentados por el paciente y, por otra parte, chequear los niveles plasmáticos del litio que presente dicho paciente frente a la dosis administrada.

Han existido distintas posturas respecto a cuáles son los niveles plasmáticos de litio ideales a alcanzar en este grupo de pacientes. Durante un periodo se promovieron niveles plasmáticos para tratamientos de mantención cercanos a 0.8-1 mmol/L, rango asociado a una mejoría clínica y menor número de recaídas. Sin embargo, en el último tiempo otros autores han promovido el uso de niveles de mantención aún más bajos, cercanos a 0,4-06 mmol/L, los que mantendrían la mejoría clínica, la capacidad de prevenir nuevos episodios anímicos y además facilitarían la adherencia al tratamiento al asociarse con menos efectos adversos. Lo anterior plantea dudas e interrogantes en el clínico, tales como: Cuáles son los niveles plasmáticos óptimos finalmente? ¿Qué se privilegia al indicar el fármaco: respuesta clínica, adherencia, efectos adversos? ¿Cómo lograr ajustar los niveles plasmáticos sin poner en mayor riesgo de recaídas a nuestros pacientes? ¿Los niveles plasmáticos deben ser los mismos para las distintas formas de presentación del TB?

1 Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile.
Recibido: Noviembre 2011.
Aceptado: Mayo 2012.

Eficacia del litio en el TB

Las guías de tratamiento para la administración de litio en el TB, se basan principalmente en evidencia de investigaciones que se han generado durante décadas. Como consecuencia, existen limitaciones inherentes a este hecho; una de ellas es que a lo largo del tiempo han existido variaciones en los criterios diagnósticos del TB, por consiguiente la muestra de pacientes incluidos en los primeros trabajos con litio no corresponde necesariamente a los pacientes diagnosticados como TB hoy en día (10,11). En efecto, hoy pareciera más difícil encontrar pacientes con cuadros de TB clásicos, como los descritos décadas atrás y que fueron parte de los primeros trabajos de investigación con litio. Por otra parte, investigaciones más recientes suelen corresponder a periodos más cortos de seguimiento, por lo que no se cuenta con evidencia precisa respecto al tratamiento de mantención y profilaxis (12). Finalmente, en la mayoría de los trabajos donde se incluyó el uso de litio, se utilizaron metodologías distintas a los recientes trabajos de investigación, lo que dificulta la comparación y análisis de los distintos resultados. Pese a estas limitaciones, la principales guías y recomendaciones de tratamiento para pacientes con TB siguen incluyendo al litio como primera estrategia de tratamiento frente a episodios maníacos, de mantención, y como estrategia ante episodios depresivos (3,4,12,13).

En relación a los episodios maníacos, la evidencia de ensayos clínicos controlados y randomizados que comparan al litio con placebo y otros fármacos, han demostrado efectividad del litio pese a que tendría un inicio de acción al menos de 6 a 10 días para lograr cambios clínicos significativos (14, 12, 15, 16). Con respecto a su efecto antidepressivo en episodios agudos, su eficacia es menor que en episodios maníacos; donde la respuesta clínica puede tardar incluso 6

a 8 semanas, razón por la que en general no se recomienda su uso como monoterapia en estos casos. En cuanto al tratamiento de mantención y prevención de episodios agudos (tanto maníacos como depresivos), el litio ha demostrado ser enormemente eficaz, siendo el fármaco de primera línea en las guías y recomendaciones de expertos (17,12,16).

Dados los riesgos inherentes al uso del litio, por su estrecho margen entre el nivel terapéutico y nivel tóxico, la introducción de la medición de niveles plasmáticos de litio en el tratamiento y seguimiento de pacientes ha facilitado y mejorado su uso, así como su adherencia. Toxicidad que puede presentarse en forma aguda o crónica y que por lo general suele asociarse a niveles plasmáticos cercanos a 1,5 y 2,0 mmol/L, lo que refuerza la relevancia de una monitorización constante y seriada de los niveles plasmáticos en el tratamiento con litio.

Algunos estudios han evaluado los efectos del litio respecto a las diferencias de edad, género, y uso de otros fármacos. Es importante mencionar al respecto que, a mayor edad, los pacientes suelen experimentar una caída en la velocidad de filtración glomerular, lo que implica que las dosis deben disminuirse en aproximadamente un 30% a modo de lograr alcanzar los niveles plasmáticos esperados (18). Asimismo, se ha observado que el uso concomitante de diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), disminuye el clearance renal del litio aumentando sus niveles (19,20). Es necesario un control plasmático más estricto en pacientes que reciben neurolepticos, donde se ha encontrado que el uso conjunto de ambos fármacos podría aumentar los efectos neurotóxicos del litio (21). Las mujeres suelen tener peores respuestas al tratamiento con litio, las razones de estas diferencias de género no se conocen aún, pero se estima esta diferencia podría relacionarse con diferencias en

niveles plasmáticos de litio a lo largo del ciclo menstrual, así como al hecho de que las mujeres suelen presentar más episodios mixtos, así como ciclaje rápido, situaciones clínicas donde el litio aparece como menos eficaz (22,23).

