

ISSN: 0718-2015

VOL. 10 - N°1



TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Unidad de Trastornos Bipolares

Universidad de Chile,

Hospital Clínico

SOCHITAB

2014

ISSN: 0718-2015

UTB

TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Unidad de Trastornos Bipolares

Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico

Facultad de Medicina de la Universidad de Chile

Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares

Capítulo Chileno de la ISBD

2014

**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, informes breves, cartas al editor y 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 Strojilevich (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

Disfunción neurocognitiva en el trastorno bipolar. Repercusiones funcionales y ocupacionales

Neurocognitive impairment in bipolar disorder. Functional and occupational repercussion.
Juan Meneses M.6

Neurocognición en trastorno bipolar

Neurocognition in bipolar disorder
Patricia Flores M, Pia Cumsille R, Felipe Silva C, Mario Hitschfeld A,
Oslando Padilla P, Andrea Girardi K, Raúl Sánchez A. 16

Tratamiento de mantenimiento de los trastornos bipolares: análisis de la guía clínica trastorno bipolar en personas de 15 años y más del Ministerio de Salud

Maintenance treatment of bipolar disorders: analysis of clinical guidelines for bipolar disorder in people age 15 and older from the ministry of health
Miguel Luis Prieto C. 23

Consideraciones sobre espectro bipolar

Considerations on bipolar spectrum
Pedro Retamal C.32

Antiinflamatorios no esteroidales, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, e interacción con litio

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective cyclooxygenase-2 inhibitors and lithium interactions
Daniel Testa B., Luis Risco N., Eduardo Olivera O.45

ESTUDIOS CLÍNICOS/CLINICAL STUDIES

Análisis de caso clínico presentado por Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile y comentado por especialistas

Analysis of clinical case presented by bipolar disorders unit, psychiatric university clinic of the university of chile and discussed by experts
Jorge Téllez-Vargas, Juana Villarroel G., Daniela Waissblutt P.50

EDITORIAL

Nuestra opción por la educación de posgrado es la vocación de la Universidad de Chile, por lo que esperamos este diplomado permitirá un crítico, teórico, práctico y deseablemente continuo aprendizaje. De este modo, se podrá certificar la calidad de los especialistas junto a promover el desarrollo de futuros investigadores con una formación académica rigurosa, favoreciendo el perfeccionamiento académico en el ámbito de los trastornos del ánimo.

Este diploma incorporará tanto aspectos teóricos como también promoverá las habilidades y destrezas clínicas mediante el estudio de pacientes afectados por estas patologías. El diplomado está conformado por clases teóricas expositivas, seminarios, entrevistas de casos clínicos y talleres, los que en conjunto aportarán una perspectiva integrada, crítica y pluralista acerca de los trastornos del ánimo.

Sus objetivos serán:

- Entregar las bases teóricas del estado actual de los conocimientos acerca de los trastornos del ánimo.
- Entregar las herramientas clínicas para reconocer las diversas formas de presentación de estas patologías para un adecuado diagnóstico y tratamiento.
- Integrar los conocimientos aportados por disciplinas afines al quehacer del psiquiatra y su campo de acción.
- Entregar los conocimientos acerca de los componentes biológicos, psicológicos y sociales de los trastornos del ánimo de modo que se logre una integración entre éstos para la implementación de las políticas de salud mental.
- Formar especialistas en un nivel académico superior para promover la investigación y profundización en estas materias. Aspiramos que los diplomados sean verdaderas interfases, liderando los equipos de salud mental dedicados a trastornos del ánimo en que participen.

Esperamos que, tal como ha ocurrido con los diplomados en versiones anteriores, los futuros especialistas mantengan el vínculo que tienen con la UTB de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. El presente número de la revista contiene una serie de trabajos cuyo tema principal será el de los aspectos cognitivos en los trastornos del ánimo. Desde Kraepelin se tiene la convicción que la Psicosis Maníaco Depresiva no es una enfermedad inocua, sino que por el contrario puede tener una evolución deletérea. Kraepelin distinguió dos grandes grupos, la Esquizofrenia o Demencia Precoz y la Psicosis Maníaco Depresiva, señalando que la primera poseía un curso más grave con mayor compromiso de las habilidades personales y sociales. El otro grupo, la Psicosis Maníaco Depresiva tenía un mejor pronóstico. Sin embargo, esto no significaba que la restitución social e individual del sujeto fuera completa, pues afectaba su calidad de vida. Esta observación ha sido profundizada en las décadas siguientes estudiándose cada vez con mayor precisión los aspectos cognitivos y funcionales, los que ha sido demostrado a lo largo del tiempo. El interés en estas materias ha sido cada vez más relevante, por lo que en el actual número hemos incorporado dos trabajos al respecto.

El primero está dedicado a la neurocognición en el trastorno bipolar y el segundo desde la perspectiva de las repercusiones funcionales y ocupacionales. Se complementan estos con el análisis de las guías clínicas del trastorno bipolar recientemente publicadas por el Ministerio de salud en personas de 15 años o más, plan actualmente implementado a través del sistema GES-AUGE actualmente en curso en nuestro país.

Un tema de interés que ha sido planteado en la última edición del Manual Clasificador de los Trastornos Mentales versión DSM-5 es el abordar la temática de los trastornos del ánimo a través del concepto de espectro. Este acercamiento también fue incorporado en la Esquizofrenia por medio del espectro esquizofrénico y desórdenes psicóticos asociados. Se observa una mirada de forma cuantitativa estableciendo posibles vínculos entre los trastornos del ánimo y la esquizofrenia. De este modo, es de importancia el tema del espectro bipolar.

Se incluye una revisión del uso de litio en forma conjunta con antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2. Este tema es de interés pues existen interacciones que pueden pasar desapercibidas para el clínico, tal como ocurre con otros fármacos que influyen sobre el funcionamiento renal, tiroideo o hepático.

Finalmente se presenta un caso clínico considerado por tres comentaristas que enfatizan la importancia de la catatonía como diagnóstico diferencial y su relevancia en cuadros funcionales u endógenos y también orgánicos. Dos interesantes casos son presentados y analizados.

Esperamos que los temas planteados sean de vuestro interés.

Los editores

DISFUNCIÓN NEUROCOGNITIVA EN EL TRASTORNO BIPOLAR. REPERCUSIONES FUNCIONALES Y OCUPACIONALES

NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENT IN BIPOLAR DISORDER. FUNCTIONAL AND OCCUPATIONAL REPERCUSSION.

Juan Meneses M.¹

RESUMEN

Desde que se ha descrito la presencia de alteraciones neurocognitivas en períodos de eutimia en personas con Trastorno Bipolar (TB), y no solamente durante las fases maníacas, hipomaníacas y depresivas, estas disfunciones se han considerado un aspecto central de la enfermedad. Esto debido al impacto negativo que produce la disfunción neurocognitiva (DNC) en la recuperación funcional, ocupacional y laboral de las personas afectadas. Es interesante el hecho de que estas alteraciones cognitivas también se presenten en familiares de primer grado de pacientes bipolares no afectados por la enfermedad, lo que posibilita la idea de considerarlas como un posible marcador de rasgo o factor de vulnerabilidad. En vista a los importantes hallazgos encontrados en los distintos estudios clínicos revisados, se hace necesaria la tarea de seguir investigando acerca de esta importante disfunción del TB.

Palabras clave: trastorno bipolar, disfunción neurocognitiva, disfunción cognitiva, recuperación funcional.

ABSTRACT

Cognitive dysfunction has been described in euthymic bipolar patients, and not only during manic, hypomanic and depressive episodes. These disturbances have been considered a relevant aspect of bipolar disorder, because of the negative impact of neurocognitive impairment on functional and occupational recovery of bipolar patients. Cognitive impairments are also present among unaffected first-degree relatives of bipolar sufferers, postulating by this way a possible biomarker or risk factor for bipolar disorder. More research is necessary considering the important findings of the revised data.

Key words: Bipolar disorder, neurocognitive impairment, cognitive impairment, functional recovery.

Recibido: 11 de noviembre 2013

Aceptado: 30 de marzo 2014

¹ Residente de Psiquiatría Adultos, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción

La disfunción neurocognitiva (DNC) ha sido descrita durante fases maníacas y depresivas del Trastorno Bipolar (TB) (1), sin embargo, desde que se ha hallado presente también en periodos de eutimia (entre un 40 y un 60 %), se ha considerado como un déficit central o nuclear en pacientes bipolares (2-4).

La importancia de estos datos, es que se ha visto que no sólo los factores clínicos, sino que también las alteraciones a nivel neurocognitivo pueden impactar en el rendimiento funcional de pacientes con TB (2).

La disfunción neurocognitiva puede afectar las actividades de la vida diaria, las destrezas del paciente en tareas ocupacionales e implicar una mayor demora en el retorno laboral (2).

Debido a que en el pasado el deterioro cognitivo se atribuía sólo a la esquizofrenia, la mayor parte de los estudios sobre alteraciones neurocognitivas se ha realizado en estos pacientes y, sólo en el último tiempo, se ha incluido a pacientes con TB (1).

La presencia de déficit neuropsicológicos crónicos puede ser usada como un predictor pronóstico que se asocia a múltiples aspectos de la enfermedad y de la vida del paciente, especialmente al deterioro en actividades cotidianas (1).

Así, desde el punto de vista clínico, la evaluación de las habilidades cognitivas de los pacientes con TB se torna un aspecto esencial, puesto que la relación entre síntomas clínicos y funcionamiento psicosocial no parece ser tan sólida como durante tanto tiempo se pensó (1).

Por lo tanto se requiere de mayor investigación para aclarar la relación existente entre el perfil neurocognitivo y el rendimiento funcional en pacientes bipolares (2, 5).

A continuación, se muestran revisiones bibliográficas y estudios clínicos que describen distintos aspectos relacionados

con las alteraciones neurocognitivas y la capacidad funcional en personas que padecen un TB. Se hace una división en dos partes. La primera en que se revisa solamente la asociación entre DNC y TB sin considerar sus implicaciones funcionales, y una segunda parte en la que se aborda la alteración de la capacidad funcional en sus distintas formas, incluyendo la reincorporación laboral y ocupacional, en relación con la DNC.

I. DISFUNCIÓN NEUROCOGNITIVA Y TRASTORNO BIPOLAR

DNC: POSIBLE RASGO DE VULNERABILIDAD Y FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS

En una revisión sistemática (6) se buscaron estudios que investigaron una relación entre la DNC y sus implicaciones clínicas por una parte, así como la evaluación de la función neurocognitiva en parientes de primer grado de pacientes bipolares no afectados por la enfermedad.

Se encontró que la presencia de factores relacionados con una mayor severidad en el curso de la enfermedad bipolar, tales como número de episodios de manía (6-12), hospitalizaciones (6, 8, 12) y duración de la enfermedad (6, 9-12), estaban asociados a una mayor DNC. De éstos, el hallazgo más consistente fue la relación negativa entre el número de episodios de manía y el rendimiento en la memoria verbal declarativa (6, 7, 10-12), es decir, a mayor número de episodios, peor rendimiento en esta dimensión neurocognitiva.

También existió una asociación entre número de episodios depresivos y alteraciones neurocognitivas (6, 8, 9, 11). Sin embargo, esta relación fue menos consistente en comparación a los episodios de manía.

Por otro lado, en familiares de primer grado de pacientes bipolares no afectados por la enfermedad, se reportaron alteraciones en la memoria verbal declarativa

y también en algunas áreas de la función ejecutiva (6).

Por lo tanto, una de las conclusiones más importantes de esta revisión en base a los hallazgos expuestos, es que la DNC podría ser un rasgo de vulnerabilidad para el TB que estaría presente incluso antes del inicio de este último y que empeora a medida que la enfermedad progresa.

Sin embargo, una limitante importante es que prácticamente todos los estudios revisados incluían sólo pacientes con TB I, por lo que se debe ser cauto a la hora de realizar conclusiones.

¿QUÉ OCURRE CON EL RESTO DE LOS SUBTIPOS DE TB?

A pesar del número creciente de evidencia en la última década, aún no se ha propuesto un perfil neurocognitivo específico para cada subtipo de TB.

La mayoría de los estudios han reclutado muestras heterogéneas, incluyendo bipolares I y II, o solamente se han enfocado en pacientes con TB I.

En este sentido, se realizó una revisión (2), en la que se planteó como objetivo, entregar una mirada general acerca de las alteraciones neurocognitivas en el espectro bipolar (en donde incluyen al TB I y II, TB no especificado y ciclotimia) y particularmente las ocurridas en el TB II, en donde los hallazgos han sido poco claros.

Una de las primeras observaciones, es que no existen estudios que evalúen el estado neurocognitivo en ciclotimia o en TB no especificado (TB-NE) (2).

Al comparar la DNC entre los restantes subtipos (TB I y II), la escasez de estudios, especialmente en pacientes bipolares II, hace difícil una interpretación de los resultados libre de ambigüedades (2).

Alteraciones en la memoria verbal (2, 13), funciones ejecutivas (2, 13), y atención (2), son los dominios cognitivos más frecuentemente reportados en pacientes con TB I eutímicos.

En la mayoría de los estudios revisados, se detectaron alteraciones cognitivas en bipolares tipo II, principalmente en las áreas de atención/velocidad psicomotora (2, 14), memoria de trabajo y control inhibitorio (2, 14), y en menor medida en la memoria verbal (2).

Los estudios realizados con pacientes bipolares II, pueden clasificarse en cuatro grupos:

El primero, en el que no hay diferencias esenciales en la DNC entre subtipos I y II, sugiriendo un patrón similar de alteraciones neurocognitivas (2).

El segundo, en el que los bipolares tipo II, tendrían un rendimiento neurocognitivo intermedio entre bipolares I y controles sanos, específicamente en memoria verbal (2) y funciones ejecutivas (2).

El tercer grupo, que incluye estudios en los que se reporta que en el TB II hay mayor DNC que en el TB I (2, 14), sugiriendo de esta forma, que los episodios depresivos recurrentes pueden tener un efecto deteriorante y duradero sobre la cognición (2).

Finalmente un cuarto grupo, en el que no se detectaron disfunciones cognitivas en bipolares II (2).

Mientras en el TB I, uno de los factores cruciales asociados a la DNC es el antecedente de psicosis, en el TB II, un factor importante podría ser la presencia de síntomas depresivos subsindromáticos (2), por lo tanto, esta es una variable que hay que despejar o controlar a la hora de estudiar la presencia de DNC como variable independiente en pacientes bipolares tipo II.

Aparentemente habría leves diferencias entre los subtipos I y II, en cuanto a alteraciones cognitivas. Los mecanismos subyacentes que podrían explicar estas diferencias pueden deberse, en parte, a aspectos genéticos y esto último a su vez podría implicar diferencias neurobiológicas (2).

Podríamos decir que los resultados ambiguos encontrados, especialmente en los estudios realizados en TB II, reflejan diferencias metodológicas importantes. Algu-

nos estudios incluyeron muestras pequeñas o usaron grupos comparativos distintos en distintas fases anímicas, haciéndose difícil realizar conclusiones clarificadoras. La heterogeneidad de las muestras no es un hecho menor, es así como la duración de la enfermedad, número de episodios, antecedentes de ciclaje rápido, severidad de los episodios, pueden influir tanto en el rendimiento cognitivo (2, 15, 16), como en los resultados en la funcionalidad (2, 17). En este sentido, quizás los factores más críticos que se asocian a alteraciones cognitivas a través de los distintos subtipos son, antecedentes de psicosis, prevalencia de síntomas depresivos sub sindrómicos, y la influencia de los psicofármacos (2, 18).

Es importante estandarizar las metodologías de estudios destinadas a evaluar o medir el rendimiento neuropsicológico. Por lo tanto es necesario, llegar a un consenso en la forma de evaluar neurocognición en pacientes bipolares en orden de facilitar comparaciones entre los distintos estudios.

Otras consideraciones metodológicas podrían ser, una definición clara de criterios de eutimia, ya que es sabido que los síntomas a nivel sub sindrómico pueden influir en el rendimiento neurocognitivo (2, 19).

El rol de los medicamentos también es importante, considerando que el tratamiento es diferente en bipolares I y II, lo cual podría ejercer efectos distintos en la neurocognición.

Finalmente, sería útil, realizar estudios específicos para cada uno de los subtipos de TB, porque no se puede asumir que el curso y la evolución sean iguales para cada uno de ellos (2).

Por lo tanto los datos disponibles hasta el momento, permiten concluir con cautela, que la DNC en el espectro bipolar no parece ser selectiva y tampoco específica.

En conclusión, la necesidad de más evidencia acerca de la parte "más leve" del espectro bipolar es requerida con premura. Sin embargo, los hallazgos encontrados hasta el momento, haciendo la compara-

ción entre TB I y TB II, sugieren que el TB II no está exento de DNC, y el impacto funcional que éste provoca en los pacientes, es tan importante como aquellos vistos en pacientes TB I (2).

II. DISFUNCIÓN NEUROCOGNITIVA Y REPERCUSIÓN FUNCIONAL EN EL TB

FACTORES RELACIONADOS CON LA RECUPERACIÓN FUNCIONAL EN PACIENTES BIPOLARES

La recuperación funcional, entendida como el retorno al estado ocupacional premórbido, es por lejos menos frecuente que la recuperación sintomática (Figura 1) (20, 21).

En un estudio reciente (20), se investigaron predictores de recuperación funcional en pacientes bipolares, considerando factores demográficos, clínicos y neurocognitivos.

Se incluyeron 65 pacientes bipolares I o II, en eutimia o con síntomas depresivos residuales (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS ≤ 14 y Mania Rating Scale- MRS ≤ 11) (20, 22).

El estado de recuperación funcional se evaluó por medio de escalas de medición ocupacionales estandarizadas (20, 21).

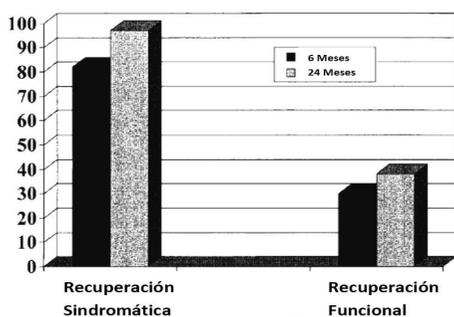
Como resultado se demostró que los siguientes factores: mayor nivel educacional, menor duración de la enfermedad y estar casado, tuvieron una asociación significativa con un estado de recuperación funcional (Tabla 1) (20).

Esta asociación significativa se logró con cada uno de estos factores en forma independiente, y controlando las variables de síntomas depresivos residuales, subtipo de TB (I versus II), y comorbilidad psiquiátrica (20).

Los pacientes bipolares que no lograron la recuperación funcional, tuvieron peor rendimiento en la fluencia verbal (la cual constituye una medición de la función ejecutiva), que los pacientes recuperados funcionalmente, pero esta diferencia no

fue significativa cuando se ajustó para síntomas anímicos residuales y nivel educacional. (20).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con primer episodio afectivo psicótico que lograron recuperación sintomática y funcional a los 6 y 24 meses posteriores a su primera hospitalización.



Modificado de: Zárata CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S

Tabla 1. Factores asociados con recuperación funcional según modelo de regresión logística multivariada.

Factores con asociación significativa	Factores con asociación no significativa
- Mayor nivel educacional	- Puntaje en escala MADRS
- Estar casado	- Sub tipo de TB (I versus II)
- Menor duración de la enfermedad	- Comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico

MADRS = Montgomery - Asberg Depression Rating Scale; TB = Trastorno Bipolar.

Modificado de: Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD (20).

IMPLICACIONES FUNCIONALES DE LA DNC EN PACIENTES CON TB

Como ya se ha mencionado en la introducción, evidencia creciente sugiere que las personas con TB experimentan DNC importante, no solo durante un episodio anímico agudo (23-25), sino que también durante periodos de eutimia (23, 26).

La persistencia de DNC durante periodos de eutimia sugiere que estos déficit son un componente duradero de la neuropsicopatología del TB y no meras manifestaciones de un episodio agudo de enfermedad (23).

Se ha visto que la DNC limita sustancialmente la creatividad, rendimiento laboral, calidad de vida, autoestima, y el funcionamiento psicosocial en otros cuadros psiquiátricos severos, en especial en la esquizofrenia. En el TB, ha habido un re-

conocimiento creciente de mayor disfuncionalidad, particularmente en relación a la autonomía en la vida diaria, relaciones interpersonales, y éxito ocupacional o vocacional (23, 26).