Selección de pacientes

Es importante la selección adecuada de pacientes que recibirán tratamiento con litio, ya que este tratamiento probablemente será ineficaz en pacientes sin una presentación clásica del TB. Esta falta de respuesta no estaría relacionada con los niveles plasmáticos de litio, sino que más bien con el cuadro clínico y el perfil sintomático. Por otra parte, en pacientes con un perfil respondedor a litio, el tratamiento puede presentarse como ineficaz en muchos casos porque la dosis que recibe el paciente es subterapéutica o porque el paciente no adhiere en forma adecuada al tratamiento. Ambas situaciones pueden reevaluarse y ajustarse tras la medición y monitorización de los niveles plasmáticos de litio (24). Es relevante considerar que dosis muy elevadas de litio pueden resultar ineficaces dado que se disminuye la adherencia por ser mal toleradas (25). En ambas situaciones, ya sea por exceso de dosis o por una dosis muy baja, es altamente probable que se presenten recaídas y recurrencias.

Inicio de tratamiento con litio

El litio es un fármaco que posee un rango terapéutico estrecho, por lo que se requiere un balance continuo entre su efectividad en el manejo sintomático y la aparición de efectos adversos. Las guías de tratamiento recomiendan iniciar el tratamiento con dosis bajas y elevarlas en forma paulatina, maximizando la tolerancia mientras se registra la aparición de efectos adversos, procurando alcanzar niveles plasmáticos entre 0,8 y 1,0 mmol/L (3, 26). Por otra parte el National Institute of Health (NIH), y el Clini-

cal Excellence proponen que al iniciar la terapia con litio se busque alcanzar niveles entre 0,6-0,8 mmol/L los que pueden elevarse a 0,8-1,0 mmol/L, en caso de aparición de episodios agudos intercurrentes (27). Estos niveles guardan relación con las investigaciones iniciales con litio (28). Al respecto, Severus y cols. (29), concluyeron que niveles plasmáticos de 0,6-0,8 mmol/L serían un rango razonable con respecto a la profilaxis de nuevos episodios, así como al perfil de efectos adversos.

Litio y tratamiento de mantención

La guía de tratamiento de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment promueve que una vez alcanzados niveles plasmáticos de litio estables, éstos deben mantenerse en el rango de 0,6-0,8 mmol/L (30). Sin embargo, la guía clínica de la American Psychiatric Association sugiere niveles plasmáticos de litio más bajos en la profilaxis, y señala que sería suficiente alcanzar niveles de 0,4-0,6 mmol/L. Niveles entre 0,8-0,1 mmol/L, sólo serían necesarios para el manejo de síntomas maníacos agudos (3). Severus y cols., han demostrado que los pacientes que poseen TB, con propensión a presentar episodios depresivos, se benefician de niveles plasmáticos en profilaxis entre 0,4-0,8 mmol/L, mientras que aquellos con predisposición a episodios maníacos se benefician más de profilaxis con niveles más altos, entre 0,6-1,0 mmol/L (31). Estas consideraciones parecen sugerir que una aproximación más adecuada respecto a los niveles plasmáticos del litio, podría ser aquella orientada a las necesidades clínicas y al perfil sintomático de los pacientes (32,33). Es probable que este acercamiento, más individualizado y centrado en el perfil clínico sintomático sobre la polaridad de los episodios, se acompañe de una mayor eficacia, así como de una reducción de síntomas adversos y, eventualmente, mejorías en la adherencia.

Recaídas

La falla del tratamiento de mantención en pacientes con TB resulta en recaída o recurrencia de episodios maníacos o depresivos. Una revisión acerca de la profilaxis con litio encontró una relación directa entre los niveles de litio y el riesgo de recurrencia o recaída (29). Se menciona que existe un consenso respecto a que el nivel plasmático mínimo necesario para mantener una profilaxis adecuada sería de 0,4 mmol/L (29) y que si bien niveles más altos protegen contra las recaídas, éstos se asocian con mayores efectos adversos.

El Litiómetro

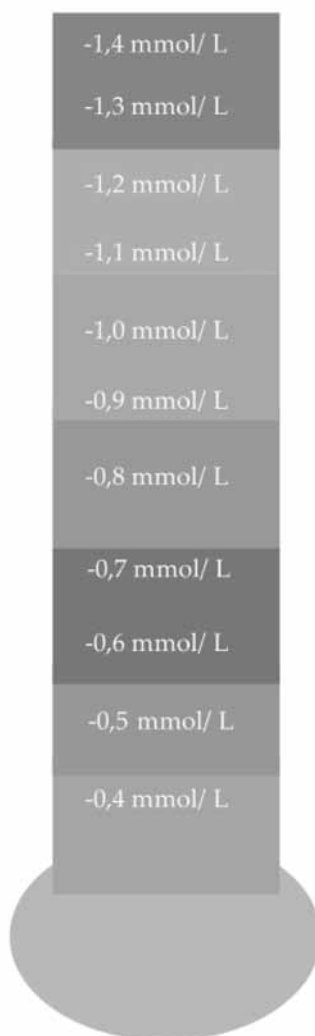
Para responder a las interrogantes respecto al uso del litio en el TAB, así como determinar los niveles plasmáticos óptimos en este grupo de pacientes, el grupo de Malhi y cols., (9) elaboraron una escala análoga a la que denominaron litiómetro. Este instrumento pretende ayudar al clínico a la elección del nivel plasmático más efectivo para cada paciente, en forma particular e individualizada, incluyendo variables tales como el polo predominante de la enfermedad, si se encuentra en fase aguda o mantención, el riesgo de toxicidad y el riesgo de recaídas (Fig. 1)