En una revisión del año 2007 (23, 26), se observó que entre un 19 y un 23% de pacientes con trastorno bipolar I (TB I) estaban casados (versus un 60% de los adultos en la población general); entre un 19 y un 58% no estaban viviendo en forma independiente; entre un 57 y un 65% estaban cesantes (versus un 6% en la población general), y cerca de un 80% fueron considerados con al menos una alteración parcial en su funcionalidad ocupacional o vocacional (23, 26).

En un estudio de primer episodio de Manía de Mc Lean-Harvard que incluyó

a pacientes con diagnósticos de manía o episodio mixto según DSM-IV, a los cuales evaluaron dentro de un periodo de dos años luego de su primera hospitalización, se observó que solo un 43% de pacientes TB I alcanzaron la recuperación funcional, a pesar de que un 98% ya no cumplía criterios sindromáticos según DSM, y un 72% había alcanzado recuperación sintomática basándose en escalas estandarizadas de manía y depresión (23).

Estos resultados son consistentes con observaciones que asocian al TB con disfuncionalidad, incluso tempranamente en el curso evolutivo de la enfermedad, y sugiere que los tratamientos actuales son de valor limitado en facilitar la recuperación funcional (23).

En una revisión del año 2009 (23) se analizaron 12 estudios que incluían simultáneamente evaluaciones cognitivas y de

funcionalidad en pacientes adultos con TB tanto eutímicos (23, 25) como no eutímicos (23, 25, 27-29) en comparación con controles sanos. Uno de estos 12 estudios (25), realizó un seguimiento longitudinal a través de episodios de depresión, hipomanía y eutimia, proporcionando de esta manera, evidencia tanto en periodos de enfermedad como de eutimia.

Los 5 estudios realizados en pacientes no eutímicos, incluyeron pacientes recientemente hospitalizados (23, 27, 28), o cursando episodios depresivos, de manía, o hipomanía (27), o en fases anímicas no especificadas (23, 29).

Se encontró que en 6 de los 8 estudios realizados en pacientes eutímicos y en la totalidad de los 5 estudios realizados en pacientes no eutímicos, había una asociación significativa entre DNC y funcionamiento psicosocial, incluso después de

ajustar para variables como síntomas anímicos residuales, clínicas y demográficas relevantes (Tablas 2 A y B) (23).

El estado cognitivo de los pacientes fue evaluado consistentemente con pruebas neuropsicológicas estandarizadas basadas en rendimiento, sin embargo la capacidad funcional usualmente fue evaluada basándose en apreciaciones subjetivas de los pacientes (23).

De esta revisión se concluye que los estudios analizados tienen la limitante de haber utilizado evaluaciones subjetivas de la capacidad funcional de los pacientes en lugar de mediciones objetivas. Sin embargo apoyan la hipótesis de la existencia de una asociación entre la presencia de alteraciones neurocognitivas de larga duración, incluso en pacientes eutímicos, y una pobre funcionalidad (23).

Tabla 2A. Rendimiento cognitivo versus funcionalidad en pacientes bipolares eutímicos.

Estudios que incluyeron pacientes bipolares eutímicos	Variables neurocognitivas asociadas con funcionalidad
Atre-Vaidya y cols. 1998	Memoria verbal
Martinez-Arán y cols. 2002	Débilmente con Fluencia verbal
Martinez-Arán y cols. 2004	Aprendizaje verbal y memoria
Dittmann y cols. 2007	Memoria de trabajo
Malhi y cols. 2007	Ninguna
Martinez-Arán y cols. 2007	Memoria verbal y Función ejecutiva
Gildengers y cols. 2007	Velocidad de procesamiento de la información y Función ejecutiva
Altshuler y cols. 2008	Memoria verbal y Función ejecutiva

En los estudios segundo y quinto de la tabla: Variables que no tuvieron asociación significativa.

Modificado de: Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ (23).

Tabla 2B. Rendimiento cognitivo versus funcionalidad en pacientes bipolares no eutímicos.

Estudios que incluyeron pacientes bipolares no eutímicos o en estados anímicos no especificados	Variables neurocognitivas asociadas con funcionalidad
Dickerson y cols. 2004	Memoria inmediata
Martinez-Arán y cols. 2004	Aprendizaje verbal y Memoria
Jaeger y cols. 2007	Atención y Fluencia ideativa
Altshuler y cols. 2007	Función ejecutiva
Malhi y cols. 2007	En depresivos: Atención, "mental tracking", Tiempo de reacción En hipomaniacos: Memoria de trabajo, Aprendizaje verbal

Modificado de: Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ (23).

DNC Y RECUPERACIÓN OCUPACIONAL/ LABORAL EN PACIENTES BIPOLARES CLÍNICAMENTE ESTABLES

Un intento de encontrar una relación entre neurocognición y recuperación ocupacional es el que refleja un estudio (30), en el cual se incluyó a 79 pacientes adultos bipolares tipo I, previamente activos laboralmente (dentro del año previo al episodio maníaco reciente), que alcanzaron la recuperación sintomática (definida como el no cumplimiento de criterios diagnósticos del SCID para manía, hipomanía o episodio depresivo mayor, y adicionalmente tener un YMRS con puntaje < 7 por un tiempo de al menos seis semanas de duración) dentro de un periodo de seis meses luego de un episodio maníaco, a los cuales se les realizó una evaluación inicial o basal neurocognitiva y de funcionalidad ocupacional.

Posteriormente, los participantes del estudio, recibieron evaluación de su funcionalidad ocupacional en forma mensual y control de su rendimiento neurocognitivo cada 3 meses.

La evaluación neurocognitiva se limitó a cinco dimensiones: memoria episódica, memoria de trabajo/atención, función ejecutiva, visual scanning, y velocidad de procesamiento.

Al momento de la primera evaluación (basal), es decir, una vez lograda la recuperación sintomática, un total de 45 pacientes había alcanzado la recuperación funcional. En ellos se encontró que 4 de 5 dimensiones neurocognitivas fueron altamente predictivas para lograr dicha recuperación, y el quinto factor, la función ejecutiva, mostró una tendencia en esa misma dirección (Tabla 3) (30).

A aquellos que no se habían recuperado funcionalmente al momento de la evaluación basal (34 pacientes), se les realizaron análisis longitudinales de seguimiento, los cuales evidenciaron que los cambios ocurridos en la mayoría de las dimensiones neurocognitivas entre la evaluación basal y la de los tres meses posteriores, constituyeron predictores altamente significativos para una recuperación funcional al cabo de 3 meses (Tabla 3) (30).

Estos hallazgos son indicativos de que tanto una mejor funcionalidad en múltiples dimensiones neurocognitivas, así como cambios favorables a lo largo del tiempo en el rendimiento de éstas, constituyen fuertes predictores de una recuperación ocupacional posterior.

Por lo tanto, los tratamientos que apuntan a mejorar el rendimiento cognitivo, podrían tener el potencial de lograr una recuperación funcional duradera en el TB.

Tabla 3. Dimensiones neurocognitivas predictoras de recuperación funcional, según análisis obtenidos a partir de modelos de regresión logística multivariadas.

Dimensiones neurocognitivas predictoras de recuperación funcional al momento de la evaluación basal	Dimensiones neurocognitivas, cuyos cambios favorables, fueron predictores de recuperación funcional en la evaluación de los 3 meses posteriores
Memoria episódica	Memoria episódica
Visual scanning	Visual scanning
Memoria de trabajo/Atención	Memoria de trabajo/Atención
Velocidad de procesamiento	Función ejecutiva
Función ejecutiva	

Función ejecutiva en la columna izquierda: no presentó una asociación significativa con una recuperación funcional concomitante, sin embargo, mostró una tendencia a favor de esta última.

Modificado de: Bearden CE, Shih VH, Green MF, Gitlin M, Sokolski KN, Levander E y cols (30).

DISCUSIÓN

Una de las ideas centrales que se rescatan de este artículo es que la DNC es un aspecto importante y permanente dentro de la psicopatología del TB, y que ha sido objeto de estudio con mayor énfasis en el último tiempo, en especial por su relación con alteraciones de la capacidad funcional de los individuos, tanto en su vida diaria como en su actividad laboral.

Las alteraciones cognitivas en el TB se han estudiado en su mayoría en pacientes bipolares tipo I en desmedro del resto de los subtipos de la enfermedad, sin embargo, en los pocos estudios que se han hecho en pacientes bipolares II, se demuestra que también existe DNC importante que repercute en su funcionamiento. Por otro lado, se han evidenciado diferencias metodológicas importantes que no permiten conclusiones tan claras como se desearía.

Es de sumo interés el hecho de que la DNC se encuentre presente en forma permanente en todas las fases de la enfermedad, incluyendo periodos de eutimia, así como en familiares de primer grado de pacientes bipolares no afectados por la enfermedad, lo cual la convierte en un posible marcador de rasgo o factor de vulnerabilidad.

Por último, es fundamental seguir investigando acerca de este trascendental aspecto de la enfermedad bipolar, por la importante merma que provoca en la calidad de vida del individuo que la padece, y para incursionar en nuevos tipos de tratamientos enfocados en el manejo de la DNC, y por ende, en una recuperación no sólo sintomática, sino que más plena como ser social.

REFERENCIAS

1. Correa E, Silva H, Risco L. *Trastornos Bipolares*. Santiago: Mediterráneo, 2006.
2. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Martínez-Aran A, Popovic D, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(3):194-200.
3. Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109:149-156.
4. Mac Queen GM, Young LT, Joffe RT. Are view of psycho social outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:163-170.
5. Sanchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78: 285-297.
6. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103-16.
7. VanGorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-46.
8. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;102:9-20.
9. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:313-319.
10. Cavanagh JTO, VanBeck M, Muir W, Blackwood DHR. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002;180:320-326.
11. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory

- strategies. *Bipolar Disord.* 2004;6: 233-244.
12. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6: 224-232.
 13. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom.* 2005;74:113-119.
 14. Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF, Sher L, Printz D, Burke AK, et al. Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord* 2006;94: 255-259.
 15. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:262-270.
 16. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, et al. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 2006;142:139-150.
 17. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Combes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;11:401-409.
 18. Balanza-Martinez V, Selva G, Martinez-Aran A, Prickaerts J, Salazar J, Gonzalez-Pinto A, et al. Neurocognition in bipolar disorders—a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010;626:87-96.
 19. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: Implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180:293-295.
 20. Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2010 May;12(3):319-26.
 21. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2099-2107.
 22. Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia: Change Version.* New York: New York State Psychiatric Institute, 1978.
 23. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 2009 ;11(2):113-25.
 24. Gruber S, Rathgeber K, Braunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with major depression. *J Affect Disord* 2007;104:61-71.
 25. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9:114-125.
 26. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9:183-196.
 27. Altshuler L, Tekell J, Biswas K, Kilbourne AM, Evans D, Tang D, et al. Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatric Serv* 2007;58:1441-1447.
 28. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9:93-102.

29. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Serv* 2004; 55:54-58.
30. Bearden CE, Shih VH, Green MF, Gitlin M, Sokolski KN, Levander E, et al. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):323-33.

E-Mail: jufe.mm@gmail.com

NEUROCOGNICIÓN EN TRASTORNO BIPOLAR *NEUROCOGNITION IN BIPOLAR DISORDER*

*UNIDAD DE TRASTORNOS AFECTIVOS BIPOLARES (UTAB),
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA,*

P. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.

*Patricia Flores M., Pía Cumsille R., Felipe Silva C., Mario Hitschfeld A., Oslando Padilla P.,
Andrea Girardi K., Raúl Sánchez A.*

RESUMEN

Numerosos estudios sugieren la persistencia de déficit cognitivos en un sub grupo de pacientes bipolares eutímicos. Distintos factores pueden agravar la evolución del Trastorno Bipolar (TB), tales como la presencia de comorbilidad, el inicio temprano de la enfermedad o la presencia de episodios psicóticos, entre otros. Evidencia actual ha mostrado que los pacientes bipolares eutímicos exhiben déficits cognitivos, principalmente en los dominios de atención/velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas. Gran parte de los problemas de funcionamiento se asocian al compromiso cognitivo, y el relativo éxito de la psicofarmacología en el tratamiento de los síntomas clínicos no se ha traducido en mejoras significativas en las actividades de la vida cotidiana.

Como un intento por aportar en esta área, hemos iniciado un protocolo de estudio neuropsicológico que pretende determinar los déficits neurocognitivos en una muestra de pacientes chilenos bipolares eutímicos. Los primeros hallazgos sobre una muestra de 32 pacientes, sugieren que las alteraciones atencionales, ejecutivas y de memoria, persistirían en estados de eutimia y se asociarían a ciertas características clínicas de los TB. Estos hallazgos preliminares se suman a los esfuerzos de otros equipos, y sugieren la importancia de incluir una evaluación neurocopsicológica dentro del plan de evaluación de un paciente que padece de trastorno afectivo bipolar, con el objeto no sólo de explorar el estado de las funciones cognitivas y su evolución, sino que además orientar estrategias terapéuticas que se centren en aquellas áreas más deficitarias del funcionamiento cognitivo.

Palabras clave: trastorno bipolar, neurocognición, eutimia.

ABSTRACT

Several studies suggest that neuropsychological impairments persist in euthymic Bipolar patient. Different factors may aggravate the clinical course of bipolar disorder such as: other psychiatric comorbidities, early age of onset, history of psychosis, etc. Recent evidence points out euthymic bipolar patients present cognitive dysfunction mainly on domains of attention/processing speed, memory, and executive function. Most functional impairment is associated to cognitive dysfunction; and the efficacy of pharmacological therapies to treat clinical symptoms does not turn over to relevant improvement on daily activities.

To contribute on this field, we have begun a neuropsychological study that aims to investigate cognitive dysfunction among Chilean euthymic bipolar patients. The preliminary findings -within 32 patients- show that attentional, executive and memory impairments

persist during euthymia and associate to some clinical features of bipolar disorder. Such results join to other authors' findings to suggest the addition of neuropsychological assessment within the routine work up plan of bipolar patients. The goals of such an evaluation are to explore cognitive function, orientate specific therapeutic strategies for any cognitive dysfunction, and delineate future evolution of this condition.

Keywords: bipolar disorder, cognition, euthymia.

Recibido: 15 de noviembre 2013

Aceptado: 15 de diciembre 2013

Trastorno Bipolar, Funcionalidad y Deterioro Cognitivo

El TB es una patología psiquiátrica crónica, que afecta a un importante número de pacientes en todo el mundo. En una proyección desde 1990 al 2020 la OMS¹, identificó al TB como la sexta causa de discapacidad laboral en el grupo etáreo entre los 15-44 años. Esto pudiera deberse al profundo efecto disruptivo que los episodios anímicos generan en los pacientes, pero múltiples estudios recientes sugieren que también pudiera deberse a la presencia de deterioro cognitivo incluso durante los periodos de eutimia^{2 3 4}.

La prevalencia de este fenómeno no está completamente definida, pero se estima que pudiera afectar a un porcentaje de entre 40% a 60% de los pacientes con TB (en fase eutímica)^{5 6}. Estas tasas son muy similares a las reportadas para el deterioro funcional, lo que genera interés por determinar si ambos fenómenos se encuentran relacionados.

Se estima que sólo un tercio de los pacientes logrará plena recuperación social y ocupacional, retornando a su recuperación funcional premórbida completa, lo que hace aun más crucial el estudio de los factores involucrados, entre los que pudiera estar el deterioro cognitivo, junto a otras variables clínicas y sociodemográficas.

Características del Deterioro Cognitivo en pacientes con TB

Un estudio meta-analítico (2007) en pacientes con TB eutímicos⁷ mostró la existencia de déficits en los dominios cog-

nitivos de atención/velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas.

Un estudio posterior (2008) investigó la asociación entre historia de psicosis y déficit cognitivo⁸ y mostró que el subgrupo de pacientes con antecedente de episodios psicóticos presenta un mayor deterioro de la memoria verbal, respecto a aquellos sin antecedentes de psicosis, y también respecto a sujetos sanos.

Entre las variables clínicas que pudieran asociarse con los déficit cognitivos se incluyen la presencia de síntomas residuales depresivos (o "pseudo-eutimia"), el mayor número de episodios maníacos, la presencia de síntomas mixtos, el ciclaje rápido, la mayor duración de la enfermedad, la menor edad de inicio, el número y duración de hospitalizaciones, la presencia de comorbilidad (abuso de sustancias y otras) y la historia de síntomas psicóticos^{9 10}.

Otro estudio mediante metodología de metaanálisis¹¹ incorporó los datos de 31 estudios (N = 2876 pacientes), y evaluó de mejor forma otros factores asociados a la enfermedad como fármacos y curso clínico. Los autores confirman la existencia de déficits neurocognitivos en los pacientes con TB en fase eutímica, aun después de controlar variables confundentes (como edad, CI y género), pero reportan un menor tamaño del efecto que lo previamente reportado. En este estudio el grado de deterioro no se asoció a los tratamientos farmacológicos recibidos.

Por otra parte factores como la edad de inicio en la infancia, adolescencia o inicio tardío del cuadro puede impactar de manera diferencial en el rendimiento cognitivo. Un estudio¹² acerca de la asociación

entre déficit cognitivo y edad de comienzo, reportó que los pacientes con edad de comienzo más tardía tenían peor rendimiento en pruebas de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Bellivier¹³, por su parte, plantea que la edad de inicio de los síntomas pudiera determinar distintos subgrupos de pacientes, con un perfil de evolución cognitiva diferencial.

Sin embargo, la interpretación de estos datos debe ser cuidadosa, pues diversos autores han alertado sobre un posible registro insuficiente de variables confundentes como comorbilidades¹⁴ y tratamiento farmacológico^{15, 16}, lo que pudiera afectar los resultados.

Neurocognición y TB: estudios del medio local

Los estudios neurocognitivos en población con TB no incorporan en forma significativa a población latinoamericana. Además, desde nuestro punto de vista no existen aún en nuestro país estudios metodológicamente bien diseñados que hayan explorado la presencia y caracterización de eventuales déficits cognitivos en población chilena con TB.

A nuestro entender, la relevancia de realizar una evaluación neurocognitiva como parte del plan de evaluación de un paciente con TB se fundamenta en los siguientes elementos:

- Probable subdiagnóstico del deterioro cognitivo por parte del clínico (ya que pudiera no resultar evidente en una entrevista estándar)
- Derecho del paciente a conocer sobre sus déficits.
- Posible asociación del deterioro cognitivo con:
 - Disfunción psicosocial y laboral
 - Baja autoestima
 - Pobre insight
 - Mala adherencia a tratamiento
 - Mal pronóstico
 - Suicidalidad

- Deterioro cognitivo pudiera constituir un endofenotipo en pacientes con TB
- Los datos obtenidos pudieran generar hipótesis del modelo de disfunción cognitiva.
- Detección del deterioro cognitivo permitiría guiar la elección de una estrategia terapéutica específica para el paciente.
- Incentiva el desarrollo de modelos de neuro-rehabilitación.

El estudio de tales déficits neurocognitivos de nuestra población bipolar chilena constituye hoy una necesidad de salud pública, cuyo conocimiento nos permitiría planificar políticas de salud destinadas a esta población con significativa disfunción académico/laboral y demandante de recursos de alto costo económico y social.

Protocolo de evaluación cognitiva en pacientes con TB

Como un intento por aportar en esta área, hemos iniciado un protocolo de estudio neuropsicológico que pretende determinar los déficits neurocognitivos y su impacto en la calidad de vida en una muestra de pacientes chilenos con TB eutímicos.

Criterios de inclusión y exclusión

Incluimos pacientes portadores de TAB tipo I o II según SCID-I; de Edad entre 18 y 75 años; eutímicos en los últimos 3 meses, definido por una escala de Hamilton para depresión (HAM-21) menor o igual a 8, y una escala de manía de Young (YMRS) menor o igual a 6 puntos; y Fluentes en español hablado y escrito. Se excluyen pacientes con graves trastornos de la personalidad (que dificulten su participación en las evaluaciones); pacientes con dependencia de sustancias en los últimos 6 meses; pacientes que cursen o hayan cursado un episodio anímico en los últimos 3 meses; alteraciones sensoriales que limiten la aplicación de pruebas (ej: no-videntes o hipoacusia severa); trastornos

neurológicos severos (retardo mental con un CI menor a 70); enfermedades médicas severas o inestables; cambios en la terapia farmacológica en los últimos 30 días; y quienes se hayan sometido a terapia electro-convulsiva en los últimos 12 meses.

En una etapa inicial se evaluó exclusivamente a pacientes con TB, por lo que los datos aún no han sido comparados con controles sanos.

Metodología

La evaluación de funciones cognitivas es realizada por una neuropsicóloga "ciega" respecto al diagnóstico y características clínicas de los pacientes. La batería de evaluación se aplica en dos sesiones de 60 minutos aproximadamente, y no incluye entrevista clínica.

La Tabla I describe las funciones cognitivas, y los instrumentos de medición que fueron aplicados a los pacientes para evaluar cada una de ellas.

Análisis estadístico

Los resultados de los pacientes con TABI fueron comparados con los TABII mediante la prueba de U-Mann Whitney. Se aplicaron correlaciones de Spearman para estimar una posible asociación entre el rendimiento neuropsicológico y ciertas características clínicas.

Hallazgos

La muestra consistió en una cohorte de 32 pacientes, 17 mujeres y 15 hombres, 23 TABI (72 %) y 9 TABII (28 %), con edades comprendidas entre los 18 y 70 años. Todos los pacientes se encontraban en estado de eutimia (HAM-D-21 y YMRS) y no tuvieron cambios en su medicación en los últimos 30 días previos a la evaluación.

En relación a los resultados encontrados podemos destacar que el rendimiento del grupo con TABI no fue significativamente distinto del grupo con TABII en la evaluación neuropsicológica ($p < 0.05$).

Tabla I: Dominios cognitivos evaluados y sus respectivas baterías neuropsicológicas aplicadas a los pacientes.

Dominios Cognitivos	Batería Neuropsicológica Aplicada
Atención	Span de Dígitos directos (WAIS III)
Velocidad de procesamiento	Test Stroop (Lectura de palabras) Búsqueda de Símbolos (subprueba WAIS III) Trail Making Test (Parte A) Dígitos Símbolos (subprueba WAIS III)
Funciones ejecutivas	
Memoria de trabajo	Span de Dígitos inversos (subprueba WAIS III) Ordenamiento de Números y Letras (subprueba WAIS III) Aritmética (subprueba WAIS III)
Flexibilidad reactiva	Trail Making Test (parte B) Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)
Flexibilidad espontánea	Test de fluencia verbal
Inhibición	Test de Strop (palabra- color)
Memoria episódica verbal	Test de Aprendizaje Verbal Complutense (TAVEC)
Estimación CI premorbido	Vocabulario (subprueba WAIS III)

Se observó una correlación significativa entre menores capacidades atencionales y la presencia de ciclaje rápido, la presencia de síntomas psicóticos, ideación e intentos de suicidio, vivencia de eventos traumáticos e inicio temprano de la enfermedad. Una menor capacidad de memoria de trabajo se correlacionó significativamente con la presencia de eventos traumáticos, mayor número de hospitalizaciones y mayor duración de estas. Menores funciones ejecutivas se correlacionaron con un inicio temprano de la enfermedad, vivencia de eventos traumáticos, ideación e intentos suicidas, síntomas mixtos, mayor número y duración de hospitalizaciones, y mayor número de episodios maníacos.

Podemos concluir que estos hallazgos sugieren que las alteraciones atencionales y ejecutivas encontradas en el presente estudio persistirían en estados de eutimia y se asociarían a ciertas características clínicas de los TB.

Recomendaciones para la GUIA GES de TB

La GUIA GES recomienda evaluar a los pacientes desde el punto de vista neuropsicológico. Pese lo anterior, no se especifica la metodología ni se sugieren herramientas específicas para hacerlo. A su vez, no en todos los centros de salud es posible contar con el material necesario, así como personal entrenado en este tipo de evaluaciones.

De esta forma, es posible plantear la importancia de formar a psicólogos especializados en el área, y por otra parte, sugerir una batería neuropsicológica breve, para facilitar la evaluación en centros de atención primaria y secundaria, considerando un menor costo en tiempo, gastos operativos, gastos materiales y recurso humano.

Como batería neuropsicológica abreviada, nuestro grupo sugiere incluir una prueba de memoria episódica verbal que contempla el recuerdo a corto plazo y diferido a los 20 minutos (California Verbal Learning, CVLT II), y en el intervalo de 20

minutos del CVLT II, incluir una estimación de CI premórbido (Vocabulario), pruebas de atención / velocidad de procesamiento (Trail Making Test A - Dígitos símbolos Wais III), y pruebas que evalúen parte del funcionamiento ejecutivo (la memoria de trabajo con el Trail Making Test B y la flexibilidad cognitiva con el Test de Fluencia Verbal).

Es preciso mencionar que parte de la batería utilizada en nuestro protocolo de evaluación incluye subpruebas de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler WAIS III. Sin embargo, posterior al diseño de nuestra batería se publicó La Escala de Inteligencia para Adultos, cuarta edición- versión Chilena (Rosas R, Tenorio M, Pizarro M, 2012), por lo cual resulta interesante mencionar la necesidad de utilizar instrumentos estandarizados acorde a las necesidades y características de nuestro país.

Conclusiones

A modo de conclusión podemos decir que el trastorno afectivo bipolar se asocia a dificultades en el funcionamiento psicosocial, y que el relativo éxito de la psicofarmacología en el tratamiento de los síntomas clínicos no se ha traducido en mejorías relevantes en el funcionamiento. Una parte de los problemas de funcionamiento podrían asociarse al deterioro neurocognitivo, y aún no hay pruebas de que el uso de un fármaco u otro, mejor de forma diferencial la neurocognición y el funcionamiento en las actividades de la vida diaria. Las intervenciones psicosociales consistentes en rehabilitación neurocognitiva y funcional han mostrado efectos perceptibles sobre los pacientes y deberían generalizarse a la práctica clínica. En este sentido la neuropsicología tiene un rol fundamental en la detección de las áreas deficitarias e indemnes del funcionamiento cognitivo, facilitando la elaboración de protocolos de rehabilitación y en la evaluación de los resultados de dichas intervenciones.

REFERENCIAS

1. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
2. Torrent C, Martínez-Aran A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug 1;170 (8):852-9
3. Ayuso-Mateos, J. L., Avila, C. C., Anaya, C., Cieza, A., Vieta, E., & and the Bipolar Disorders Core Sets Expert, G. (2013). Development of the International Classification of Functioning, Disability and Health core sets for bipolar disorders: results of an international consensus process. *Disabil Rehabil*. doi: 10.3109/09638288.2013.771708
4. Steinkuller A, Rheineck JE. A review of Evidence-Based Therapeutic Interventions for Bipolar Disorder. *Journal of Mental Health* 2009; 31:338-350.
5. Martínez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 161(2), 262-270.
6. Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scapola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 109(1-2), 149-156. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.232
7. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:17-26.
8. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Manuel Goikolea J, Benabarre A, Colom F, Vieta E. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):233-9. PubMed PMID: 18232725.
9. Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*, 78(5), 285-297. doi: 10.1159/000228249
10. Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 14(3), 217-226. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x
11. Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., . . . Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 128(3), 149-162. doi: 10.1111/acps.12133
12. Martínez-Aran A, Vieta E, Colom F et al: Cognitive impairment in euthymic bipolar patient: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Dis*. 2004; 6:224-232.
13. Bellivier, F., Golmard, J. L., Rietschel, M., Schulze, T. G., Malafosse, A., Preisig, M., . Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*, 160(5), 999-1001.
14. Sasson, Y., Chopra, M., Harrari, E., Amitai, K., & Zohar, J. (2003). Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(2), 139-144. doi: 10.1017/S1461145703003432
15. Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., & Manji, H. K. (2000).

- Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 356(9237), 1241-1242.
16. Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry*, 58(11), 859-864. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.056.

Correspondencia a autor:
Raúl Sánchez Anabalón,
Camino El Alba 12351,
Las Condes, Santiago. Fono: +56-2-27548872.
E-mail: fsanchez@med.puc.cl

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LOS TRASTORNOS BIPOLARES: ANÁLISIS DE LA GUÍA CLÍNICA TRASTORNO BIPOLAR EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS DEL MINISTERIO DE SALUD

MAINTENANCE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDERS:

ANALYSIS OF CLINICAL GUIDELINES FOR BIPOLAR DISORDER IN PEOPLE AGE 15 AND OLDER FROM THE MINISTRY OF HEALTH

Miguel Luis Prieto C.

Instructor de Psiquiatría

Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría.

Mons. Álvaro del Portillo 12.455, Las Condes, Santiago, Chile.

Declaración de potenciales conflictos de interés

El Dr. Prieto ha recibido honorarios por charlas y desarrollo de presentaciones educativas de GlaxoSmithKline, ha recibido apoyo de fondos de investigación de la Familia Marriott, ha recibido apoyo para viajes de GlaxoSmithKline, Lilly, Lundbeck y Pharmavita, y ha recibido apoyo por concepto de becas del Gobierno de Chile.

RESUMEN

Introducción: En el Trastorno Bipolar (TAB) los sucesivos episodios empeoran el pronóstico. Por ende, el tratamiento de mantenimiento para evitar recurrencias es pieza fundamental del abordaje terapéutico.

Método: Revisión de la literatura relevante sobre tratamiento de mantenimiento en TAB.

Resultados: La mayoría de los estudios de terapia de mantenimiento han utilizado diseños enriquecidos. Estos diseños limitan la aplicabilidad de los resultados al total del universo de pacientes con TAB. Además, es importante tomar en cuenta la polaridad del episodio agudo de los pacientes incluidos en estos estudios, los cuales fueron en gran mayoría pacientes con episodios maníacos o mixtos. La polaridad predominante del paciente se debe evaluar para seleccionar el tratamiento con mejor evidencia profiláctica para los episodios más frecuentes en el paciente. Es también importante evaluar los factores de buen pronóstico con el uso de litio en cada paciente para determinar si es un candidato a usar litio o no. Las intervenciones psicosociales con evidencia en mantenimiento (terapia cognitivo-conductual, terapia basada en la familia y psicoeducación) deben ser siempre ofrecidas a los pacientes como tratamiento coadyuvante. Debido a la alta tasa de efectos adversos a nivel metabólico de los fármacos actuales, se deben monitorear el peso, la glicemia y los lípidos durante el tratamiento.

Conclusión: Es fundamental conocer los diseños utilizados en los estudios de mantenimiento, eficacia profiláctica para cada tipo de episodio y factores de buen pronóstico del uso de litio para complementar el algoritmo de estas guías clínicas.

Palabras clave: trastorno bipolar, tratamiento, guía clínica

ABSTRACT

Introduction: In bipolar disorder (BD) successive episodes worsen the prognosis. Thus, maintenance therapy to prevent recurrence is a cornerstone of the therapeutic approach.

Method: Review of the relevant literature on maintenance treatment of BD.

Results: The majority of maintenance treatment studies have used designs enriched. These designs limit the applicability of the results to the total universe of patients with BD. It is also important to note the polarity of the acute episode of patients included in these studies, who were mostly patients with manic or mixed episodes. The predominant polarity of the patient should be evaluated to select the prophylactic treatment with best evidence for the most frequent episodes in a patient. It is also important to evaluate factors of good response to lithium in each patient to determine whether he/she is a candidate for lithium use or not. Psychosocial interventions with evidence in maintenance (cognitive-behavioral therapy, family-focused therapy and psychoeducation) should always be offered to patients as an adjunctive treatment. Due to high rates of metabolic adverse effects of current drugs, weight, blood glucose and lipids should be monitored during treatment.

Conclusion: It is essential to know the designs used in maintenance studies, prophylactic efficacy for each type of episode and good prognostic factors for lithium use to complement the algorithms of these guidelines.

Keywords: bipolar disorder, therapeutics, practice guidelines

Recibido: 15 de noviembre 2013

Aceptado: 15 de diciembre 2013

Introducción

El Trastorno Bipolar (TAB) es una enfermedad psiquiátrica altamente recurrente y crónica¹ y las tasas de recurrencias son del 50% en el primer año y sobre el 70-80% después del quinto año². La mortalidad en pacientes con TAB es mayor que en la población general³, cuya causa más importante es el suicidio. Hay evidencia que muestra que pacientes que han tenido múltiples episodios estarían en un estadio de la enfermedad más avanzado, lo cual tendría implicancias del punto de vista de la neurobiología y de la eficacia de tratamientos biológicos y psicoterapéuticos⁴. Pacientes con múltiples episodios, inicio precoz y con otros factores de gravedad de la enfermedad se ven enfrentados a mayores tasas de resistencia al tratamiento⁵, mayores tasas de comorbilidad médica⁶ y a mayores alteraciones del funcionamiento⁷. La naturaleza crónica del TAB hace que el tratamiento de mantenimiento o de prevención de recurrencias sea el pilar fundamental del control en el largo plazo de la enfermedad. Es por ello que cuando el clínico

se enfrenta a un paciente en un episodio agudo, debe comenzar el tratamiento pensando inmediatamente en la profilaxis de los posibles episodios siguientes, ya que cada episodio deja una huella que hará empeorar su pronóstico paulatinamente en el largo plazo. La Guía Clínica de TAB del Ministerio de Salud de Chile refleja el énfasis en el tratamiento de mantenimiento al ponerlo por delante del tratamiento de los episodios agudos.

Consideraciones iniciales en relación a los diseños utilizados en los estudios clínicos de tratamiento de mantenimiento

Es clave a la hora de evaluar el algoritmo sobre el tratamiento de mantenimiento de las guías clínicas chilenas de TAB, el determinar la calidad metodológica y validez externa (aplicabilidad) de los estudios publicados. Los ensayos clínicos disponibles son variados y sus respectivos diseños tienen ventajas y desventajas a la hora de juzgar su aplicabilidad a la realidad de nuestros pacientes.

En la mayoría de los estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento en TAB se han utilizado los llamados “diseños enriquecidos”⁸⁻¹¹. En estos estudios, habitualmente el fármaco que primariamente se estudió fue utilizado para estabilizar a los pacientes que estaban cursando una fase aguda de la enfermedad (maníaca, depresiva o mixta) en un tratamiento no ciego ni aleatorizado. A continuación, sólo los pacientes que respondieron al fármaco en la fase aguda siguieron a la fase de mantenimiento para ser randomizados a: 1) seguir en el fármaco al cual respondieron en la fase aguda, 2) a placebo o 3) a un comparador activo (en algunos estudios, principalmente litio). Este diseño conlleva varias implicancias para la interpretación de los resultados de estos estudios: 1) los pacientes randomizados al fármaco primario ya se conocía que respondieron y toleraron el fármaco, 2) los pacientes randomizados a placebo o al comparador activo no sólo representan a los pacientes que recibieron placebo o el comparador, sino que además a aquellos a los cuales se les retiró el fármaco al cual habían respondido en forma aguda, 3) los pacientes randomizados al comparador activo recibieron un fármaco distinto al que recibieron en la fase aguda, y gracias al cual lograron estabilidad y 4) los resultados son aplicables a pacientes que previamente respondieron al fármaco durante el episodio agudo. Los fármacos estudiados mediante este diseño en monoterapia versus placebo o versus placebo y litio fueron: lamotrigina^{8,9}, olanzapina¹⁰, aripirazole¹¹, quetiapina¹² y risperidona de acción prolongada¹³. No se discutirán los aspectos particulares de cada estudio, sino los aspectos comunes en cuanto a los diseños enriquecidos.

El hecho que los pacientes que fueron randomizados en la etapa de mantenimiento de estos estudios hayan sido expuestos al fármaco del estudio durante una fase abierta de estabilización tiene varias implicancias. Estos pacientes ya respondieron y toleraron el fármaco durante la fase aguda de la enfermedad. Por lo tanto,

cualquier otra intervención (placebo o comparador activo) está en riesgo de no ser eficaz en la etapa de mantenimiento, ya que “compite” en condiciones desventajosas: 1) son utilizadas en pacientes que respondieron a otro fármaco, 2) los pacientes son sometidos al retiro del fármaco al cual respondieron (razón suficiente para sufrir una recaída o recurrencia) antes de ser expuestos a la nueva intervención, mientras que los que son randomizados al fármaco del estudio continúan con la misma droga y 3) los pacientes son expuestos a un nuevo fármaco sin tener evidencia de tolerabilidad previa. Con todo, en los estudios en los cuales se ha utilizado litio como comparador activo, litio ha mostrado eficacia equivalente al fármaco primariamente investigado¹².

En términos de la población de pacientes incluida en el análisis, en estudios con diseños enriquecidos sólo fueron incluidos aquellos pacientes que respondieron durante la fase aguda y que fueron randomizados a la fase de mantenimiento. Por lo tanto, los resultados de estos estudios son aplicables a pacientes que respondieron y toleraron en primer lugar el fármaco del estudio durante la fase aguda¹⁴. Este hecho implica que los resultados son generalizables a pacientes que previamente respondieron al fármaco durante la fase aguda y no a la totalidad de la población de pacientes con TAB. Una excepción sería el caso de lamotrigina¹⁵, la cual fue comparada en un estudio abierto randomizado no enriquecido de 5 años de seguimiento contra litio en condiciones naturalísticas. En este estudio, litio y lamotrigina fueron igualmente eficaces en prevenir la aparición de un nuevo episodio, mostrando que lamotrigina puede ser igualmente efectiva comparada con litio, más allá de pacientes que respondieron a ella en la fase aguda.

Algunos autores plantean que los diseños enriquecidos no son en realidad un diseño para probar eficacia en mantenimiento, sino para evaluar el beneficio continuado en pacientes tratados con el mismo fármaco de la fase aguda¹⁶ y que sólo

serían estudios de prevención de recaídas del mismo episodio agudo¹⁴. De hecho, algunas guías clínicas han separado los fármacos en sus algoritmos en aquellos que tienen evidencia a partir de estudios enriquecidos de aquellos que la tienen a partir de diseños no enriquecidos¹⁷. La *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos acepta estudios clínicos con diseños enriquecidos para otorgar la indicación de terapia de mantenimiento en TAB. Por ello, la gran mayoría de los estudios patrocinados por la industria farmacéutica para obtener estas aprobaciones han utilizado este tipo de diseño, con las limitaciones que ello implica. Una de las escasas excepciones en términos del uso de diseños enriquecidos ha sido el estudio BALANCE de Geddes y colaboradores¹⁸, el cual estudió la eficacia y seguridad de litio, valproato y la combinación de ambos en un ensayo clínico a 2 años. Este estudio tuvo escasos criterios de inclusión y exclusión, por lo que la muestra de pacientes fue más representativa de la realidad clínica que otros estudios realizados para obtener la indicación de la FDA, que en general excluyen pacientes más graves. Pacientes con TAB tipo I ingresaron en primer lugar a una fase de 8 semanas de tratamiento con la combinación de ambos fármacos (para asegurar tolerabilidad con ambos medicamentos). 330 pacientes que toleraron la combinación por 8 semanas fueron randomizados a un tratamiento de 2 años con litio, valproato o la combinación. El *outcome* primario fue el inicio de una intervención por un nuevo episodio anímico. Tanto la combinación de litio y valproato como litio en monoterapia fueron superiores a la monoterapia con valproato: HR 0,59 (95% CI 0,42-0,83) y HR 0,71 (95% CI 0,51-1,00), respectivamente. El diseño permitió que la comparación entre litio y valproato fuera en "igualdad de condiciones", no así como en los estudios con diseños enriquecidos que han utilizado comparadores activos como litio. Las ventajas de este diseño han hecho que estudio sea uno de los más importantes de los últimos años en cuanto a terapia de mantenimiento.

Otro factor importante de destacar en relación a los diseños de los estudios de tratamiento de mantenimiento es el episodio índice con el cual los pacientes ingresaron a la fase de estabilización. La gran mayoría de los estudios de mantenimiento incluyeron pacientes con episodios maníacos o mixtos al inicio. Esto hace que la generalizabilidad de los resultados de estos estudios se vea aún más restringida. Entonces, ya que los estudios enriquecidos además fueron realizados con pacientes recientemente maníacos o mixtos, significa que sus resultados son generalizables a pacientes con episodio reciente maníaco o mixto que respondieron al fármaco en el episodio agudo. Además, la historia natural del TAB nos ha mostrado que la mayoría de las veces la recurrencia es de la polaridad opuesta¹⁴, por lo que en estudios con diseños enriquecidos en que se ha demostrado eficacia en prevenir episodios de la misma polaridad, no significa necesariamente que la molécula fue capaz de prevenir recurrencias, sino más bien recaídas del episodio índice¹⁴.