Si bien este Litiómetro podría parecer complejo al incluir diversas variables y dimensiones, a la hora de iniciar y mante-

ner un tratamiento con litio puede ser de ayuda al clínico, en cuanto a la optimización del tratamiento con litio; otorgando así mayor precisión y especificidad en el tratamiento, permitiendo mayor seguridad conforme a los distintos escenarios que se plantean al enfrentar pacientes con TB.

El litiómetro propuesto por Malhi plantea que en inicios del tratamiento con litio se deben alcanzar niveles plasmáticos entre 0,6-0,8 mmol/L, los que serían aceptables en términos de eficacia y perfil de efectos adversos (27, 28). Si el paciente se encuentra cursando un episodio maniaco o si aparecen síntomas maniformes, se debe elevar la dosis procurando llegar a 1,0 mmol/L (27,31). Sin embargo, es importante que al elevar los niveles plasmáticos se monitoreen en forma seriada los niveles plasmáticos hasta conseguir dos niveles en el rango deseado para la misma dosis (34). Los niveles plasmáticos deben ser medidos al menos cinco días tras el cambio de dosis, y doce horas después de la última toma (7). En aquellos casos donde predominan los síntomas depresivos, el rango ideal corresponde a 0,4-0,8 mmol/L, procurando un monitoreo frecuente ya que existe un aumento significativo del riesgo de recaída y recurrencia si los niveles bajan de 0,4 mmol/L (18). De todas maneras, cabe agregar que niveles plasmáticos por debajo de 0,4 mmol/L, parecerían conferir un efecto neuroprotector y antisuicida (21, 35).

Fig 1. Litiómetro propuesto por Mahli (adaptación).



Conclusiones

En el tratamiento a largo plazo de pacientes con TB, la optimización del tratamiento con litio es crucial, requiriendo de ajustes de dosis en forma individualizada para lograr el nivel plasmático más eficiente para el paciente conforme su edad, género, fase actual de la enfermedad (manía, depresión), estado del tratamiento (inicio, mantención, etc.), y el uso concomitante de otros fármacos. El tratamiento individualizado pretenderá asegurar una profilaxis adecuada donde se disminuyan los riesgos de recaídas y recurrencias, así

como el riesgo de toxicidad. Conocer y monitorizar la aparición de efectos adversos es relevante, ya que la mayoría de éstos pueden ser manejados reajustando las dosis y, en forma sencilla, disminuyendo los riesgos del tratamiento. Es así que es de importancia un conocimiento adecuado de la dosificación y niveles plasmáticos ideales para cada paciente. El Litiómetro propuesto por Mahli plantea que en inicios del tratamiento se deben alcanzar niveles plasmáticos entre 0,6-0,8 mmol/L, los que deberán aumentarse en caso de presentar un cuadro agudo concomitante o sintomatología de tipo maníforme. En aquellos

donde biográficamente hayan predominado los cuadros depresivos, el rango ideal puede disminuirse hasta 0,4-0,8 mmol/L. En caso de presentar sintomatología aguda depresiva, se deberán aumentar las dosis hasta llegar a niveles cercanos a 0,8 mmol/L.

Teniendo en consideración que el litio sigue siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento del TB, tanto en la fase aguda y en especial en la fase de mantención, es de importancia el tener presente estas consideraciones que permitan a los médicos tratantes ajustar las dosis conforme las necesidades individuales de sus pacientes, promoviendo así periodos más largos libres de síntomas, así como menores efectos adversos y eventual mejoría en la adherencia. Nos parece que el Litiómetro propuesto por Mahli corresponde a un acercamiento interesante que facilita la indicación médica acerca las necesidades reales del paciente, dada la evidencia clínica actual, facilitando la adquisición de un tratamiento más individualizado y preciso.

Otro parámetro que nos parece interesante a evaluar en la optimización del tratamiento con litio, es la relación existente entre los niveles plasmáticos y la tasa de recaídas. Cuál es el comportamiento entre ambas variables? Existe efectivamente una correlación lineal, en la cual al aumentar los niveles plasmáticos disminuye el riesgo de recaída? De existir esta correlación, en qué rango de niveles plasmáticos se presenta? Se asocia a alguna polaridad de episodios agudos en particular? Es de nuestro interés, en el futuro, evaluar estas relaciones a modo de ampliar y complementar la información propuesta por Mahli con su Litiómetro.

Referencias

1) Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence base approach. Part II. Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23:331-49.

2) Amdisen A. Lithium neurotoxicity-the reliability of serum lithium measurements. *Hum Psychopharmacol* 1990; 5:281-5.

3) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl. 4): 1-50.

4) Yatham LN, Kennedy SH, Donovan C., Parikh S., MacQueen G., McIntyre R. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl. 3): 5-69.

5) Jensen HV, Plenge P., Mellerup ET, Davidsen K., Toftegaard L., Aggernaes H. et al. Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 69-74.

6) Malhi GS, Taniou M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs* 2011; 25: 289-98.

7) Amdisen A. Serum lithium estimations. *BMJ* 1973; 2: 240.

8) Bowen RC, Grof P., Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 189-92.

9) Mahli GS, Taniou M., Gershon S. The Lithiummeter a measured approach. *Bipolar Disord* 2011; 13: 219-26.

10) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition, TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

11) Malhi GS, Gershon S. Ion men and their mettle. *Aust N Z Psychiatry* 2009; 43: 1091-5.

12) Malhi GS, Adams D., Berk M. Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use. *Aust N Z Psychiatry* 2009; 43: 1093-104.

13) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S., O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International

- Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225–255.
- 14) Gershon S., Chengappa KR, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for a classic disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11 (Suppl. 2): 34–44.
 - 15) Grunze H., Vieta E., Goodwin GM Bowden C., Licht RW, Möller HJ et al.; WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85–116.
 - 16) Geddes JR, Burgess S., Hawton K., Jamison K., Goodwin JM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217–22.
 - 17) BALANCE Investigators and Collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J., Azorin JM, Cipriani A., Ostacher MJ et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385–95.
 - 18) Wilkinson D., Holmes C., Woolford J., Stammers S., North J. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 619–22.
 - 19) Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 1994; 97: 383–9.
 - 20) Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 172–191.
 - 21) Fountoulakis KN, Vieta E., Bouras C. et al. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 269–87.
 - 22) Viguera AC, Tondo L., Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1509–11.
 - 23) Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163–73.
 - 24) Colom F., Vieta E., Martinez-Aran A., Reinares M., Benabarre A., Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 549–55.
 - 25) Rosa AR, Marco M., Fachel JM, Kapczinski F., Stein AT, Barros HM. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 217–24.
 - 26) Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 174–9.
 - 27) National Institute for Clinical Excellence. Bipolar disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. Clinical Guideline 38. London: The British Psychological Society, 2006.
 - 28) Schou M. Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J Psychiatr Res* 1968; 6: 67–95.
 - 29) Severus WE, Kleindienst N., Seemuller F., Frangou S., Moller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder – a review? *Bipolar Disord* 2008; 10: 231–7.
 - 30) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C., Parikh SV, MacQueen G., McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721–39.
 - 31) Severus WE, Kleindienst N., EvoniReino Unido G, Bowden C., Möller HJ, Bohus M. et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord* 2009; 115: 466–70.
 - 32) Kleindienst N., Severus WE, Greil W. Are serum lithium levels related to the polarity of recurrence in bipolar disorders? Evidence from a multicenter trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 125–31.

- 33) Kleindienst N., Severus WE, Moller HJ, Greil W. Is polarity of recurrence related to serum lithium level in patients with bipolar disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 72–4.
- 34) Mammen OK, Wilting I., Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009; 11: 559–95.
- 35) Baldessarini RJ, Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625–39.

Correspondencia a:
Carolina Zárate P.
carozaratep@gmail.com.

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 una 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 claves 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, ór-

ganos, 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 estándar

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 éstos es superior a seis, deben nominarse los primeros seis y añadir la expresión *et al.* en cursiva.

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

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

b. Organización como autor

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

c. Volumen con suplemento

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

d. Numeración de páginas con números romanos

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

II. Libros y monografías

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

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

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

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

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

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

c. Capítulo de libro

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

III. Otras fuentes

a. Material audiovisual

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

b. Material electrónico

Revista *online*

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ESKALIT® SR

CARBONATO DE LITIO 450 mg

Comprimidos recubiertos de liberación sostenida

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación sostenida contiene 450 mg de carbonato de litio.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación sostenida

INDICACIONES:

ESKALIT® SR es un comprimido recubierto de liberación sostenida, diseñado para reducir fluctuaciones en los niveles séricos de litio y la probabilidad de reacciones adversas. Está indicado para el tratamiento de episodios agudos de manía o hipomanía y para la profilaxis del trastorno bipolar recurrente.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Adultos: ESKALIT® SR debe administrarse dos veces por día.

Tratamiento del trastorno bipolar:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con un comprimido o un comprimido y medio dos veces por día. Luego debe ajustarse la dosis para lograr el nivel sérico de litio de 0,8 hasta un máximo de 1,5 mmol/L. La concentración sérica de litio debe medirse luego de cuatro a siete días de tratamiento y luego por lo menos una vez por semana hasta que la dosificación haya permanecido constante durante cuatro semanas. Cuando se hayan controlado los síntomas agudos, deben seguirse las recomendaciones para profilaxis.