Estos elementos deben ser considerados a la hora de analizar y criticar los estudios disponibles en terapia de mantenimiento de TAB, y por ende la calidad de la evidencia que otorgan para asignar a cada intervención el lugar que les corresponde en el algoritmo de mantenimiento de las guías clínicas. Los estudios que han utilizado diseños enriquecidos y pacientes con el episodio más reciente maníaco o mixto son generalizables a pacientes que respondieron en forma aguda a ese fármaco con el episodio más reciente maníaco o mixto. Por lo tanto, si se quiere aplicar los resultados de estos estudios a un paciente en particular, el paciente debería haber cursado un episodio maníaco o mixto y haber respondido a esa droga durante el episodio agudo. Este escenario puede ocurrir en la práctica clínica, en la cual un paciente que es tratado durante la fase aguda continúa con los mismos fármacos durante la transición a la etapa de mantenimiento. Sin embargo, no siempre es así y muchas

veces no es adecuado seguir con el tratamiento que estabilizó al paciente en la fase aguda, debido principalmente a efectos adversos o problemas de seguridad en el largo plazo.

La eficacia profiláctica para las distintas fases de la enfermedad de los distintos tratamientos disponibles para el mantenimiento es muy importante de conocer a la hora de tomar la decisión clínica de qué fármaco prescribir para el mantenimiento. Litio ha demostrado consistentemente eficacia profiláctica para episodios maníacos y también para episodios depresivos, aunque en menor grado¹⁹. Quetiapina ha mostrado, en estudios con diseños enriquecidos, eficacia para prevenir tanto manía como depresión¹². Lamotrigina tiene su mayor efecto en prevenir fases depresivas, pero también se ha visto que tiene un efecto en prevenir nuevos episodios maníacos, aunque en menor medida que litio, usando diseños enriquecidos²⁰ y no enriquecidos¹⁵. Olanzapina también ha demostrado eficacia en prevenir episodios maníacos y también depresivos en monoterapia usando diseños enriquecidos¹⁰. Aripiprazol ha mostrado eficacia profiláctica como monoterapia para manía pero no para depresión¹¹. Estas diferencias entre las distintas moléculas son importantes a la hora de elegir fármacos de primera línea para el tratamiento de mantenimiento. Como fue mencionado al inicio, cuando tratamos a un paciente en una fase aguda de la enfermedad debemos desde ya estar pensando en el mediano plazo, en cómo diseñaremos el tratamiento para prevenir las recurrencias. Teniendo en cuenta que los pacientes pasan más tiempo en fases depresivas que maníacas o mixtas²¹, y que la fase depresiva (y la mixta) es la fase en la cual se concentra la causa más importante de mortalidad (suicidio), es importante que a la hora de elegir el tratamiento agudo o de mantenimiento, privilegiar aquellos tratamientos con eficacia en la profilaxis de episodios depresivos.

Otro elemento a considerar en la elección de alguno de los fármacos de primera

línea para el mantenimiento es qué pacientes específicos se beneficiarían más de uno o de otro fármaco. Es fundamental conocer los factores de buena respuesta a litio, ya que la evidencia más sólida y consistente en mantenimiento es de litio. Elementos clínicos que predicen buena respuesta al tratamiento con litio son: 1) historia familiar de TAB, 2) secuencia manía-depresión-eutimia, 3) manía eufórica (versus disfórica o mixta), 4) ausencia de ciclaje rápido, 5) ausencia de abuso de sustancias^{22 23}. Estos elementos clínicos deben ser evaluados en todo paciente antes de elegir el tratamiento.

Aunque los TAB tipo I y tipo II forman parte del grupo de trastornos bipolares y tienen similitudes clínicas, en varios aspectos son diferentes en términos del curso de la enfermedad^{21 24}. Por la misma razón, es razonable el hipotetizar que respondan de manera diferente a los distintos tratamientos estabilizadores del ánimo. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios de terapia de mantenimiento han incorporado sólo pacientes con TAB tipo I o han realizado los análisis combinando pacientes con TAB I y TAB II. Estudios clínicos que hayan incluido sólo pacientes con TAB II son escasos. Un ejemplo es el de Amsterdam et al para probar el uso de antidepresivos en monoterapia en TAB II²⁵, mostrando tasas de hipomanía inducida por tratamiento iguales entre fluoxetina, litio y placebo en pacientes respondedores a fluoxetina en monoterapia en una muestra pequeña. Los análisis separando los pacientes TAB I de los TAB II (análisis de subgrupos) de un mismo estudio tienen una serie de riesgos que hacen que conclusiones basadas en subgrupos de pacientes sean de utilidad limitada²⁶. Sin embargo, cuando se han realizado análisis comparando bipolares tipo I y tipo II, en general los resultados han sido consistentes.

En resumen, dada la abultada evidencia en favor de litio como el *gold standard* del tratamiento de mantenimiento en TAB y las limitaciones de los estudios enriquecidos que otorgan evidencia a los otros fárma-

cos, algunos autores plantean que en todos los pacientes con TAB (especialmente aquellos con TAB tipo I), siempre se debería pensar en litio como primera opción, a menos que haya algún factor clínico que contraindique el uso de este fármaco²⁷. Sólo en estos casos, entonces se debería pensar en las otras alternativas de primera línea que aparecen en la guía clínica.

Efectos adversos metabólicos en terapia de mantenimiento

La probabilidad de efectos adversos con el uso continuo de los estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos es alta. Uno de los grupos de efectos adversos más importantes es aquel que agrupa aquellos a nivel metabólico. Desgraciadamente, la mayoría de los fármacos con eficacia en mantenimiento tienen riesgo de producir aumento de peso²⁸, diabetes²⁹, dislipidemia³⁰ y otros problemas a nivel metabólico, siendo estos riesgos mayores con olanzapina, quetiapina y risperidona de acción prolongada. El efecto a nivel metabólico de algunos estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos va aumentando a mayor tiempo de uso. Sin embargo, es importante destacar que hay evidencia que muestra que los pacientes con TAB tienden a tener sobrepeso u obesidad incluso antes de haber iniciado el tratamiento³¹. La segunda causa de muerte en pacientes con TAB son las enfermedades cardiovasculares³, cuyos factores de riesgo más importantes son la obesidad, la diabetes y la dislipidemia. Un meta-análisis sobre el riesgo de desarrollar infarto al miocardio o accidente vascular encefálico en pacientes con TAB mostró un aumento del riesgo de desarrollar estas dos comorbilidades médicas en paciente con TAB (Prieto et al, en revisión). Por ende, si uno de los objetivos del tratamiento de largo plazo del TAB es disminuir la mortalidad de nuestros pacientes, es indispensable abordar, manejar y prevenir en lo posible estos efectos adversos a nivel metabólico para disminuir la carga de factores de riesgo cardiovascular. Los grupos de expertos recomiendan el moni-

toreo continuo de estos indicadores durante el tratamiento³². Hasta la fecha, se ha publicado sólo un ensayo clínico dirigido a disminuir los factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes con TAB tratados en hospitales de veteranos en Estados Unidos³³. En este estudio, realizado en una muestra de 134 pacientes con TAB, se randomizaron 57 pacientes a una intervención específica para disminuir factores de riesgo cardiovascular y 59 pacientes al tratamiento habitual intensivo. El estudio no demostró diferencias significativas en los *outcomes* primarios, sólo leve disminuciones de la presión arterial. Este primer ensayo clínico negativo debe incentivar a los investigadores a mejorar intervenciones como las realizadas en este estudio para así poder lograr una disminución de los factores de riesgo cardiovascular y, por consiguiente, la mortalidad de pacientes con TAB. Esto es de gran relevancia a la luz de los efectos adversos que los tratamientos actuales producen a nivel metabólico.

Terapias psicosociales como tratamiento de mantenimiento

La psicoterapia y otras intervenciones psicosociales han demostrado que son eficaces como tratamiento coadyuvante al tratamiento farmacológico de mantenimiento en TAB, y por ende deberían estar explícitamente incluidas en los algoritmos de tratamiento. Un meta-análisis³⁴ mostró que en su conjunto las terapias psicosociales disminuyeron el riesgo de recaída en estudios a 18 a 24 meses: OR 0.74 (95% IC 0.64-0.85). Dentro de los tipos de psicoterapia que han demostrado eficacia se encuentran: la psicoterapia cognitivo-conductual³⁵ la terapia enfocada en la familia³⁶ y la psicoeducación de grupo³⁷. Hay alguna evidencia que sugiere que las terapias de este tipo son sólo útiles para pacientes con pocos episodios (menos de 12)³⁸, por lo tanto deben utilizarse sólo en determinadas pacientes y por ende no debería utilizarse en pacientes con una muy baja probabilidad de respuesta. Un estudio re-

ciente de Torrent y colaboradores³⁹ demostró que una terapia llamada “remediación funcional” en pacientes TAB I y II con niveles altos de problemas en el funcionamiento diario fue tan efectiva como la psicoeducación y mejor que el tratamiento usual en cuanto al nivel de funcionamiento. Por lo tanto, las psicoterapias con evidencia demostrada de eficacia en terapia coadyuvante para el mantenimiento en pacientes con TAB deben ser consideradas como pieza fundamental, junto con los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de cualquier paciente con TAB.

Conclusión

A la hora de analizar la guía clínica chilena de TAB, es fundamental reconocer las limitaciones de los estudios actuales sobre terapia de mantenimiento, sobre todo por las limitaciones de sus diseños. La evidencia actual permite una generalización limitada de los resultados de los estudios publicados. Es importante reconocer el sitio del litio como gold standard del tratamiento de mantenimiento del TAB y cómo indicar este fármaco en aquellos pacientes que más se beneficiarán de su uso continuo. Por último, seleccionar el tratamiento que tenga mayor eficacia profiláctica según la polaridad predominante del paciente y según el perfil de efectos adversos en el largo plazo, considerando siempre la psicoterapia coadyuvante.

REFERENCIAS

1. Frye MA. Clinical practice. Bipolar disorder--a focus on depression. *N Engl J Med* 2011;364:51-9.
2. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2012;14 Suppl 2:51-65.
3. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844-50.
4. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, *et al.* Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013.
5. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. 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.
6. Magalhaes PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, *et al.* Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:303-8.
7. Magalhaes PV, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1058-67.
8. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, *et al.* A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
9. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, *et al.* A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-24.
10. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247-56.
11. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, *et al.* Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in

- bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-91.
12. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011;72:1452-64.
 13. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:156-62.
 14. 14. Goodwin FK, Whitham EA, Ghaemi SN. Maintenance treatment study designs in bipolar disorder: do they demonstrate that atypical neuroleptics (antipsychotics) are mood stabilizers? *CNS Drugs* 2011;25:819-27.
 15. Licht RW, Nielsen JN, Gram LF, Vestergaard P, Bendz H. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord* 2010;12:483-93.
 16. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1672-82.
 17. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154-219.
 18. investigators B, collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, *et al.* Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385-95.
 19. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
 20. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, *et al.* A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-41.
 21. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, *et al.* The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
 22. Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord* 2009;11 Suppl 2:34-44.
 23. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404-17.
 24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, *et al.* A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
 25. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167:792-800.
 26. Furberg CD, Byington RP. What do subgroup analyses reveal about differential response to beta-blocker therapy? The Beta-Blocker Heart Attack Trial experience. *Circulation* 1983;67:198-101.

27. Ghaemi SN. From BALANCE to DSM-5: taking lithium seriously. *Bipolar Disord* 2010;12:673-7.
28. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, *et al.* Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:4-18.
29. Guo JJ, Keck PE, Jr., Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jang R, *et al.* Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:27-35.
30. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006;163:1821-5.
31. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
32. Ng F, 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.
33. Kilbourne AM, Goodrich DE, Lai Z, Post EP, Schumacher K, Nord KM, *et al.* Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the Self-Management Addressing Heart Risk Trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry* 2013;74:e655-62.
34. Lam DH, Burbeck R, Wright K, Pilling S. Psychological therapies in bipolar disorder: the effect of illness history on relapse prevention - a systematic review. *Bipolar Disord* 2009;11:474-82.
35. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, *et al.* A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145-52.
36. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:904-12.
37. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, *et al.* Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009;194:260-5.
38. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:123-9.
39. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, *et al.* Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013;170:852-9.

Correspondencia:

Dr. Miguel L. Prieto

Mons. Álvaro del Portillo 12.455, Las

Condes, Santiago

Tel: +56 (2) 6181000

mprieto@uandes.cl

CONSIDERACIONES SOBRE ESPECTRO BIPOLAR CONSIDERATIONS ON BIPOLAR SPECTRUM

Dr. Pedro Retamal C.

Departamento Psiquiatría Oriente.

Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

pretamal1@vtr.net

RESUMEN

Si bien el concepto de espectro se puede expandir hacia el borde de las psicosis y de las alteraciones de la personalidad, aquí solamente revisamos la continuidad de la depresión bipolar con unipolar.

El pensar en la posibilidad que un cuadro depresivo corresponda a una Enfermedad Bipolar EB facilita el diagnóstico correcto. Tal tarea puede mejorar con el empleo de instrumentos de screening como MDQ y la "regla de tres" de Akiskal. Las presentaciones leves de la EB y aquellas sin episodios de hipomanía (según entrevista al paciente y familiar) son de difícil diagnóstico. En tal caso es útil emplear predictores, p. ej. edad de inicio. El no tratar a verdaderos bipolares de manera precoz los expone a complicaciones psicosociales y deterioro neurocognitivo.

La "epidemia de E.B." puede indicar que existe sobrediagnóstico. Los falsos positivos pueden disminuir en la medida que se empleen criterios específicos para predecir una evolución hacia E.B. El uso de fármacos estabilizadores del ánimo en tales casos puede provocar innecesarios efectos colaterales, p. ej. síndrome metabólico y fracaso terapéutico. Palabras clave: diagnóstico-espectro bipolar

ABSTRACT

Although the spectrum concept can extend to the border of the psychoses and personality disorders, our current review only deals with bipolar and unipolar depressions as a continuum. Assuming that a depressive pattern might be a Bipolar Disease (BD) will facilitate its correct diagnosis. This task can be perfected through such screening instruments as Akiskal's "rule of three" and MDQ. Soft BD and those which are free from hypomanic episodes (following interviews of the patient and family) are hard to diagnose. When this is the case, using such predictors as the age of their onset can help. Failure to treat true BD early enough may result in psychosocial complications and neurocognitive impairment. A "B.D. epidemic" may be indicative of an overdiagnosis. False positives should drop by using specific criteria to predict an evolution conducive to a B.D. The use of mood stabilizers in these cases might lead to such unwanted side effects as a metabolic syndrome or treatment failure.

Key words : bipolar spectrum-diagnosis

Recibido: 30 de noviembre 2013

Aceptado: 15 de diciembre 2013

I. Dificultades en el diagnóstico

Los síntomas depresivos oscilan entre las variaciones normales del ánimo en relación a situaciones difíciles (pérdidas, duelos, etc.) hasta aquellos patológicos que pueden obedecer a distintas causas: secundarias a enfermedades físicas (hipotiroidismo, cáncer, etc.) o genuinas alteraciones del ánimo, llamadas primarias. Sin embargo, el problema más significativo relacionado con el Trastorno o Enfermedad Bipolar EB es diferenciar la depresión bipolar (episodio depresivo de la EB) respecto de la depresión mayor (unipolar), puesto que ambos episodios (monopolar y bipolar) de esta alteración primaria del ánimo tienen apariencia clínica similar en el corte transversal, es decir los síntomas observados al momento de la entrevista (1, 2). Por tal característica el diagnóstico de depresión que en realidad corresponde a una Enfermedad Bipolar y no Monopolar puede demorar más de 10 años en promedio. (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

Es importante tener en cuenta que para el diagnóstico de EB no es suficiente que el paciente nos informe que ha sufrido días de hiperactividad, irritabilidad y pensamientos rápidos. Es necesario considerar si los síntomas pueden estar ligados a las especiales circunstancias biográficas por las que ha pasado en tal período, incluyendo el consumo de estimulantes. Cuando las manifestaciones de aceleración se relacionan claramente con esa situación, es conveniente postergar el diagnóstico de EB hasta completar otros datos: historia personal y familiar de enfermedades del ánimo, incluyendo la entrevista con los parientes. Sin embargo, el antecedente de esa hipomanía nos debe poner en alerta por posible presencia de un trastorno bipolar.

Algunas personas pueden presentar temperamento hipertímico (gran actividad, cercanía afectiva, simpatía, alta autoestima, confianza en sí mismo, etc.) sin sufrir verdaderas alteraciones del ánimo y con frecuencia es la expresión temperamen-

tal normal de las personas con patología afectiva que en algún momento de la vida puede convertirse verdaderamente en sintomática. Tal tipo de temperamento puede ayudar a fundamentar el diagnóstico.

II. Concepto de espectro bipolar

Las enfermedades tienen distintos síntomas y con variada intensidad. Por ejemplo la gripe puede presentar síntomas suaves (malestar general, leve aumento de la temperatura, dolores corporales, tos suave, etc.), sin embargo al aumentar su intensidad y según la persona afectada, puede ser tan grave que lleve a la muerte. Es decir un espectro o abanico de intensidad con una causa común: el virus de la gripe.

La idea de Espectro Bipolar o Alteración Anímica del Espectro Bipolar permite que los clínicos "puedan pensar" en la posibilidad que los síntomas o dificultades que muestran algunas personas con depresión tengan en su base una enfermedad del ánimo de tipo bipolar.

Cuando en el cuadro clínico actual están presentes síntomas de manía-hipomanía (aceleración-euforia-irritabilidad-hiperactividad), son más bien intensos y notorios y duran varios días, es relativamente fácil su constatación y reconocimiento, de manera que el diagnóstico de EB resulta prácticamente indudable (descartando las causas somáticas o secundarias).

Sin embargo, la mayoría de las veces las personas sufren síntomas breves y suaves de hipomanía y por los pocos días de duración es difícil que el paciente y familia puedan darse cuenta de tales síntomas, en tanto que el médico no tendrá la oportunidad de observarlos pues al asistir a la consulta muchos pacientes ya no están sufriendo aceleración. Sin embargo, la realidad es que los pacientes y con frecuencia los familiares no consultan por no considerarlos anormales, incluso pueden ser apreciados como positivos o adaptativos en vista de la frecuente hiperactividad, creatividad y acentuación de libido (10)

En varias ocasiones faltan elementos para realizar el diagnóstico de EB, de manera que los fundamentos de una decisión terapéutica tienen menor consistencia. Por tales causas se produce el subdiagnóstico: estamos en el margen más suave de la enfermedad bipolar. Ahí es cuando el concepto de Espectro Bipolar resulta muy útil, pues permite “buscar” la patología, de manera que sobre una base razonable los pacientes pueden recibir un tratamiento que contribuye de manera notable a mejorar su calidad de vida y disminuir los riesgos temidos de esta enfermedad del ánimo: el intento suicida.

Puesto que la etiopatogenia de las enfermedades psíquicas es solo parcialmente conocida, las clasificaciones se basan en la descripción clínica de los signos y síntomas y desafortunadamente los criterios operacionales para el diagnóstico de un episodio no consideran la evolución ni los antecedentes genético-familiares (11). Tales clasificaciones son dicotómicas o categoriales y son un buen modelo para reconocer la patología y decidir terapéuticas, pero la realidad clínica cotidiana indica que existe más bien una gradualidad, un abanico o espectro en la presentación clínica de los cuadros afectivos. Uno de los problemas es la proximidad entre hipomanía suave y normalidad psíquica (12), incluso aquí aparece un punto intermedio: el temperamento hipertímico.

En esta presentación se revisará la continuidad entre depresión unipolar hasta la EB tipo I y no considerar otros espectros: E.B. y Personalidad Límite, entre otros.

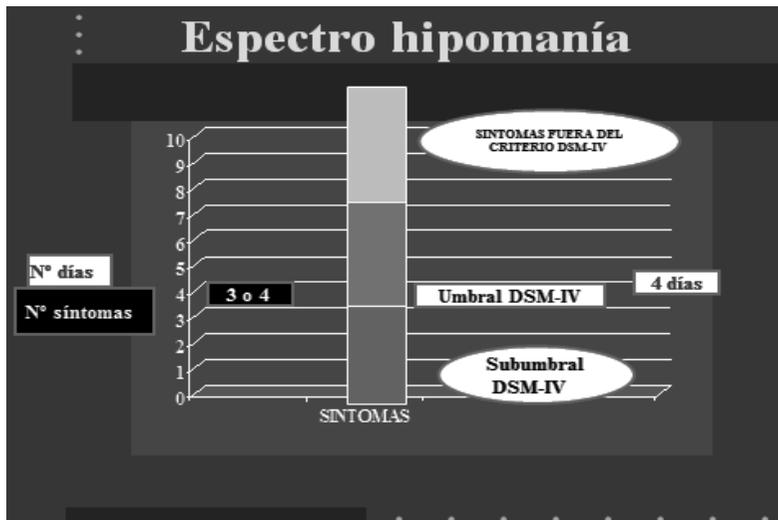
III. Cómo realizar el diagnóstico de espectro bipolar

En el DSM-V el Trastorno Bipolar (la EB) y los Trastornos Relacionados están separados de los Trastornos Depresivos (Unipolares) y su aparición entre Espectro esquizofrénico y Otros Trastornos Psicóticos (298-9 F29) y Trastornos Depresivos representa que constituyen un puente entre ambas clases de diagnóstico de acuerdo a síntomas, historia familiar y genética (11)

La riqueza psicopatológica de la E.B. permite que se rellenen los espacios del espectro, existiendo a los menos tres grupos de pacientes que quedan ausentes de la clasificación convencional (13):

1. Depresión que ha presentado previamente síntomas hipomaniacos en coincidencia con el empleo de A.D. El 100% de tales personas en un estudio realizado hace tres decenios, reciben el diagnóstico de E.B. en el seguimiento de 3-4 años (14)
2. Depresión que ha presentado síntomas hipomaniacos subumbrales, que no cumplen criterio de los 4 días de duración. En USA el National Comorbidity Survey muestra que los pacientes con manía breve son más abundantes que los que cumplen los criterios y a pesar que son de pocos días de duración, sufren discapacidad comparable a los que tienen diabetes y asma, indicando que las consecuencias de tales síntomas subumbrales son igualmente severas (3). Sin embargo es importante considerar que al rebajar el umbral sería más inseguro el diagnóstico, véase Fig. 1 (15)

Figura N° 1 (modificado de referencia n° 15)



3. Depresión sin síntomas hipomaniacos. Este es el grupo más difícil y que trae mayor confusión y seguramente induce más errores: E.B. “sin aceleración”. En realidad para Kraepelin en la Enfermedad Maníaco Depresiva la alta recurrencia de las fases era más relevante que la manía.
 - a. Sin embargo la validación de este sub-tipo de EB requiere varios elementos para evitar extender de manera equivocada el concepto de espectro bipolar. Junto a la recurrencia es necesaria la presencia de las siguientes características (13):
 - A. Evolución clínica:
 - a. Edad de comienzo precoz, antes de los 20-25 años. En la práctica es cada vez más frecuente que pacientes adolescentes, incluso niños, presenten depresión sugerente de E.B.
 - b. Inicio de la enfermedad en el postparto
 - c. Varios episodios, más de 5
 - d. Ciclos rápidos
 - e. Episodios breves, menos de 3 meses
 - B. Fenomenología:
 - a. Síntomas atípicos, hiperfagia, hipersomnio
 - b. Síntomas psicóticos, culpa patológica
 - c. Antecedentes de E.B. en familiares de primer grado
 - d. Episodios depresivos mixtos, es decir junto a un episodio depresivo mayor aparecen 2 o más síntomas maníacos (excluida la agitación psicomotora)
 - e. Provocación de hipomanía o manía con antidepresivos

Una síntesis de características que se deben considerar para sospechar Espectro Bipolar en un determinado cuadro clínico son las siguientes (16):

- En el momento de consultar la persona sufre un episodio depresivo.
- Que haya sufrido episodios depresivos anteriores.
- En la historia de la persona están presentes periodos de hipomanía.
- Características especiales de la personalidad: hipertímicos (exuberantes, activos, joviales, creativos) o extraños, bohemios.
- Con patologías específicas, como personalidad de tipo limítrofe.
- Los síntomas depresivos con más frecuencia presentan resistencia terapéutica, respuestas erráticas (resolución de

los síntomas en pocos días, reaparición de los síntomas depresivos en pocos días).

- Existencia de antecedentes genéticos de EB o de otras enfermedades del ánimo.
- Similares características o patologías de la personalidad en los parientes del paciente.
- Abuso de drogas y/o alcohol, tanto en el paciente como entre familiares.
- Distintas patologías comorbidas: trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, etc.

Mientras más elementos de los anteriores estén presentes, más probable es que la persona sufra lo que se designa como Espectro Bipolar (16, 17,18,19).

En términos prácticos, en vista de la ausencia de marcadores biológicos, la validez predictiva es el rasgo más importante para realizar diagnósticos, permitiendo al clínico realizar una predicción del tipo de tratamiento más eficaz y sus posibles efectos adversos y también anticipar el pronóstico o evolución en el largo plazo. Así el concepto de espectro bipolar es de la mayor importancia para los clínicos pues permitirá saber que cierta constelación de características en realidad corresponde a una EB, aunque en el momento de consultar no estén presentes los elementos clásicos, pero que si el paciente no recibe el diagnóstico de una patología bipolar, espectro bipolar, no tendrá el beneficio de un diagnóstico correcto y precoz que lleve a un tratamiento que bien manejado evite las complicaciones de cualquier enfermedad que ha evolucionado por tiempo prolongado .

Si bien los síntomas maníacos e hipomaníacos ponen el sello para realizar el diagnóstico de E.B. pueden presentarse más tardíamente en la evolución , impidiendo un diagnóstico precoz. La presencia de rasgos-características de tipo "no-maníaco", tales como edad temprana de inicio y síntomas atípicos, permiten predecir la evolución de una E.B., aunque por si

solos no sean insuficientes para realizar el diagnóstico.

De cualquier manera el corte longitudinal-evolución de la psicopatología (edad de inicio, comienzo en postparto , etc.), en conjunto con la visión transversal-estado actual (síntomas en el momento del examen clínico) otorga más posibilidad de realizar el correcto diagnóstico de depresión del espectro bipolar.

Al respecto el Mood Disorder Questionnaire (MDQ) es un buen ejemplo de una revisión longitudinal de los síntomas realizado por el mismo paciente (20). En tanto que el Índice de Bipolaridad (21) además entrega una mirada histórica- genealógica al incluir los antecedentes de familiares con E.B.

Cuando se entrevista al paciente y acompañantes por antecedentes familiares no es suficiente con indagar por el nombre de las enfermedades, es decir el diagnóstico que han recibido. Es indispensable realizar preguntas como:

- ¿Recuperación después de los periodos de enfermedad?
- ¿Capacidad para trabajar, sostener una familia y pareja?
- ¿Cronicidad e invalidez desde la juventud?
- ¿Ideas delirantes crónicas?

Las anteriores sirven para ayudar en el diagnóstico de esquizofrenia, sobre todo porque hace 20 años en Chile (22,23,24,) y antes en otros países (25,26,27), existían confusiones con el diagnóstico diferencial entre E.B. y esquizofrenia. En nuestro país alrededor de la mitad de las psicosis crónicas eran erróneamente diagnosticadas como esquizofrenia (22,23)

Las siguientes preguntas son útiles para buscar enfermedades afectivas y comorbilidad relacionada en los familiares :

- ¿Periodos recurrentes de síntomas tales como desgano, desinterés, ideas suicidas?
- ¿Familiares especialmente creativos y destacados en áreas de la cultura, ciencia y empresa?

- ¿Con temperamento hipertímico: muy activos, incansables, que duermen pocas horas?
- ¿Familiares con notorias peculiaridades de la conducta: bohemios, artistas, infieles, promiscuos, con hijos con varias parejas?
- ¿Personas con intentos suicidios y suicidios?
- ¿Consumo de alcohol y drogas?
- ¿Personas con crisis pánico, fobias, psicosis?

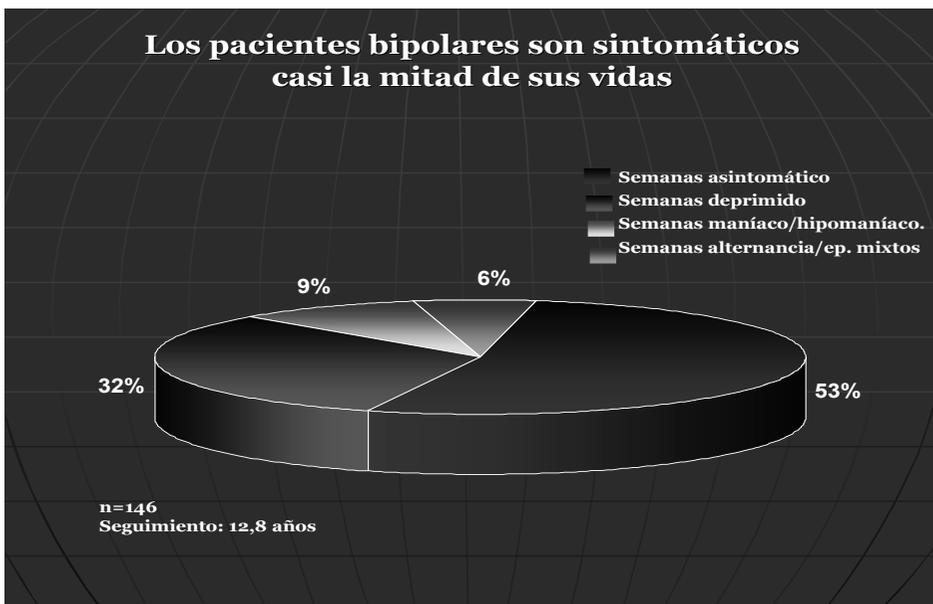
Idealmente las preguntas tienen que incluir parientes de primer y segundo grado.

IV. Impacto clínico de la enfermedad bipolar

¿Por qué es tan importante el diagnóstico precoz?

El impacto de la EB es fácil de observar en la figura N° 2: casi la mitad de la vida los pacientes sufren síntomas. (28)

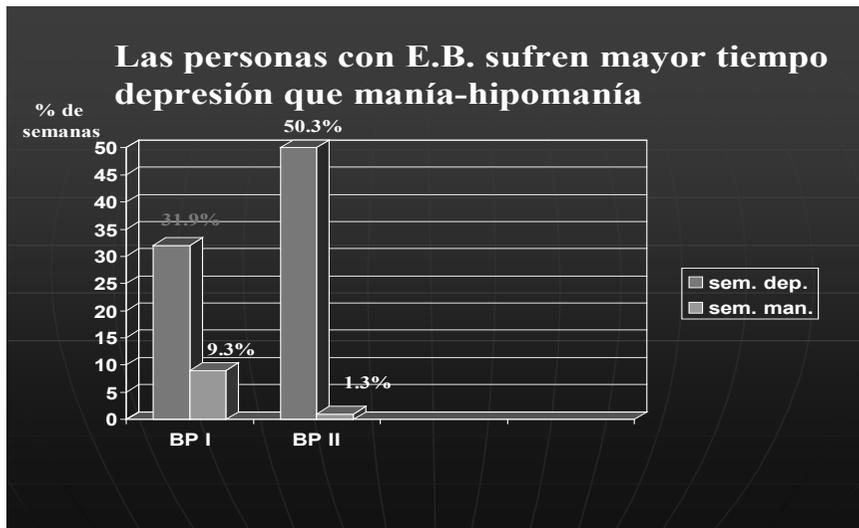
Figura N° 2 (modificado de referencia n° 28)



El tiempo que los pacientes presentan síntomas depresivos respecto de los maníacos en EB tipo I es 3:1, sin embargo en la EB tipo II la desproporción es notable, 37:1. Por lo tanto cuando los pacientes que sufren una genuina EB asisten a una con-

sulta médica, lo más probable es que lo hagan aquejados de síntomas depresivos que con frecuencia conducirá al diagnóstico erróneo de depresión mayor (unipolar), veáse figura n° 3 (28,29)

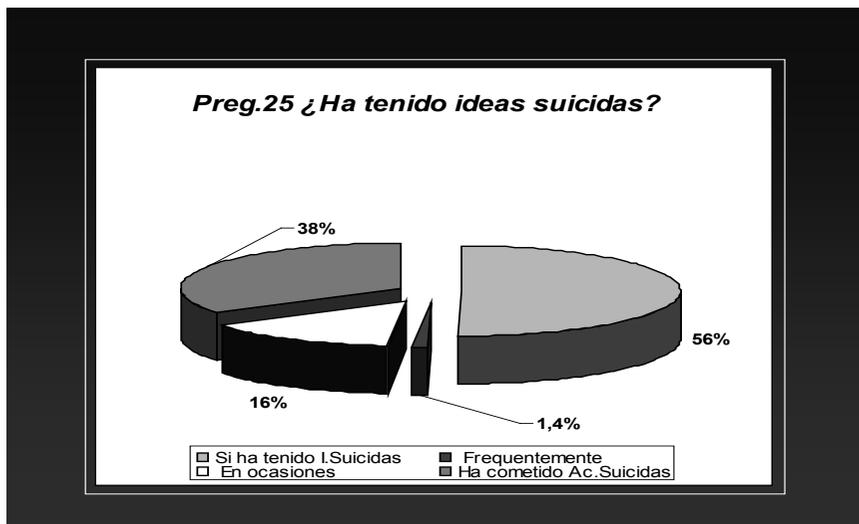
Figura n° 3 (modificado de referencias n° 28 y 29)



Esta es la primordial explicación para el retraso de 10 a 12 años en realizar el diagnóstico de enfermedad bipolar, sobre todo EB II (30). Situación de mucha importancia en vista de la magnitud del suicidio en la EB de tipo II, respecto del resto de

las enfermedades del ánimo (31, 32). En un estudio en Chile-Argentina casi todos los pacientes han tenido ideas suicidas de diversa intensidad y el 38% realizó algún intento de suicidio, figura n° 4 (9)

Figura N°4. (modificado de referencia n° 9)



Si bien los primeros estudios indicaban que la mortalidad por suicidio en el curso de la vida afectaba al 15% de los enfermos, las cifras actuales han declinado, probablemente por el mejor diagnóstico,

diagnóstico diferencial y progresos terapéuticos (27,33).

Un tercio de los enfermos exhiben buen nivel de adaptación, pero 15-40% sufre significativo déficit, aun presentando me-

jería de los síntomas y la mitad sufre algún grado de impedimento (laboral, relaciones de pareja, función parental) (33, 34). La morbilidad somática y mortalidad general es más elevada que en la población general; los pacientes que se han hospitalizado tienen menor sobrevida: los hombres viven 20 años menos y las mujeres 15 años (35).

Un aspecto interesante es la aparente contradicción entre elevados niveles de creatividad que se ha asociado a la EB (10, 36, 37, 38, 39, 40, 41) con los déficit cognitivos que han sido estudiados más recientemente: alteraciones en funciones ejecutivas y velocidad, memoria, atención.

Las alteraciones cognitivas empeoran con el paso del tiempo y pueden acentuarse con la recurrencia de nuevos episodios, sobre todo maniacos.

La prevención de nuevos episodios desde las primeras manifestaciones de la E.B. contribuirá a contener el daño neurocognitivo (42, 43, 44, 45, 46)

V. Cómo realizar el diagnóstico

El Mood Disorders Questionnaire es empleado como instrumento de pesquisa, es decir ayuda a encontrar personas que aún no han sido diagnosticadas y permite pensar en la posibilidad que el paciente no corresponde a una depresión mayor unipolar y a continuación buscar "la bipolaridad". Es una escala que indica SI o NO (20). En cambio Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) fue diseñada para entregar un resultado probabilístico más bien que el absoluto SI o NO. Tiene un puntaje máximo de 25, y 19 o más puntos indica una alta probabilidad de estar en presencia de una patología del espectro bipolar. Moderada probabilidad entre 11 y 18 puntos; 6-10 es baja y menos de 6 muy improbable. Existe una versión en inglés que puede ser examinada on line (47)

A continuación aparece el Cuestionario para detectar hipomanía-manía MDQ (20).

Mood Disorder Questionnaire (MDQ). (traducción libre de referencia nº20)

1. Marque con una cruz la respuesta correcta:	SÍ	NO
a) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y se ha sentido tan bien o tan "acelerado" (activo) que los demás han pensado que no está como usualmente es, o ha estado tan "acelerado" que ha tenido problemas?		
b) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado tan irritable que le ha gritado a personas o ha iniciado discusiones y conflictos?		
c) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y se ha sentido con mayor confianza que lo habitual?		
d) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha necesitado dormir menos que lo habitual sin que eso sea un problema?		
e) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado más conversador (a) y ha hablado más rápido que lo habitual?		
f) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y los pensamientos fluyen más rápido y no puede controlarlos?		
g) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado más distraído(a) que lo habitual con dificultad para concentrarse o prestar atención?		
h) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y se ha sentido con mayor energía que lo habitual?		

i) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado más activo(a), haciendo más cosas que lo habitual?		
j) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado más sociable, saliendo con mayor frecuencia o, por ejemplo, llamando por teléfono a sus amigos(as) en medio de la noche?		
k) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha estado más interesado(a) en el sexo que lo habitual?		
l) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha hecho cosas que usualmente no hace o que los otros encuentran excesivas, inadecuadas o arriesgadas?		
m) ¿Ha habido algún período durante toda su vida en el cual no ha estado como normalmente es y ha gastado más dinero involucrándose usted mismo o a la familia en problemas?		

2. Si ha contestado “Sí” en más de una pregunta, ¿esas conductas han ocurrido durante el mismo período de tiempo? Encierre en un círculo su respuesta:

SÍ NO

3. En relación a las preguntas anteriores, ¿Cuan problemáticas han sido para usted? (por ejemplo, ocasionándole dificultad para trabajar, problemas familiares, problemas económicos, problemas legales, conflictos o peleas). Encierre en un círculo su respuesta:

- a) Sin problemas
- b) Problemas menores
- c) Problemas moderados
- d) Serios problemas

RESULTADO: es muy probable que si Ud. ha obtenido más de siete puntos en la parte 1, respondió SI en la parte 2 y los problemas son considerados moderados a severos puede ser diagnosticado como portador de una Enfermedad Bipolar por un psiquiatra.

Desde una perspectiva clínica Akiskal ha diseñado una pauta que ha denominado la regla de tres para ayudar en el screening de pacientes con patología del espectro bipolar. Entre más elementos están presentes es más factible que los síntomas depresivos correspondan al espectro bipolar (48):

- Más de 3 episodios depresivos
- 3 fracasos con antidepresivos
- 3 parientes primer grado con enfermedades del ánimo.
- 3 generaciones de familiares con enfermedades del ánimo.
- Parientes destacados en 3 campos distintos (pintura, música, literatura, etc.).
- 3 ocupaciones simultáneas: profesionales, políticos, hombres de negocio, etc.
- Manejo de 3 idiomas
- 3 profesiones ejercidas simultáneamente.
- 3 diagnósticos comórbidos de trastornos de ansiedad.
- Tríada de antecedentes de patología de la personalidad: “histriónica”, “límitrofe”, “psicopática”.
- Tríada de rasgos: “inestabilidad anímica”, “hiperactividad”, “soñadores”.
- 3 separaciones matrimoniales
- Apariencia “llamativa”, con tríada de colores brillantes.
- Abuso de 3 sustancias
- 3 conductas de descontrol de impulsos.
- “relaciones eróticas simultáneas con 3 personas”.

Vi. Las desventajas de concepto amplio de E.B.

Existen ventajas y problemas con el concepto amplio (12).

Resulta alarmante y muy difícil de explicar la existencia de una "epidemia de E.B." El péndulo desplazado hacia el sobrediagnóstico habría llegado demasiado lejos. Entre 1994 y 2003 se duplicaron los pacientes adultos y aumentaron 40 veces los pacientes pediátricos (48,49)

El aumento de falsos positivos expondrá a los pacientes a los riesgos de las terapéuticas empleadas en la E.B.:

- Alteraciones metabólicas, incluyendo obesidad y diabetes con antipsicóticos atípicos y estabilizadores del ánimo E.A.
- Acné y Síndrome Stevens-Johnson con estabilizador ánimo
- Diskinesia tardía, con antipsicóticos.