Profilaxis: La dosis usual de inicio es de un comprimido dos veces por día. Luego debe ajustarse la dosis hasta mantener un nivel sérico de 0,5 a 1,0 mmol/L. Debe medirse la concentración sérica de litio luego de cuatro a siete días de tratamiento y posteriormente una vez por semana, todas las semanas, hasta que la dosificación se haya mantenido constante durante cuatro semanas. La frecuencia de los controles debe reducirse gradualmente hasta un mínimo de una vez cada dos meses, aunque debe aumentarse luego de cualquier situación en la cual sean posibles cambios en los niveles de litio (**Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Deben tomarse las muestras de sangre para medir la concentración sérica de litio que debe ser tomada inmediatamente antes del momento de tomar una dosis y con no menos de 12 horas pasada la dosis anterior.

Deben evitarse niveles de más de 2 mmol/L.

Discontinuación planeada de litio:

Se recomienda la discontinuación gradual del litio (durante un período de al menos 2 semanas), ya que puede retrasar la recurrencia de los síntomas subyacentes del paciente.

Discontinuación del litio debido a toxicidad:

Ante el primer signo de toxicidad, el tratamiento debe ser inmediatamente discontinuado (**Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Pacientes geriátricos: Usar con precaución. Iniciar con medio comprimido dos veces por día y ajustar los niveles séricos hasta el valor más bajo de los rangos arriba mencionados (**Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El efecto profiláctico completo del litio puede no ser evidente por 6 a 12 meses, y el tratamiento debe continuarse durante cualquier recurrencia de la enfermedad.

Niños: No se recomienda el uso en niños menores de 12 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

ESKALIT® SR está contraindicado en los individuos con hipersensibilidad conocida al litio o cualquier otro componente de la formulación (véase la lista de excipientes).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio, en general, no se debe administrar litio a pacientes con:

1. Enfermedades renales significativas.
2. Enfermedades cardiovasculares.
3. Hipotiroidismo sin tratamiento.
4. Desequilibrio sérico que conduce a deshidratación.
5. Enfermedad de Addison.
6. Consumo alimenticio bajo en sodio.

Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela.

En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio y sodio.

Efecto sobre los riñones

La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrótica, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio.

Después de administrar un tratamiento con litio a largo plazo, se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios son reversibles al momento de interrumpir el tratamiento con litio por lo cual es aconsejable vigilar periódicamente la función renal.

Terapia electroconvulsiva

Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (por ejemplo: delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ECT). Si se indica clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ECT, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente.

Terapia de combinación

Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas.

En ocasiones extremadamente raras, la administración concurente de litio con neurolépticos podría ocasionar un síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno.

En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible.

Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución (véase Interacciones). Se deben vigilar frecuentemente las concentraciones de litio, (intervalos de tiempo menores a los usados normalmente) realizando ajustes adecuados en la dosificación.

Toxicidad

La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maniaco.

La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1,5 mmol/L, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales. El tratamiento debe suspenderse de inmediato ante los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen:

1. Eventos cardiovasculares por ejemplo: prolongación QT/QTc.
2. Efectos gastrointestinales por ejemplo: diarrea, vómito y deshidratación.
3. Efectos neurológicos por ejemplo: ataxia, temblores, hipertonia, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos, hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo.
4. En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio.
5. En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte (véase Sobredosis).

Reabsorción de sodio y de potasio

Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES AMBULATORIOS Y A SUS FAMILIARES o cuidadores:

1. Deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio (véase arriba Toxicidad).
2. Acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales.
3. La medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperar hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida.
4. Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación:
 - a.- vómito
 - b.- diarrea
 - c.- infección intercurrente
 - d.- deshidratación
 - e.- uso concomitante de otros medicamentos (véase Interacciones).

Pacientes de Edad Avanzada

El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y como consecuencia de la eliminación de litio por esta vía (véase Dosis y Administración).

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar.

Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad), independientemente de encontrarse o no en tratamiento con medicamentos antidepressivos.

Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación.

Los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento; presentan un riesgo aumentado de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación o conductas suicidas y pensamientos de autoagresión. Asimismo, se les debe indicar que busquen asesoría médica de manera inmediata en caso de presentar estos síntomas.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten un deterioro clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida; especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente antes de iniciar el tratamiento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los médicos deben estar conscientes de que el litio es capaz de interactuar con diversos fármacos. Por tanto, se debe tener precaución al administrar litio en forma concomitante con cualquier otra medicación. En particular, han surgido comunicaciones de las siguientes interacciones clínicas importantes.

Interacciones que producen un aumento en las concentraciones séricas de litio:

Se ha comunicado que los siguientes fármacos aumentan las concentraciones séricas de litio en estado estacionario, lo cual podría ocasionar toxicidad por litio:

1. Metronidazol.
2. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib).
3. Inhibidores de la ECA (por ejemplo: enalapril, captopril, ramipril).
4. Antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo: losartán, valsartán).
5. Diuréticos (véase también lo siguiente):
 6. Tiazidas, las cuales exhiben un efecto antiurético paradójico que ocasiona una posible retención de líquidos e intoxicación por litio.
 7. Restricción de potasio.
 8. Uso prolongado de diuréticos (loop).

Interacciones que producen una disminución en las concentraciones séricas de litio

Es posible observar una disminución en la concentración sérica de litio al administrar este fármaco de manera concomitante con:

1. Urea.
2. Xantinas.
3. Agentes alcalinizantes, como el bicarbonato de sodio.
4. Diuréticos Osmóticos (véase también arriba).
5. Inhibidores de la anhidrasa carbónica, incluyendo acetazolamida.

Por tanto, las concentraciones séricas de litio deben vigilarse con mayor frecuencia si se inicia una terapia concomitante con cualquiera de los fármacos previamente mencionados.

Interacciones que ocasionan neurotoxicidad

Se ha comunicado que el uso concomitante de litio con los siguientes fármacos puede ocasionar neurotoxicidad (definida por eventos como ataxia, temblor, hipertonia, contracciones musculares involuntarias, hiperreflexia, desórdenes del habla, confusión, somnolencia y nistagmo):

1. Neurolépticos, (véase Advertencias y Precauciones)

2. Carbamazepina
3. Metildopa
4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: la administración concomitante debe realizarse con precaución, ya que esta combinación podría precipitar un síndrome serotoninérgico.
5. Bloqueadores del canal de calcio: estos son capaces de aumentar los efectos neurotóxicos del litio, por lo cual es posible que se requiera que las concentraciones séricas de litio se encuentren en el extremo inferior del intervalo terapéutico.
6. Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina, imipramina, clomipramina)

Interacciones adicionales

El litio podría prolongar los efectos ocasionados por los agentes bloqueadores neuromusculares.

EMBARAZO Y LACTANCIA

El litio atraviesa la barrera placentaria

Fertilidad:

En estudios realizados en animales, se ha informado que el litio interfiere con la fertilidad, la gestación y el desarrollo fetal.

Embarazo:

Los estudios realizados en seres humanos han identificado la existencia de un riesgo en el desarrollo embriofetal en el embarazo humano. Si es posible, se debe evitar la administración de litio durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. El uso del fármaco durante un periodo cercano al término podría ocasionar toxicidad en el recién nacido, la cual suele ser reversible.

Lactancia:

No se dispone de datos adecuados concernientes al uso del fármaco durante la lactancia humana. Tampoco se han realizado estudios adecuados de reproducción en animales, por lo que no es recomendable la administración de litio durante el periodo de lactancia.

Capacidad de desempeñar tareas que requieren discernimiento, habilidades psicomotoras o cognitivas.

Dado que la ingesta de litio es capaz de ocasionar trastornos en el sistema nervioso central (SNC) por ejemplo: somnolencia, mareos o alucinaciones, se debe advertir a los pacientes de los posibles peligros al conducir u operar maquinaria liviana o pesada.

REACCIONES ADVERSAS

Por lo general, la ocurrencia y la severidad de los efectos adversos se relacionan directamente con las concentraciones séricas de litio, así como con la sensibilidad individual de cada paciente al mismo; ocurriendo con mayor frecuencia y mayor severidad a concentraciones más elevadas. El margen existente entre una dosis terapéutica y una dosis tóxica del litio es estrecho.

SIGNOS DE TOXICIDAD OCASIONADA POR LITIO:

(Véase Advertencias y Precauciones).

TERAPIA INICIAL: Durante la terapia inicial, podrían presentarse temblores finos de las manos, poliuria, polidipsia, sed y náuseas. Estos efectos suelen desaparecer al continuar la terapia o reducir la dosificación. Las reacciones que se listan a continuación aparentemente se relacionan con las concentraciones séricas de litio dentro del intervalo terapéutico.

No es posible estimar con precisión las clasificaciones de frecuencia para estas reacciones adversas a partir de los datos disponibles de estudios clínicos.

Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático:

Leucocitosis

Trastornos endocrinos:

Bocio eutiroide, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Hiperglicemia, hipercalcemia, aumento de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos:

Alucinaciones, somnolencia, pérdida de la memoria

Trastornos del sistema nervioso: Temblores, fasciculaciones / tics, movimientos clónicos de las extremidades, ataxia, movimientos coreoatetoides, deterioro de la conducción nerviosa, hiperreactividad en reflejos osteotendinosos, síntomas extrapiramidales, convulsiones, balbuceo, mareos, vértigo, nistagmo, estupor, coma, pseudotumor cerebral, cefalea, disgeusia, miastenia gravis

Trastornos oculares:

Escotoma, visión borrosa

Trastornos cardiacos: Alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias), de la cual la bradicardia ocasionada por disfunción de los ganglios sinusales es la más frecuente. Edema. Cambios en el ECG: aplanamiento e inversión reversibles de las ondas T.

Trastornos vasculares:

Colapso del sistema circulatorio periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómito, diarrea, gastritis, salivación excesiva, boca seca.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Alopecia, acné, folliculitis, prurito, exacerbación de psoriasis, angioedema, exantema y otros signos de hipersensibilidad cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Artralgia, mialgia y debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios: Síntomas de diabetes nefrogénica insípida, incontinencia urinaria, y cambios histológicos renales (incluyendo nefropatía tubulointersticial) después de una terapia a largo plazo, hasta insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductivo y mamas:

Impotencia, disfunción sexual.