Si la E.B. es sobrediagnosticada, la ausencia de manía-hipomanía, será interpretada como eficacia del tratamiento y las medicaciones innecesarias podrían causar los efectos secundarios deletéreos

Quizás la evidencia para proponer la expansión del diagnóstico podría ser la demostración de la eficacia de los E.A., pero considerar la respuesta al tratamiento como corroboración del diagnóstico no es lo más adecuado. Además, no se habría demostrado su eficacia en bipolaridad subumbral (50)

Históricamente el problema del diagnóstico erróneo de la E.B. tenía que ver con la esquizofrenia (5, 6, 23, 24, 25), pero en la actualidad se ha extendido a muchas otras patologías : Trastorno por déficit atencional, abuso de drogas, trastorno de personalidad limítrofe, descontrol impulsos.

De todas maneras 40 % pacientes aún son sobrediagnosticados y 30% subdiagnosticados (51) y si ocurre un diagnóstico erróneo (falso negativo), es decir corresponde a una verdadera E.B. , el diagnóstico y tratamiento podría ser cambiado si

en la evolución aparece un episodio de manía o hipomanía (50)

Los resultados del STAR* D son interesantes (52) . 1524 de los 3999 participantes (38,1%) presentaban en la historia de los últimos 6 meses síntomas maníacos-hipomaníacos en el cuestionario utilizado , el 30 % presentó algún síntoma psicótico en las 2 semanas previas, 27.6% exhibían los criterios de espectro bipolar de Ghaemi, sin embargo tales pacientes no mostraron mayor resistencia al tratamiento antidepresivo y más importante, solo 2 pacientes sufrieron manía y otros 2 alucinaciones en el curso del tratamiento antidepresivo. Por tales resultados los autores de ese trabajo ponen en duda que con frecuencia la E.B. no es reconocida en la práctica clínica cotidiana, sobre todo entre aquellos pacientes con mala respuesta a los antidepresivos También concluyen que en depresiones sin historia de hipomanía-manía, los elementos sugerentes de bipolaridad, como edad precoz de comienzo y antecedentes familiares de E.B., no contribuyen a la resistencia terapéutica.

Vii. Las ventajas del concepto amplio de E.B.

Es decir, debemos usar con decisión el concepto de espectro bipolar ?

Existen dos razones relevantes para ello:

1. El correcto diagnóstico, evitar falsos negativos, permite ser cautos con el empleo de A.D. pues no se relacionan con buena respuesta. En el estudio STEP-BD la adición de A.D. a los E.A. en depresión bipolar es similar al placebo (53). Pero más importante es la aparición de viraje a manía-hipomanía, inducción ciclos rápidos y síntomas mixtos y el aumento de riesgo de conducta suicida .

Los pacientes con E.B. II tendrían menos riesgo de viraje que EB I y es más probable con tricíclicos y venlafaxina y no hay evidencia que a mayor dosis más riesgo. También puede

- aparecer con Terapia Electro Convulsivante (54, 55)
2. Mientras más se atrasa el correcto diagnóstico, más expuesto queda el paciente a las complicaciones de la enfermedad: daño neurocognitivo (45) y mal desempeño psicosocial (33)

REFERENCIAS

1. Muzina D. Bipolar Spectrum Disorder: Differential Diagnosis and Treatment. *Prim Care Clin Office Pract.* 2007; 34: 521-550.
2. Akiskal H. Hacia una nueva clasificación de los trastornos bipolares. En Vieta E. (Ed.). *Trastornos bipolares. Avances Clínicos y Terapéuticos.* Madrid: Ed Médica Panamericana, 2001.
3. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik L. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psych* 2003;64(2):161-174.
4. Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 1997; 38(2):102-8.
5. Goodwin F., Jamison KR. *Manic-depressive Illness.* New York; Oxford University Press, 1990.
6. Goodwin F, Jamison KR. *Manic-depressive Illness and recurrent depression.* New York .Oxford University Press. 2007.
7. Retamal P., Humphreys D., Montt A. Características de los pacientes con trastorno bipolar. *Unidad de Enfermedades del Animo Hospital Salvador.* Santiago de Chile. *Psiquiat Psicol Am Lat* 2000; 45:60-66.
8. Strejilevich S, Retamal P. Percepción del impacto del trastorno bipolar en el diagnóstico y tratamiento de pacientes en centros de salud en Argentina y Chile. *Vertex.* 2003.414:245-252.
9. Retamal P, Strejilevich S, Fullerton C, Botto A, Gomez D, Gonzalez D. et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad bipolar: experiencia y opinión de los pacientes en el Hospital del Salvador, Santiago de Chile. *Arch Psiquiatría.* 2007; 70(3):213-224.
10. Retamal P, Salinas P. Consideraciones Evolutivo- Adaptativas de la Enfermedad Bipolar. *Rev GPU* 2007; 3(1): 47-52.
11. American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.* Washington DC. 2013.
12. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008. 10: 163-178.
13. Phelps J, Angst J, Katzow J, Sadler J. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord* 2008. 10: 179-193.
14. Akiskal H, Pinto O. The Evolving Bipolar Spectrum: prototypes I, II, III and IV. En Akiskal H. *Bipolarity. Beyond classic mania.* Psych. Clin. North Am. 22. (3). 1999.
15. Maser J., Patterson T. Spectrum concepts and DSM-IV: Contrasts and Implications for DSM-V. *Psych. Clin. North Am.* 2002. 25 (4): 855-885.
16. Retamal P. Espectro Bipolar en Atención Primaria. En Retamal P. *Enfermedades del Animo (Ed.)* Santiago. Mediterráneo. 2012.
17. Smith D., Ghaemi N. Hypomania in clinical practice. *Adv Psychiatr Treat.* 2006. 12:110-120.
18. Ghaemi N, Ko J, Goodwin F. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract.* 2001.7:287-297.
19. Ghaemi N, Miller C, Berv D, Klugman J, Rosenquist K, Pies R. Sensitivity

- and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Dis.* 2005. 84, 273-277.
20. Hirschfeld R, Williams J, Spitzer R, Calabrese J, Flynn L, Keck P, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry.* 2000. 157(11):1873-5.
 21. Sachs G. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand.* 2004. 110 (Suppl. 422): 7-17.
 22. Cabrera J, Retamal P, Dörr O, Lavados J. Análisis de la Relación Esquizofrenia Enfermedad Afectiva a Partir de la Revisión Diagnóstico en el hospital Psiquiátrico de Santiago. *Rev. Psiquiatría (Chile).* 1989.6: 257-266,
 23. Retamal P, Cabrera J. El Diagnóstico de Esquizofrenia y Psicosis Maníaco Depresiva en Chile. *Rev. Méd. Chile.* 1989.117: 336-338.
 24. Retamal P, Codner S. Diagnóstico Diferencial de Esquizofrenia y Psicosis Maníaco Depresiva. *Rev. Psiquiatría(Chile).* 1994.11: 127-134
 25. Pope H, Lipinski J. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry.* 1978. 35:811-28.
 26. Dubovsky S, Buzan R. Mood Disorder. En Hales R., Yudofsky S., Talbott J., *The American Psychiatric Press Textbook Psychiatry.* Washington DC. American Psychiatric Press. 1999.
 27. Vieta E. *Abordaje Actual de los Trastornos Bipolares.* Barcelona. Masson. 1999.
 28. Judd L, Akiskal H, Schettler P, Endicott J, Maser J, Solomon D, et.al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder *Arch Gen Psychiatry.* 2002.59:530-537.
 29. Judd L, Akiskal H, Schettler P, Coryell W, Endicott, J., Maser, J.D.et.al A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003.60:261-269.
 30. Phillips M, Kupfer D. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet.* 2013. 381: 1663-1671.
 31. Rihmer Z, Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr-Clin North Am.* 1999. 22(3):667-73.
 32. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, Van Os J, Fearon P, Murray R. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol-Med.* 2007.37(6):839-847.
 33. Retamal P, Salinas P. Aspectos Psicosociales y Psicoterapéuticos del Trastorno Bipolar. En Correa E., Silva H., Risco L. *Trastornos Bipolares.* Santiago. Ed. Mediterráneo .2006. 433-468.
 34. Bauer M., Kirk G., Gavin C, Williford W. Determinants of functional outcome and health care cost in bipolar patients. A high-intensity follow-up study. *J. Affect Disord.* 2001.65: 231-241.
 35. Wahlbeck K., Westman J, Nordentoft M , Gissler M, MunkLaursen T. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry.* 2011.199:453-458.
 36. Koenen K., Moffitt T, Roberts A, Martin L, Kubzansky L, Harrington H, et.al. Childhood IQ and Adult Mental Disorders: A Test of the Cognitive Reserve Hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2009.166:50-57.
 37. Gale C , Batty G, McIntosh A, Porteous D, Deary I, Rasmussen F. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol Psychiatry.* 2012.4:1-5
 38. MacCabe J, Lambe M, Cnattingius S, Sham P, David A, Reichenberg A, et.al Excellent school performance at age

- 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry*. 2010. 196: 109-115.
39. Kyaga S, Lichtenstein P, Boman M, Hultman Ch, Langstrom N, Landen M. Creativity and mental disorder: family study of 300 000 people with severe mental disorder. *Br J Psychiatry*. 2011. 199:373-379.
40. Santosa C, Strong C, Nowakowska C, Wang P, Rennie C, Ketter T. Enhanced creativity in bipolar disorder patients: A controlled study. *J Affect Disord*. 2007;100: 31–39.
41. Jamison K. Marcados con fuego. La enfermedad maníaco depresiva y el temperamento artístico. Fondo cultura económica. México. 1998.
42. Mur M, Portella M, Martínez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology*. 2009. 42: 148-156.
43. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martínez-Aran A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010. 12: 557-567.
44. Martínez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom*. 2002. 71(1):39-46.
45. Nuñez P, Correa E, Martínez J. Disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar. En Correa E., Silva H., Risco L. *Trastornos Bipolares*. Santiago. Mediterráneo. 2006. 519-534.
46. Vieta E, Popovic D, Rosa A. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013. 28:21-29.
47. The Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, disponible en <http://www.psycheducation.org/depression/BSDS.htm>
48. Akiskal A. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the “red sign,” the “rule of three” and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disor*. 2005 84(2-3):279-290.
49. Goldberg J. Ruling in and ruling out caseness in the bipolar spectrum: implications for initial screening. *Bipolar Disord*. 2010. 12: 539-540.
50. Zimmerman M, Ruggero C, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry*. 2008. 69: 935-940.
51. Zimmerman M. Would broadening the diagnostic criteria for bipolar disorder do more harm than good? Implications from a review of longitudinal studies of subthreshold conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012. 73: 437-443.
52. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry*. 2008. 69: 935-940.
53. Perlis R, Uher R, Ostacher M, Goldberg J, Trivedi M, Rush J, et al. Association Between Bipolar Spectrum Features and Treatment Outcomes in Outpatients With Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011. 68(4):351-360.
54. Sachs G, Nierenberg A, Calabrese J, Marangell L, Wisniewski S, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007. 356 (17) : 1711-1722.
55. Licht R, Gijsman H, Nolen W, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? *Acta Psychiatry Scand*. 2008. 118:337-346.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES, INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2, E INTERACCIÓN CON LITIO

NONESTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS AND LITHIUM INTERACTIONS

Daniel Testa B.¹

Luis Risco N.²

Eduardo Olivera O.³

RESUMEN

Existe un riesgo de toxicidad por litio al usarse en forma combinada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (iCOX-2). La toxicidad por litio es dosis dependiente y en casos severos puede provocar alteraciones cardiológicas, neurológicas e incluso la muerte. El mecanismo mediante el cual esta interacción induciría toxicidad no está completamente dilucidado; sin embargo, se postula que los AINE provocarían una disminución del flujo sanguíneo renal y del *clearance* renal de litio. Literatura más reciente también implicaría en este riesgo a los iCOX-2, ya que tanto estos últimos como los AINE, inhibirían la producción de prostaglandinas renales vasodilatadoras encargadas de mantener el flujo sanguíneo renal, sobretodo en pacientes con una dieta baja en sodio, depleción de volumen, insuficiencia cardiaca o con estenosis de la arteria renal. El riesgo de nefrotoxicidad por litio es superior en adultos mayores, grupo en el cual habría que tener especial precaución al considerar el uso de AINE/iCOX-2 asociado a litio. **Palabras clave:** antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, trastorno afectivo bipolar, toxicidad por litio

ABSTRACT

There is a lithium toxicity risk when is used in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cyclooxygenase-2 (COX-2) selective NSAIDs. Lithium toxicity is dose dependent and in severe cases can cause cardiac disorders, neurological disorders and even death. The mechanism by which this interaction induce toxicity is not entirely clear; however, it is postulated that NSAIDs use resulting in a fall in renal blood flow and renal clearance of lithium. More recent literature also involve in this risk to COX-2 selective NSAIDs, since both would result in a decrease in renal vasodilatory prostaglandins responsible for maintaining renal blood flow, especially in patients with a low sodium diet, depletion volume, heart failure or renal artery stenosis. Renal lithium toxicity risk is greater in the elderly group in which special precautions should be taken when considering the use of lithium associated NSAIDs/COX-2 selective NSAIDs

¹ Psiquiatra Adultos, Post becado, Instituto Psiquiátrico Dr. Horwitz Barak, Universidad de Chile. E-mail: dtestab@gmail.com

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

³ Becado Psiquiatría Adultos, Hospital del Salvador, Universidad de Chile.

Key words : nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective cyclooxygenase-2 inhibitors, bipolar disorder, lithium toxicity

Recibido: 10 de junio 2014

Aceptado: 5 de julio 2014

Introducción

Durante largo tiempo se ha considerado al litio como el “*gold standard*” en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB). Se ha confirmado su utilidad en variadas situaciones clínicas que incluyen el manejo de los episodios maniacos e hipomaniacos agudos, los episodios mixtos y como tratamiento de mantención del TAB, comprobándose en diversos encuadres su eficacia en la prevención de la recurrencia de episodios maniformes y depresivos a lo largo de la enfermedad (1,2,3). Además tendría utilidad en el control de la impulsividad en pacientes con trastornos de personalidad, y adicionalmente un comprobado efecto antisuicidal (2,3).

El TAB es una enfermedad crónica en donde la adherencia al tratamiento farmacológico de mantención es fundamental para evitar recaídas. Existe una serie de reportes de casos clínicos en donde pacientes que reciben litio como tratamiento de mantención han requerido AINE e iCOX-2 para el manejo de diversas situaciones clínicas concomitantes al TAB (4,5,6,7,8).

El objetivo de esta revisión es comentar la literatura respecto a la interacción en el uso de litio y AINE/iCOX-2 debido a las reacciones adversas vistas producto de esta combinación, y que en general se traducen en diversos grados de toxicidad por litio (4,5,6,7).

Litio: farmacología y toxicidad

Es conocido el estrecho rango terapéutico con que debe utilizarse el litio en enfermedades psiquiátricas. Un aumento relativamente leve en su concentración plasmática puede ocasionar efectos adversos severos, e incluso concentraciones

dentro del rango terapéutico pueden traducirse en cierta toxicidad (1,2,4,9).

La toxicidad por litio es dosis dependiente y entre sus manifestaciones iniciales se encuentran las náuseas, vómitos, letargia, temblor de manos, debilidad muscular, seguidas por nistagmo, ataxia, confusión, disartria, mioclonías, cambios electrocardiográficos (inversión de la onda T), convulsiones, coma y muerte (6). Si la toxicidad por litio no es reconocida a tiempo se pueden generar secuelas neurológicas permanentes como disartria, disdiadococinesia, temblor, nistagmo, ataxia, e incluso demencia (1,4,5).

Con respecto a sus propiedades y características farmacocinéticas, el litio se absorbe rápida y completamente en la parte superior del tubo digestivo (solo un 1% no se absorbe y se elimina por las heces), no se une a proteínas plasmáticas ni tisulares, y luego se distribuye por al agua corporal (volumen de distribución de 0,7 L/Kg). Posteriormente es eliminado principalmente a nivel renal (95% del litio administrado), donde es filtrado por los glomérulos y aproximadamente el 75% de litio filtrado es reabsorbido a nivel de los túbulos renales y ductos colectores, la mayor parte (hasta un 70%) a nivel de los túbulos contorneados proximales (TCP). Se piensa que a este nivel compite con la reabsorción de sodio que se realiza mediante moléculas intercambiadoras Na⁺/H⁺ (2,4,6,10). Además, se ha visto que cambios en la tasa de filtración glomerular relacionados con la edad podrían explicar la vida media prolongada del litio en pacientes ancianos (2,6).

En un meta-análisis publicado por *McKnight y cols.* respecto de la toxicidad por litio, los resultados mostraron una discreta reducción (0-5 ml / min) en la velocidad de

filtración glomerular (VFG) en pacientes que lo utilizaron durante un tiempo medio de un año. En el mismo meta-análisis se incluyó estudios de casos controles en donde se encontró que la tasa de filtración glomerular de los pacientes que tomaban litio fue más baja respecto de los controles. La capacidad de concentración urinaria máxima se redujo en un 15% en usuarios de litio en comparación al grupo control (11).

AINE y fisiopatología renal en usuarios de litio

Los AINE constituyen un grupo heterogéneo de fármacos cuyo efecto está mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas. La ciclooxigenasa (COX) media la transformación del ácido araquidónico en tromboxano A2 y diversas prostaglandinas. Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es una isoforma constitutiva que aparece en casi todas las células y tejidos normales (12).

La influencia de los AINE en la eliminación renal del litio se encuentra bien establecida, aunque el mecanismo mediante el cual aumentan la litemia no está completamente dilucidado. Si bien el rol de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) a nivel del funcionamiento renal no es completamente claro, se postula que su importancia sería incluso mayor al de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). En un principio se pensaba que la COX-2 se encontraba exclusivamente en tejidos inflamatorios; sin embargo, la evidencia actual da cuenta de que también estaría presente en situaciones fisiológicas, que incluyen la mantención del funcionamiento renal, y sobretodo situaciones clínicas que dan cuenta de un aumento de la dependencia renal a prostaglandinas (4,6,9).

Las prostaglandinas asodilatadoras, principalmente la prostaglandina E2 (PGE2), juegan un importante rol en la mantención del flujo sanguíneo renal, particularmente en pacientes con una dieta baja en sodio, con depleción de volumen, con insuficiencia

cardiaca o con estenosis de la arteria renal. Por lo tanto, la administración de AINE e iCOX-2 en estos pacientes podría causar una rápida disminución en el flujo sanguíneo renal, del *clearance* renal del litio y eventualmente provocar una insuficiencia renal aguda (4,5,6).

La lista de AINE que aumentarían la litemia cuando se utilizan en concomitancia con el litio ha ido creciendo a lo largo de los años (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, fenilbutazona y ácido mefenámico entre otros); sin embargo, sulindac y ácido acetilsalicílico (aspirina) se han asociado en menor medida a este fenómeno (2, 5, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17).

Nefrotoxicidad y uso asociado de iCOX-2 con litio

Por otra parte, reportes sobre el uso de iCOX-2 y su efecto a nivel renal dan cuenta de que el riesgo de nefrotoxicidad con su uso es similar al de los AINE. *Phelan y cols.* encontraron 18 casos de una posible interacción entre iCOX-2 y litio, 13 con rofecoxib y 5 con celecoxib. El aumento de la concentración sérica de litio luego de la adición de celecoxib fluctúa entre un 56 % y un 99%, y luego de la adición de rofecoxib entre un 58% y un 448%. Los efectos adversos fueron consistentes con los de una intoxicación por litio, y la mayor parte de los pacientes se recuperaron luego de la discontinuación del iCOX-2 y/o la reducción de la dosis utilizada de litio (6,7).

En la literatura se describen casos de interacción entre litio e iCOX-2 en pacientes adultos mayores en tratamiento crónico con litio y otros psicofármacos, con litemias dentro de rangos terapéuticos, que desarrollaron signos de intoxicación por litio que los llevaron a hospitalizarse entre 3 días y hasta 3 semanas posterior al inicio del iCOX-2. En ellos se describen litemias elevadas (sobre 1.2 mEq/L) y niveles de creatinina superiores al rango normal, que se recuperaron dentro de una semana después de suspendido el iCOX-2 (6).

En una revisión sistemática sobre el uso de litio en pacientes adultos mayores, *Rej y cols.* aconsejan que para prevenir y tratar efectos adversos a nivel renal se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles plasmáticos manteniéndolos bajo 0.8 mEq/L, tener precaución en el uso de ciertos medicamentos de forma concomitante (diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), y AINE), así como evitar las preparaciones de liberación prolongada de litio (18).