Trastornos generales:

Edema.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las concentraciones tóxicas de litio están próximas a las concentraciones terapéuticas.

Cualquier sobredosificación con litio debe manejarse como potencialmente grave. En los pacientes que se encuentran bajo terapia crónica con litio, hasta una sobredosificación modesta podría ocasionar toxicidad grave, pues los tejidos extravasculares ya se encontrarían saturados con litio.

Síntomas y Signos

Véase Advertencias y Precauciones.

Es posible que la iniciación de los síntomas sufra una demora, sin que se alcancen efectos máximos durante las primeras 24 horas, especialmente en pacientes que no estén recibiendo terapia crónica con litio o después de emplear una preparación de liberación sostenida los síntomas son similares a los descritos en la sección Efectos Adversos. En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte.

Tratamiento

No existe antídoto conocido para la intoxicación por litio.

Ante una sospecha de intoxicación se debe iniciar un tratamiento sintomático y de soporte. La corrección del equilibrio hidroelectrolítico y la reposición de líquidos son críticas. Se ha comunicado que la práctica de una irrigación intestinal completa es útil en pacientes que ingieren grandes cantidades de preparación de liberación sostenida.

La hemodilísis representa un tratamiento eficaz del envenenamiento severo por ingestión de litio, por lo que debe considerarse en todos los pacientes que exhiban características neurológicas manifiestas. Al suspender la diálisis, se pueden esperar aumentos sustanciales de rebote en las concentraciones séricas de litio, por lo cual podrían requerirse tratamientos prolongados o repetidos. Se debe considerar la práctica de hemodilísis en aquellos pacientes que exhiban síntomas severos, sin tomar en cuenta la concentración sérica de litio.

Se deben vigilar las concentraciones séricas de litio. Por lo general, cualquier mejoría clínica toma más tiempo que la reducción de las concentraciones séricas de litio.

El carbón activado no adsorbe el litio.

El tratamiento ulterior debe ser como se indique clínicamente, o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Se conoce que el litio ocasiona efectos significativos en diversos sistemas neuroquímicos incluyendo:

- a) Canales iónicos
- b) Neurotransmisores, destacando serotonina, dopamina y norepinefrina (NE).
- c) Sistemas de segundos mensajeros, como fosfatidilinositol y AMP cíclico (cAMP, monofosfato de adenosina cíclico).

Neurotransmisores

– Beta - Adrenérgicos:

El litio aumenta la proporción de receptores beta de baja afinidad, reduciendo la función de los receptores beta.

– Alfa-2 - Adrenérgicos:

El litio induce la subsensibilidad de los receptores alfa-2, aumentando la liberación de norepinefrina.

– Serotoninérgicos:

El litio regula descendientemente ("down regulation") algunos subtipos de receptores serotoninérgicos y aumenta el ciclo metabólico de la serotonina. Esto reduce la autorregulación negativa, aumentando la liberación de serotonina.

– Dopaminérgicos:

El litio bloquea la regulación ascendente ("up regulation") de los receptores cuando se administra concomitantemente con neurolépticos, asimismo, aumenta las concentraciones y el ciclo metabólico de la dopamina. Esto evita la liberación de norepinefrina, previniendo la regulación ascendente del receptor D2 de dopamina, aumentando los efectos de los agonistas indirectos.

Mensajeros secundarios

– Fosfatidil inositol:

El litio bloquea la actividad del 1-fosfato inositol polifosfato y de la fosfatasa monofosfato de inositol. Esto conduce a una disminución en las concentraciones de inositol y modula la función del ciclo de los fosfoinosítidos.

– Adenil ciclasa:

El litio inhibe directamente la adenil ciclasa al competir con el magnesio por su sitio de acción. El litio también inhibe las proteínas G. Esto conduce a una reducción o a un aumento en la función de la adenil ciclasa, dependiendo de la proporción de proteínas G regionales.

Propiedades Farmacocinéticas

El litio exhibe las siguientes propiedades farmacocinéticas:

Absorción

- Absorción casi completa desde las vías gastrointestinales
- Concentraciones séricas máximas que ocurren 0,5 - 3 horas después de la ingestión (preparaciones estándar) 0,4 – 4,5 horas después de la misma (preparaciones de liberación sostenida).

Distribución

- No se fija a proteínas plasmáticas.
- No exhibe una distribución uniforme en el agua corporal.
- No atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica.
- Atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Metabolismo

- No se cataboliza en el organismo.

Eliminación

- Exhibe una vida media de aproximadamente 24 horas, alcanzando una concentración en estado estacionario después de cinco a siete días de ingestión regular.
- Se elimina en forma inalterada a través de los riñones.

PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

Lista de excipientes

- Povidona
- Almidón de maíz
- Lactosa monohidrato
- Gelatina
- Carmelosa
- Talco
- Estearato de magnesio
- Araquinato de calcio (Behenato)
- Talco micronizado
- Dióxido de titanio
- Macrogol 6000
- Copolímero de metacrilato básico butilado (Eudragit E100)

Incompatibilidades

Ninguna reportada.

Precauciones especiales para su almacenamiento:

Consérvese en lugar seco a no más de 30°C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 50 comprimidos de liberación controlada.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

Instrucciones de Uso:

Los comprimidos pueden separarse a la mitad aunque no deben masticarse ni romperse.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado y Distribuido por: **GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda.,**
Lo Boza 107 (Ex 8395), Módulo A6, Santiago Chile

GDS17

Fecha de última revisión: 24/06/2010.

GlaxoSmithKline

Cuando el objetivo del Tratamiento Bipolar es la **Recuperación Funcional**

Eskalit[®] SR
Carbonato de Litio 450 mg
Comprimidos de Liberación Sostenida

Pre Tratamiento

Eskalit es Tratamiento de Primera Línea en Manía aguda y Terapia de Mantenimiento en pacientes bipolares I y II¹

Envases conteniendo
50 comprimidos
Litio de Liberación Sostenida

Aprobado desde los 12 años de edad



 **GlaxoSmithKline**

1. Yatham, L. N., S. H. Kennedy, et al. (2008). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2008." *Bipolar Disord* 11(3): 225-255.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico GlaxoSmithKline Ltda. Avda. Andrés Bello 2607, Piso 18 Las Condes. Teléfono (56-2) 382 9110 Fax (56-2) 382 9163. Si usted desea notificar un evento adverso ocurrido con un producto de GlaxoSmithKline, puede hacerlo llamando al (2) 382 80 00, Opción 4.

¡Gracias Doctor,
he vuelto a sentirme bien!



Alta remisión por su acción
en un amplio espectro de síntomas ¹⁻³

Rápido inicio de acción antidepresiva *

Seguro y bien tolerado *

Una toma al día *

NUEVA
PRESENTACION



Presentaciones
60 mg por 14/28 cápsulas.
30 mg por 7 cápsulas.

AHORA
30 mg por
28 cápsulas



Cymbalta[®]
duloxetina

Referencias: 1. Nemereff Ch et al. Psychopharmac. Bulletin 2002; 36(4): 106-112. 2. Dunner DL et al. Depression & Anxiety 2003; 18:50-61. 3. Fava M et al. J Clin Psychiatry 2004; 65:321-30. 4. Nierenberg AA et al. Current Med Res & Opin 2003; 23: 401-414. 5. Cymbalta. Información para prescribir.

INFORMACIÓN RESUMIDA PARA PRESCRIBIR: **Composición:** Cápsulas con recubrimiento entérico que contienen clorhidrato de Duloxetina base 30 mg y 60 mg. **Clasificación terapéutica:** Cymbalta[®] es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS/NISRS) de administración oral. **Indicaciones:** Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), Trastorno Neurogénico Periférico de origen (DNDP) y Fibromialgia (FM). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la duloxetina o a cualquier uno de los componentes. Uso concomitante con inhibidores de la Monooxigenasa (MOA), Glucocorticoides (GAC), Glucocorticoides de Acción Rápida (GAR), Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática, Insuficiencia Renal severa (Cloruro de Creatinina < 33 mL/min) y en menores de 18 años de edad. No debe usarse con fármacos inhibidores de la CYP2A2. **Embarazo y lactancia:** No se recomienda el uso de Cymbalta durante el embarazo y la lactancia. **Advertencias y precauciones:** Agravamiento clínico y riesgo de suicidio: Análisis conjuntos de ensayos a corto plazo controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes de 18 a 24 años de edad con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Se ha reportado síndrome de serotonina con potencial peligro de muerte con los ISRS y ISRS (p.ej. paroxetina, fluoxetina), incluyendo el tratamiento con Cymbalta, cuando se administran concomitantemente con drogas serotoninérgicas (p.ej. dextropropriofenol) y con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los MAO-A). **Hepatoxicidad:** ha habido informes de insuficiencia hepática, a veces fatal en pacientes tratados con Cymbalta. **Activación de manifiestamente en el 1% de pacientes en estudios:** Alucinaciones, hipertensión arterial y síncope con dosis terapéuticas de duloxetina. Duloxetina se puede asociar a hipertensión arterial y síncope aún con dosis terapéuticas. **Interacción:** puede aumentar el riesgo de sangrado. Para evitarlo, se recomienda precaución con aspirina, AINEs y otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado. **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios más comunes en el estudio de duloxetina, el uso concomitante con inhibidores selectivos de la serotonina, puede dar como resultado concentraciones más altas de Duloxetina. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Cymbalta fueron náusea, vómitos, sequedad de la boca, somnolencia, fatiga, mareos y estreñimiento. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento. **Dosificación y administración:** TDM: Cymbalta deberá ser administrada en una dosis total de 60 mg una vez por día. TAG, DNDP y FM: La dosis recomendada es 60 mg una vez por día pero en algunos pacientes se puede comenzar con 30 mg una vez al día por una semana antes de subir a 60 mg/día.

Información aprobada para prescribir distribuida a través de nuestros representantes de ventas.

Lilly