De veinte casos de intoxicación por litio reportados en forma espontánea a la agencia suiza para productos terapéuticos entre los años 1996 y 2003, dos casos daban cuenta de tratamiento con rofecoxib, y seis con AINE convencionales (ibuprofeno, diclofenaco, ácido mefenámico, y aspirina). La mayor parte de los casos consistía en pacientes con tratamientos de mantención de largo plazo, en donde los síntomas y signos de intoxicación por litio comenzaron a los pocos días de la introducción del AINE o iCOX-2. Tres pacientes tenían comorbilidades importantes como insuficiencia renal previa y/o deshidratación (6).

Conclusión

En la actualidad el uso de AINE e iCOX-2 es una práctica médica frecuente debido a diversas situaciones clínicas. Es necesario tener en cuenta un eventual grado de toxicidad al utilizar estos fármacos en concomitancia con el litio indicado en la terapia de mantención de pacientes con TAB, y sobretodo en los que presentan mayor riesgo de intoxicación como los individuos adultos mayores, con una dieta baja en sodio, con deshidratación, insuficiencia cardiaca o estenosis de la arteria renal.

Si bien la interacción entre litio y AINE tradicionales se encuentra mayormente establecida, la evidencia actual da cuenta de que diversos grados de toxicidad con litio también ocurrirían con el uso de los nuevos iCOX-2.

Parece de importancia enfatizar la psicoeducación a los pacientes usuarios crónicos de litio respecto de esta combinación farmacológica, ya que muchas veces los antiinflamatorios no esteroideos son medicamentos autoindicados por su fácil acceso y rápido efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Referencias

1. Dennison U, Clarkson M, O'Mullane J, Cassidy EM. The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: a retrospective review. *Ir J Med Sci* 2011; 180: 661-665.
2. Silva H, Litio y psiquiatría. Uso clínico, mitos y realidades. Santiago: Mediterráneo, 2011.
3. Correa E, Silva H, Risco L. Trastornos bipolares. Santiago: Mediterráneo, 2006.
4. Faaij RA, Ziere G, Zietse R, Van der Cammen TJ. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 275-6.
5. Monji A, Maekawa T, Miura T, Nishi D, Horikawa H, Nakagawa Y, et al. Interactions between lithium and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 241-2.
6. Rätz Bravo AE, Egger SS, Crespo S, Probst WL, Krähenbühl S. Lithium intoxication as a result of an interaction with rofecoxib. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1189-93.
7. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1328-34.
8. Herschberg SN, Sierles FS. Indomethacin-induced lithium toxicity. *Am Fam Physician* 1983; 28: 155-7.
9. Kelly CB, Cooper SJ. Toxic elevation of serum lithium concentration by non-

- steroidal anti-inflammatory drugs. *Ulster Med J* 1991; 60: 240-2.
10. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674.
 11. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721-28.
 12. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 2006.
 13. Kristoff CA, Hayes PE, Barr WH, Small RE, Townsend RJ, Ettigi PG. Effect of ibuprofen on lithium plasma and red blood cell concentrations. *Clin Pharm* 1986; 5: 51-55.
 14. Reimann IW, Diener U, Frolich JC. Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 283-286.
 15. Ragheb M. The clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 350-4.
 16. Jones MT, Stoner SC. Increased lithium concentrations reported in patients treated with sulindac. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 527-528.
 17. Reimann IW, Frölich JC. Effects of diclofenac on lithium kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 348-52.
 18. Rej S, Herrmann N, Shulman K. The effects of lithium on renal function in older adults - a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; 25: 51-61.

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

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

*Jorge Téllez-Vargas¹,
Juana Villarroel G²,
Daniela Weissblutt P³*

Recibido: marzo 2014

Aceptado: junio 2014

Primer caso clínico

Paciente de 33 años, sexo femenino. Trabajo estable desde hace años. Soltera, vive con sus padres, dos hermanos y su única hija de 10 años.

Paciente sin consultas psiquiátricas previas. En lo médico, antecedente de Hipertensión Arterial diagnosticada el año 2012, sin estudio de hipertensión secundaria, en tratamiento con Losartan el que paciente suspende por su cuenta.

Respecto a antecedentes familiares, hermano mayor estuvo hospitalizado a los 33 años en Clínica Psiquiátrica, con diagnóstico de Depresión Psicótica, en tratamiento hasta la actualidad con Sertralina, Olanzapina y Risperidona. Hermana menor en estudio el año 2013 por una leucopenia de causa aún no precisada.

Paciente es llevada por familiares a la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile (CPU) en abril de 2013, por cuadro

de 15r días de evolución, caracterizado por desorientación temporoespacial fluctuante, disminución del tiempo total de sueño, verborrea, a ratos musitando incoherencias, ideas de perjuicio respecto a su familia, irritabilidad marcada y alucinaciones visuales (ve nítidamente a familiares que no se encuentran en el mismo lugar).

Dadas las alteraciones conductuales anteriormente mencionadas, y dado el antecedente del hermano, madre sospecha etiología psiquiátrica e inicia Olanzapina y Risperidona por las noches, sin respuesta. Síntomas persisten, por lo que consultan a una urgencia psiquiátrica, donde les indican debe descartarse patología neurológica, e indican electroencefalograma y control ambulatorio.

Los días previos a consulta en CPU, se agravan alteraciones del sueño, presenta mayor confusión e irritabilidad. Al examen mental de la primera evaluación en CPU, se describe somnolienta, despertando

¹ Profesor Titular, Universidad del Bosque, Colombia.

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

³ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

con estímulos auditivos. Inestable posturalmente, disártrica. Confusa, fallando en fecha, orientada en espacio. Pierde la temporalidad durante la entrevista. A ratos importantes alteraciones del curso del pensamiento.

Por sospecha de cuadro neurológico, paciente es derivada al servicio de urgencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, siendo ingresada al servicio de Neurología con diagnóstico de un Síndrome Confusional. Se realiza estudio completo:

- **Resonancia nuclear magnética de cerebro:** Se observan focos glióticos subcorticales bilaterales inespecíficos. Sin refuerzo leptomeníngeo.
- **Primer Electroencefalograma (EEG):** EEG digital con una leve desorganización lenta de la base que impresiona secundaria a acción de fármacos (paciente con Lorazepam para manejo conductual en esa fecha). No se observa actividad epileptiforme. Se sugiere controlar.
- **Segundo EEG:** Video EEG digital en paciente confusa, que inscribe base de baja amplitud, lenta en grado leve, con ligera asimetría dada por menor amplitud y pobre estructuración de la base sobre hemisferio derecho. Sin actividad epileptiforme.
- **Punción lumbar:** Agua de roca, aspecto transparente. Glucosa 58. Proteínas 37. Hematíes 5 (frescos 100%). Leucocitos 5 (mononucleares 100%). Al Gram no se observan leucocitos ni bacterias. Cultivo (-). Cultivo bacilo Koch (-). VDRL (-)
- **Otros exámenes (se destaca solo lo positivo):** VHS 40. Anticuerpo antinucleares (ANA) positivo citoplasmático, patrón granular. Niveles Vitamina B12 159. Además se realizó estudio bioquímico y hematológico básico, función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, que resultan normales.

Durante hospitalización paciente evoluciona con agitaciones psicomotoras

diarias, con necesidad de contención farmacológica y mecánica. Confusa, con desorientación fluctuante, alucinaciones visuales y auditivas. En la medida que pasan los días se vuelve cada vez menos cooperadora, por lo que es difícil realizar examen neurológico completo. Dado déficit de vitamina B12 se suplementa en dosis altas endovenosas, tras lo cual parámetros se normalizan, pero persiste clínicamente sin cambios.

Tras la segunda semana de hospitalización, al examen impresiona imantación, flexibilidad cérica, ambivalencia, por lo que en contexto de cuadro catatónico con estudio hasta el momento negativo, se decide solicitar interconsulta a psiquiatría. A las evaluaciones diarias por dicho equipo, se aprecia un examen mental francamente variable. Fenómenos catatónicos diversos y fluctuantes: oposicionismo, obediencia automática, ecopraxia, ecolalia, flexibilidad cérica, rigidez, imantación, alternancia entre momentos de mutismo akinético y agitación psicomotora. Se realiza prueba terapéutica con benzodiazepinas. Recibió hasta 10 mg de lorazepam diarios. Paciente persiste catatónica pero con agravamiento de estado confusional, por lo que se decide suspender benzodiazepinas y manejar con Quetiapina hasta 300 mg.

Además de cuadro catatónico y confusional, durante evolución presenta alteraciones de la memoria anterógrada, y muecas, destacándose periodos de minutos de duración, una o dos veces al día, caracterizados por agitación psicomotora, rigidez y crisis oculogiras. Se toma RNM de control que evidencia una trombosis del seno sagital. Se traslada a unidad de intermedio con diagnóstico de Síndrome Catatónico en estudio y Trombosis Venosa Cerebral en estudio.

Se amplía estudio de líquido cefalorraquídeo, destacando anticuerpos anti NMDA positivos. Ecografía transvaginal en búsqueda de teratoma ovárico, sin hallazgos significativos. Se inician pulsos de Metilprednisolona, tras lo cual paciente presenta mejoría parcial de cuadro catató-

nico. En los siguientes días paciente evoluciona con signos inflamatorios en ambas rodillas. Es evaluada por Reumatología, quienes plantean como unidad diagnóstica una mesenquimopatía, probablemente un Lupus Eritematoso Sistémico (LES) dada la encefalitis, trombosis y artritis, además de anticuerpos antinucleares positivos. Se plantea inicio de Ciclofosfamida, paciente evoluciona en forma favorable, con disminución de sintomatología psicótica y remisión de sintomatología catatónica, con franca mejoría en lo cognitivo. Presenta al alta sintomatología depresiva, por lo que se inicia manejo con Escitalopram con buena respuesta. En controles se suspende gradualmente Haloperidol, paciente no ha presentado nuevamente sintomatología psicótica.

Diagnósticos al alta:

- I. Síndrome Catatónico
- II. –
- III. Encefalitis anti NMDA. Observación mesenquimopatía (LES). Trombosis seno sagital.
- IV. –
- V. GAF 51-60% (al alta)

Segundo caso clínico

Paciente de sexo masculino, 44 años. Profesional, sin trabajo actualmente. Sin antecedentes médicos relevantes, salvo por un Hipotiroidismo secundario al uso de litio, en tratamiento actual con Levotiroxina 200 ug. Como antecedente familiar relevante, madre con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB).

Paciente presenta primer episodio psicótico a los 23 años, mientras cursaba su último año de universidad. En dicha oportunidad, cuadro caracterizado por aumento de la actividad intencionada, disminución del tiempo total de sueño, angustia a ideas de contenido paranoide. Por la gravedad de los síntomas y la imposibilidad de manejo ambulatorio requirió una primera hospitalización en la cual recibió 16 sesiones de TEC seguida de otras 8 sesiones duran-

te el año 1991. Con este tratamiento remite la sintomatología psicótica y se logra la eutimia. Luego de internación se mantiene en tratamiento ambulatorio con litio y carbamazepina, el que abandona años después por mantenerse eutímico.

El año 2005 vuelve a presentar cuadro de características maniformes de corta duración seguido de un primer episodio depresivo que por la gravedad, principalmente inhibición cercana al estupor, requiere de una nueva hospitalización. Tras este episodio, presenta síntomas depresivos recurrentes. Inicia manejo con múltiples antidepresivos, estabilizadores y antipsicóticos. Único fármaco al cual respondió fue Tranicipromina que no pudo mantener por costos. Entre el 2005 y el 2010 recibe 5 series de TEC de 4, 8, 8,19 y 3 sesiones respectivamente.

El año 2011 nuevamente se hospitaliza por cuadro de agitación psicomotora, ideas paranoides, mutismo, alteraciones del curso del pensamiento, embotamiento afectivo, suspicacia y rigidez catatónica. En dicha hospitalización se indicó tratamiento con carbonato de litio, ácido valproico, quetiapina y diazepam. Por mala respuesta y aparición de efectos adversos se decide manejar nuevamente con TEC.

En Enero del 2012 se inicia tratamiento con clozapina paralelo a otras 16 sesiones de TEC. Se llega a usar 500 mg de clozapina con respuesta clínica parcial. Además se asocia Litio y Ácido Valproico. En agosto de 2012 nuevamente presenta sintomatología depresiva e ideas paranoides, las que empeoran con los meses. En octubre de 2012 se agrega sertralina y se inicia estimulación magnética transcraneal, tras lo cual se presenta más enlentecido, mutista, hipomímico y catatónico.

Dada evolución clínica desfavorable a pesar de múltiples tratamientos, paciente ingresa a CPU en marzo de 2013 con cuadro de estupor catatónico. Durante la primera semana de internación, el paciente se mantuvo estuporoso, hipomímico, perplejo y mutista. Se entrevista a paciente en reunión clínica, se plantea como diag-

nóstico cuadro estuporoso, con una observación de TAB y observación de Esquizofrenia Catatónica. Se decide suspender medicamentos y observar cuadro clínico sin ellos (Clozapina 300 mg, Sertralina 50 mg, Tamaril 2 mg). Se inicia lorazepam 2mg vía oral cada 8 hrs. Tras dos horas de la primera dosis de lorazepam paciente presenta una recuperación aguda de las funciones motoras y del lenguaje. Destaca el establecer un buen contacto con el entrevistador, afecto concordante y ausencia de alteraciones formales del curso del pensamiento, persistiendo un contenido paranoide. Se determina un TAB I como diagnóstico presuntivo del cuadro catatónico y se inicia terapia con litio. Durante los días siguientes el paciente volvió a presentarse inhibido y mutista y se decide realizar una prueba terapéutica con lorazepam 2mg endovenosos, tras lo cuál comenzó a recuperar paulatinamente los movimientos y el habla logrando establecer un diálogo fluido al cabo de algunos minutos.

Llega a una dosis de litio de 1350 mg en tres tomas. Litemia 0,7 mEq/L. Se asoció a la terapia con litio olanzapina 5 mg. Se reevalúa en reunión clínica, donde se aprecia paciente con una psicomotricidad normal, contacto adecuado con entrevistador, persistiendo con algunas ideas paranoides que enjuicia parcialmente. Sin alteraciones del curso del pensamiento. Algo lábil emocionalmente. Desde ese momento paciente no volvió a presentar síntoma catatónico alguno por lo que finalmente se decide el alta para continuar manejo ambulatorio.

Inicialmente con buena evolución posterior al alta, sin embargo comienza a presentar ideas de perjuicio por parte de familiares, por lo que se aumentan dosis de olanzapina a 20 mg y se agrega aripiprazol hasta 30 mg. Desde septiembre ha presentado deterioro global en lo anímico y en lo volitivo, destacando una disminución en el funcionamiento global, ánimo depresivo, anhedonia y dificultades en concentración. Se agregó mirtazapina 30 mg y amantadina 200 mg. En controles posteriores paciente presenta un enlentecimiento global

en lo psicomotor, con pestañeo en salva y tendencia a las posturas flexoras, ánimo depresivo, al pensamiento ideas de culpa e ideas deliroides de perjuicio, ideación suicida pasiva. Apetito aumentado con craving por carbohidratos. En este contexto, se decide reingresar a paciente en noviembre de 2013. Se realizan 9 sesiones de TEC, con buena respuesta clínica, con ánimo tendiente a la eutimia y franca disminución de la productividad psicótica. Paciente actualmente en controles ambulatorios, en tratamiento con Carbonato de Litio (última litemia en 0,8 mEq/l), Olanzapina, Sertralina, Mirtazapina, Memantina, Lorazepam y Levotiroxina. Se ha mantenido sin síntomas de la serie catatónica, pero con alteraciones subsindromáticas del polo depresivo e ideas de persecución que se encuentran actualmente encapsuladas.

Diagnósticos al alta:

- I. Síndrome catatónico. TAB I. Episodio depresivo severo con síntomas psicóticos.
- II. Tipus Mellancholicus
- III. Hipotiroidismo en tratamiento
- IV. Disfunción familiar
- V. GAF 51-60% (al alta)

Preguntas:

- Comente, por favor, los diagnósticos de estos pacientes.
- ¿Cuál es la relevancia de la catatonía como manifestación psicopatológica en cuadros clínicos de diversa etiologías? ¿Su relevancia en los casos mostrados?
- ¿Qué consideraciones haría de la terapéutica de la catatonía y/o de los casos descritos?

Respuesta Introductoria:

Dra. Juanita Villarreal

La catatonía se caracteriza por la presencia concomitante de síntomas motores, afectivos y conductuales que afectan las acciones voluntarias de un sujeto dirigidas a un objetivo específico. La tradición psiquiátrica post Kraepeliniana había limitado los síntomas catatónicos como un subtipo

de la esquizofrenia, sin embargo en la actualidad existe suficiente evidencia para afirmar que estos síntomas constituyen un síndrome multicausal posible de aparecer en patologías tanto médicas como psiquiátricas.

Resulta relevante reconocer precozmente la presencia de síntomas catatónicos puesto que éstos se asocian a disfunción vegetativa y autonómica empeorando el pronóstico vital de la enfermedad de base.

La evaluación clínica de un síndrome catatónico debe considerar la forma de inicio de los síntomas (agudos, subagudos, crónicos, persistentes o fluctuantes), el nivel de conciencia (lucidez o confusión) y el grado de disfunción autonómica (hipo o hipertensión, inestabilidad hemodinámica, taquicardia, diaforesis, fiebre).

El análisis del primer caso clínico permite destacar:

1. Paciente previamente sana, sin antecedentes psiquiátricos personales.
2. Comienzo agudo del cuadro clínico.
3. Presencia de compromiso cuantitativo de conciencia.
4. Síntomas catatónico fluctuantes entre la hipo y la hiperactivación motora.
5. Síntomas psicóticos mal estructurados.
6. Marcados déficits de memoria, con falsos reconocimientos y eventualmente fabulaciones.

La forma de presentación orienta a un cuadro médico o neurológico, pese a que los exámenes iniciales resultan normales. Sólo destaca la presencia de Anticuerpos Antinucleares positivos, los que asociados a síntomas inflamatorios articulares posteriormente favorecen plantear el diagnóstico de Mesenquimopatía.

Se describe la aparición de muecas persistentes y crisis oculogiras, las que si bien pueden aparecer en varias patologías, en este contexto clínico obligan a considerar el diagnóstico de encefalopatía por anti-

cuerpos anti N-Metil-D-Aspartato, puesto que las muecas bizarras repetitivas y las crisis oculogiras no convulsivas han sido descritas como patognomónicas de esta patología autoinmune.

La evolución hacia el rápido y marcado deterioro, presentando incluso una trombosis de seno venoso obligan a manejo médico intensivo. Se cumplen criterios para síndrome catatónico de causa médica reumatológica autoinmune, posiblemente una mesenquimopatía (Lupus eritematoso sistémico?). Este diagnóstico es apoyado por la favorable respuesta clínica al tratamiento inmunosupresor con ciclos de ciclofosfamida. Hemos controlado cercanamente a esta paciente, quien mantiene tratamiento inmunosupresor y anticoagulante, se ha suspendido los psicofármacos, y a los 6 meses de la hospitalización se encuentra estable, asintomática y con preservación de las funciones cognitivas al nivel previo al cuadro descrito.

El análisis del segundo caso clínico permite destacar:

1. Cuadro de presentación episódica, que debuta con un primer episodio de manía psicótica lúcida a los 23 años de edad. Se realiza diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, descartándose consumo de sustancias y patologías médicas. El tratamiento de mantención con carbonato de Litio y carbamazepina mantienen eutimia durante 13 años.
2. Los años 2005 y 2011 presenta episodios depresivos severos, el 2005 con estupor catatónico, y el 2011 con agitación catatónica y psicosis, ambos episodios requieren nuevamente terapia electroconvulsiva y múltiples fármacos. Destaca que no logra completa remisión.
3. El año 2012, en relación a persistencia de síntomas psicóticos se inicia tratamiento con Clozapina, fármaco que empeora los síntomas motores, llegando nuevamente al estupor catatónico. Al suspender Clozapina se

objetiva significativa mejoría anímica y motora, sin empeorar lo psicótico.

4. Durante el año 2013 su evolución es fluctuante en ánimo, síntomas catatónicos y psicóticos. Es posible resumir que la mantención de Carbonato de Litio en niveles plasmáticos cercanos a 1, el uso de Benzodiazepinas a permanencia en dosis medias a altas, y la adición de Memantina han permitido lograr eutimia y controlar sintomatología catatónica y psicótica.

Este caso de catatonía de causa psiquiátrica confirma lo descrito en la literatura que la terapia electroconvulsiva es el tratamiento más efectivo y rápido para el tratamiento de la catatonía. También que las benzodiazepinas son fármacos de gran utilidad, tanto para el diagnóstico (Prueba de lorazepam EV) como para el tratamiento a corto y largo plazo. Una evidencia más reciente es que fármacos agonistas NMDA, como la memantina, tienen efecto positivo en la reducción de los síntomas catatónicos.

A diferencia de las catatonías de causa médica, en que el tratamiento es el de la enfermedad de base, en las catatonías del ámbito psiquiátrico es posible tratar el síndrome catatónico con un esquema terapéutico complementario al de la enfermedad de base.

Respuestas:

P: Comente, por favor, los diagnósticos de estos pacientes

R: Dr. Jorge Téllez-Vargas (J T-V)

Los llamados síntomas permanentes o fundamentales de la esquizofrenia suelen estar presentes en todos los casos y en todos los períodos de la enfermedad pero para poder reconocerlos con certeza deben haber alcanzado un cierto grado de intensidad; por ejemplo, el característico trastorno asociativo siempre está presente, pero no siempre tiene el grado de intensidad que permita reconocerlo y, obviamente, puede pasar desapercibido para algunos clínicos.

Además de los síntomas permanentes o fundamentales se pueden observar otras manifestaciones secundarias como las ideas delirantes, las alucinaciones o los síntomas catatónicos, que si bien sugieren el diagnóstico de esquizofrenia, no son patognomónicos de esta enfermedad.

En los dos casos clínicos es posible que el clínico se vea influenciado por los antecedentes familiares del primer paciente o los episodios afectivos previos del segundo paciente y sospeche la presencia de un trastorno esquizofrénico, como primer posible diagnóstico e inicie el tratamiento con la prescripción de antipsicóticos: olanzapina, risperidona o clozapina.

Como se trata de un error en el diagnóstico, la enfermedad de base continúa su evolución y en el caso de la primera paciente se incrementa el compromiso de la conciencia y la intensidad de síntomas como las alteraciones del sueño, la confusión mental y la irritabilidad, que lleva a los tratantes a contemplar la posibilidad de un cuadro neurológico, como en efecto se pudo comprobar con los exámenes paraclinicos.

La encefalitis Anti-receptor NMDA (NMDAR) fue reconocida oficialmente en el 2007 y es la causa más frecuente de la encefalitis autoinmune y paraneoplásica.

Aproximadamente el 80% de los pacientes son mujeres. El síndrome característico se desarrolla en varias etapas, con una fase prodrómica de fiebre, malestar general, dolor de cabeza, síntomas de las vías respiratorias superiores, náuseas, vómitos y diarrea, que es seguida por la aparición, en las próximas dos semanas, de síntomas psiquiátricos como insomnio, delirios, hiperreligiosidad, paranoia, alucinaciones, apatía y depresión, que pueden sugerir la presencia de un trastorno depresivo psicótico. Pueden presentarse síntomas catatónicos, convulsiones, movimientos anormales, inestabilidad autonómica, compromiso de la memoria que pueden ayudar a establecer el diagnóstico de la encefalitis, si son valorados acertadamente por el clínico.

La presencia de anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA en el LCR y el suero confirma el diagnóstico de la encefalitis NMDAR, pero es necesario continuar en la búsqueda minuciosa de un tumor subyacente, especialmente si se trata de un paciente femenino de raza negra.

El tratamiento comprende la llamada primera línea de inmunoterapia (corticosteroides, la plasmaféresis y aplicación de inmunoglobulina intravenosa) y la resección del tumor subyacente.

R: Dra. DW

Ambos pacientes presentan fenómenos claros de la serie catatónica; la primera de ellas con manifestaciones variadas y cuya característica es la alternancia, desde la rigidez y la akinesia hasta la agitación. En el segundo caso, manifestaciones tendientes al mutismo y estupor. Este es un primer punto relevante, pues deja en evidencia lo polimorfos y diversos que pueden ser los cuadros catatónicos. Si ponemos atención a lo longitudinal, en cuanto a la historia y evolución, no cabe duda que se trata de manifestaciones catatónicas en cuadros de base esencialmente diferentes. En el primer caso, hablamos de una paciente sin antecedentes psiquiátricos, que debuta con un cuadro catatónico de inicio agudo a los 33 años. El segundo caso, se trata de un paciente con historia de psicosis y fases anímicas desde la adultez temprana, alrededor de los 20 años, donde la catatonía se enmarca en el contexto de un cuadro psicótico de difícil manejo y larga evolución.

Otro punto a tener en consideración, es la sintomatología que acompaña al cuadro catatónico en el corte transversal. En el primer caso, llama la atención la desorientación temporoespacial fluctuante, alteraciones de memoria anterógrada y crisis oculogiras. Por ende, resulta lógico considerar como primera opción una patología de origen médico o neurológico como etiología. En particular, en este caso, las alteraciones psiquiátricas, de memoria y las crisis oculogiras forman parte del cuadro clínico de la Encefalitis anti NMDA (sos-

pechado y confirmado con anticuerpos en líquido cefaloraquídeo). Es poco probable que un cuadro endógeno explique la alteración de conciencia y motora que presenta esta paciente.

Por lo tanto, teniendo en consideración los aspectos anteriormente mencionados, el Síndrome Catatónico de la primera paciente se explicaría por la patología orgánica de base, en este caso Encefalitis anti NMDA y una probable mesenquimopatía. En esta paciente llegar a establecer un diagnóstico etiológico específico fue complejo y requirió de un largo tiempo de estudio, aunque existían elementos suficientes para plantear un cuadro neurológico. De acuerdo a las propuestas del DSM 5, esta paciente se podría haber diagnosticado inicialmente como una Catatonía no Especificada, donde la condición médica general es sospechada, pero aún no puede ser demostrada. Una vez confirmada la encefalitis, de acuerdo a este manual, correspondería a una Catatonía Secundaria a Enfermedad Médica.

En el caso del segundo paciente, existen fases anímicas claras, debutando con una manía psicótica en la adultez temprana, y en lo longitudinal presentado un Trastorno Afectivo Bipolar con un polo predominante depresivo. Los síntomas de la serie catatónica se presentaron durante una fase anímica clara, en un paciente con un cuadro endógeno previamente diagnosticado, de 20 años de evolución. La presentación clínica difiere evidentemente de la primera paciente.

P: ¿Cuál es la relevancia de la catatonía como manifestación psicopatológica en cuadros clínicos de diversa etiologías?
¿Su relevancia en los casos mostrados?

R: Dr. J T-V

La catatonía es un síndrome psicomotor que incluye alteraciones de la motilidad voluntaria e involuntaria como trastornos de la postura (inhibición psicomotriz, estupor catatónico) y del tono muscular (catalepsia, flexibilidad cérea), del lenguaje (ecolalia, mutismo, verbigeración), manierismos,

estereotipias motoras y alteración en los movimientos inducidos (obediencia automática, ecopraxia). Además, el estupor, la excitación, el nudismo, la verbigeración, la perseveración y la inestabilidad vegetativa también son considerados como síntomas que hacen parte del síndrome catatónico.

Kahlbaum (1870) consideró que la catatonía constituía un estadio en la evolución de la psicosis única, caracterizada por negativismo psicótico, mutismo, catalepsia, estereotipias, verbigeración, convulsiones, trastornos somáticos y crisis de hiperactividad o de inhibición psicomotriz.

Años más tarde, Kraepelin integró un síndrome de síntomas motores específicos y persistentes (negativismo, gestos, muecas, estereotipias y ecopraxia) como el subtipo catatónico en la demencia precoz. Posteriormente, Bleuler agregó a estos síntomas, las contracciones musculares irregulares, las fibrilaciones musculares de la cara, el temblor y la disminución en la oscilación de los brazos durante la marcha.

La catatonía suele aparecer en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos graves, como el trastorno bipolar, o como consecuencia de lesiones de los ganglios basales, lesiones del sistema límbico, alteraciones metabólicas y procesos tóxicos o infecciosos (enfermedad de von Economo).

La catatonía no es un síntoma patognomónico de la esquizofrenia. Bleuler observó que más de 50% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas catatónicos, ya sean persistentes o recurrentes, pero a pesar de esta frecuencia tan alta, consideró a la catatonía como un síntoma no específico de la esquizofrenia. Karl Leonhard (1995) consideró que los síntomas catatónicos se presentan en las psicosis cicloides, en las esquizofrenias no sistemáticas y en las formas no catatónicas de las esquizofrenias no sistemáticas. Hoy en día, el DSM-5 considera a la catatonía como un especificador y a la esquizofrenia como un trastorno único, dejando atrás las anteriormente llamadas formas clínicas de

esquizofrenia paranoide, catatónica, indiferenciada y residual.

La catatonía suele ser un síntoma que aparece en varias enfermedades dada la complejidad de las conexiones neuronales que son el sustrato neurobiológico de los movimientos voluntarios.

El sistema motor cerebral comprende las cortezas motora y premotora, los ganglios basales, el tallo cerebral, el cerebelo y los trastos de sustancia blanca que conectan estas estructuras cerebrales.

Las áreas corticales somato sensoriales que procesan la información acerca del medio externo y las que traducen las motivaciones en planes de acción están conectadas con las áreas motoras primaria (área 4 de Brodmann) y el área premotora (área 6). Las neuronas que conforman estas dos áreas de la corteza motora forman con sus axones la vía córtico-espinal, que es la responsable del movimiento.

El cerebelo y los ganglios basales son responsables del refinamiento, el modelado y la planificación de los movimientos, mediante sus conexiones con las áreas motoras corticales.

Kandel afirma que el cerebelo regula el movimiento y la postura, al comparar y compensar los errores en el movimiento al cotejar los movimientos proyectados con los realizados, mediante el análisis de las señales de retroalimentación internas y externas. Además, el cerebelo puede modificar los programas motores centrales de modo que los próximos movimientos se ajusten a lograr el objetivo y se cometan menos errores. Las lesiones cerebelosas no provocan parálisis pero bloquean la coordinación de los movimientos oculo-motores, impiden el mantenimiento del equilibrio y disminuyen el tono muscular.

El sistema motor cerebral está organizado en diferentes bucles paralelos, de los cuales dos bucles están involucrados en el control motor. La primera vía es responsable de la acción excitatoria directa y comprende las neuronas situadas en el putamen que contienen receptores D2

de dopamina y las sinapsis gabaérgicas inhibitorias 2 que conectan el cuerpo estriado con el pallidum interno y el tálamo. La segunda es la vía indirecta inhibitoria, que incluyendo las sinapsis gabaérgicas inhibitorias 3 que conectan el estriado con el pallidum externo, con la sustancia nigra, con el pallidum interno y con el tálamo. En esta vía, las neuronas del putamen de la vía indirecta tienen receptores de dopamina D1, y las sinapsis entre la sustancia nigra y el pallidum interno son de tipo glutamatérgico. Ambas vías empiezan con entradas glutamatérgicas de la corteza premotora al estriado y terminan con aferentes glutamatérgicos del tálamo a la corteza motora. En condiciones normales, la salida de las dos vías es equilibrada y conduce a un tono inhibitorio sobre los núcleos talámicos, que es desinhibido cada vez que se realiza una acción. Estas consideraciones clínicas y neurobiológicas explican la aparición de los síntomas catatónicos en los dos pacientes: de un lado, como consecuencia de una lesión neurobiológica, en la cual llaman la atención los trastornos de la conciencia, especialmente la obnubilación, que sugieren compromiso del sistema nervioso central y, en segundo lugar, los síntomas aparecen en el trascurso de un nuevo episodio afectivo, en el contexto de un trastorno bipolar tipo I, en donde se sospecha alteraciones en la transmisión glutamatérgica en la corteza prefrontal y en las conexiones cortico-subcorticales.

R: Dra.DW

La Catatonía por muchas décadas fue conceptualizada como un cuadro clínico estrechamente ligado a la Esquizofrenia (EQZ). Esto se debió, en gran parte, al legado de Kraepelin que incorpora los conceptos de Kalbaum al de Demencia Precoz, y la continuación de Bleuler con la EQZ Catatónica como un subgrupo específico de esta enfermedad. No obstante, la Catatonía se entiende en la actualidad como un cuadro sindromático cuyas causas son diversas, entrelazándose los campos de la Psiquiatría, Neurología y Medi-

cina, con múltiples etiologías posibles. De este modo, la relación directa entre EQZ y catatonía no es conceptualmente aceptada, lo que ha obligado realizar modificaciones nosológicas. En el caso del DSM, en su cuarta versión ya se incluye la Catatonía como especificador de Trastornos del Ánimo y también como cuadro secundario a enfermedad médica, modificación importante respecto a las versiones anteriores de este manual. Sin embargo, hay autores que consideran la catatonía como una entidad propia y que debiera estar diferenciada como tal en las clasificaciones actuales. El DSM 5 incluye a la catatonía como especificador de otros cuadros psicóticos además de la EQZ y los trastornos del ánimo, eliminando el subtipo de EQZ catatónica. Desde esta perspectiva, la catatonía sería un acompañante a un cuadro psiquiátrico o médico y, por lo tanto, no es una entidad en sí misma.

En el primer caso, queda en evidencia lo importante que es considerar la catatonía como un cuadro de posible etiología médica. Que en un paciente no se encuentre inicialmente una causa clara, ya sea por la limitación de nuestros exámenes de laboratorio o imagenológicos, no es motivo suficiente para determinar que un cuadro es de origen psiquiátrico. Para tal es necesario buscar criterios basados en la psicopatología y la evolución clínica, y no criterios de descarte. Por lo tanto, en primer lugar la catatonía tiene relevancia como unidad sindromática que obliga a la búsqueda de diversas etiologías.

Cobra importancia también por las complicaciones que pueden agregarse. Independiente de la causa, los pacientes catatónicos tienen mayor morbimortalidad por diversas complicaciones (neumonía aspirativa, tromboembolismo pulmonar, íleo, infección del tracto urinario, deshidratación, entre otras). Por lo tanto, la relevancia de la catatonía radica en una urgencia neuropsiquiátrica, tanto por la posibilidad de encontrar una etiología que esté en relación a enfermedades tratables (y a veces

curables), como por las complicaciones directas o indirectas del cuadro catatónico.

P: ¿Qué consideraciones haría de la terapéutica de la catatonía y/o de los casos descritos?

R: Dr. J T-V

La prevalencia de la catatonía pareció disminuir en el último siglo. Sin embargo, este efecto no puede ser atribuido al tratamiento con los antipsicóticos, sino que parecer ser el resultado de una disminución del reconocimiento del síndrome catatónico, más que a una verdadera disminución de las tasas de prevalencia, porque en estudios concienzudos y bien diseñados se observa que cerca del 80% los pacientes con esquizofrenia presentan al menos un síntoma catatónico. Por otra parte, ha hecho carrera considerar que la catatonía es un síntoma característico de la esquizofrenia, consideración que va en contravía con lo expuesto por Kraepelin, Leonhrad, Bleuler e inclusive, por la Asociación Americana de Psiquiatría en las versiones del DSM-IV y el DSM-5.

Los cambios realizados en el DSM-5, permiten considerar a la catatonía no solamente como un especificador para la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo, como estaba contemplado en el DSM-IV, sino como un especificador para otros trastornos psicóticos, como el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve y el trastorno psicótico inducido por sustancias. Estos cambios deberían mejorar el reconocimiento de la catatonía en toda la gama de trastornos psiquiátricos y facilitar su tratamiento específico.

Actualmente, las benzodiacepinas son los agentes psicofarmacológicos de primera línea en el tratamiento de la catatonía, obteniéndose buenos resultados terapéuticos, como pudo observarse en la primera paciente.

La terapia electroconvulsiva es también un tratamiento de primera línea, que permite tratar en forma simultánea las altera-

ciones afectivas y la catatonía, como pudo observarse en el segundo paciente.

Sin embargo, se ha informado que en varios casos no se obtienen buenos resultados con las benzodiacepinas y con la terapia electroconvulsiva, por lo que se han desarrollado estrategias terapéuticas con la memantina, un antagonista de los receptores NMDA, con el que se han obtenido buenos resultados, aunque no de todo concluyentes.

R: Dra. DW

En la segunda mitad del siglo XX llamó la atención el descenso en la frecuencia los casos de catatonía, que se atribuyó (probablemente en forma errada) al uso de antipsicóticos. En la primera mitad del siglo XX con el uso de los barbitúricos se observó una franca mejoría en los pacientes catatónicos. Los barbitúricos fueron reemplazados posteriormente por benzodiacepinas (BDZ) en forma parenteral, mostrando los pacientes una sorprendente mejoría, e incluso disminuyendo la sintomatología tras una única dosis. Desde hace varias décadas las BDZ han sido uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la catatonía. En lo farmacológico, existe controversia respecto al uso de antipsicóticos. Actualmente se recomienda tratar en primera instancia la catatonía, y una vez resuelta tratar el cuadro de base. Esto, dada la evidencia de un mayor riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes catatónicos al usar antipsicóticos (sobre todo de primera generación), lo que implica ser cauteloso a la hora de usar este tipo de fármacos.

Sin duda, el tratamiento de elección en los cuadros catatónicos, es la Terapia Electroconvulsiva (TEC), sobre todo cuando hay escasa o parcial respuesta a BDZ. Se ha utilizado TEC por varias décadas con buenos resultados. Una de las indicaciones de TEC son los cuadros psicóticos y anímicos con manifestaciones de la serie catatónica, lo que no debiera retrasar en demasía su inicio una vez asegurado el diagnóstico. En el segundo caso queda manifiesta la buena respuesta del paciente

a BDZ; por lo que se decidió no realizar inicialmente TEC, lo que es conceptualmente válido. En el transcurso de un año el paciente presentó nuevamente cuadro cercano al estupor catatónico, y en esa oportunidad se realizó TEC, con buena respuesta.

Respecto a la primera paciente, cabe preguntarse si hubiera sido adecuado realizar TEC. Se ha mencionado anteriormente que la catatonía puede tener múltiples causas, y que lo indicado es tratar primero las manifestaciones catatónicas y posteriormente la patología de base. Sin embargo, ¿qué sucede con pacientes cuya causa es un cuadro en donde hay una directa injuria o inflamación a nivel cerebral? Cabe la duda, dado que la encefalitis es una contraindicación de TEC, pero por otro lado, la catatonía es una indicación. En esta paciente se decidió tratar la causa de base con terapia esteroideal e inmunosupresores y no realizar TEC, con lo que la sintomatología remitió. Si bien existen reportes de casos de TEC en Lupus con manifestaciones neuropsiquiátricas y catatonía (tras fracaso de inmunosupresores o en conjunto con ellos), no hay hasta el momento estudios que avalen esta aseveración y por lo tanto impresiona que, en este caso, no realizar TEC fue la opción terapéutica más prudente.

REFERENCIAS

1. Fink M Fink M. Catatonia: A Syndrome Appears, Disappears , and Is Rediscovered. *Can J Psychiatry* 2009; 54(7): 437-45.
2. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;(441):1-47.
3. Fink M, Taylor MA. The many varieties of catatonia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 (suppl 1): I8-I13.
4. Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, Hobson D. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3(6):338-342.
5. Kahlbaum K. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit. Berlin: Hirschwald, 1874
6. Kahlbaum K. The clinico-diagnostic perspective in psychopathology. 1878. *Hist Psychiatry* 2007;18(70 Pt 2):233-245.
7. Kahlbaum KL, Berrios GE. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten Part III (The classification of mental disorders Part III). Translated and with an introduction by G. E. Berrios. *Hist Psychiatry* 1996;7(25):167-181.
8. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neurosciences. Third Edition. East Norwalk, Connecticut: Prentice Hall International Inc, 1991
9. Kuppaswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(4):388-91.
10. Levenson JL. Medical Aspects of Catatonia. *Prim Psychiatry* 2009; 16(3): 23-6.
11. Obregon DF, Velasco RM, Wuerz TP, Catalano MC, Catalano G, Kahn D. Memantine and catatonia: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract* .2011;17(4):292-9.
12. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013.;146(1-3):1-9.
13. Smith JH, Smith VD, Philbrick KL, Kumar N. Catatonic Disorder Due to a General Medical or Psychiatric Condition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24(2): 198-207.
14. Tandon R, Heckers S, Bustillo J, Barch DM, Gaebel W. Catatonia in DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 ;150(1):26-30.
15. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own.

- Am J Psychiatry 2003;160(7):1233-1241.
16. Tellez-Vargas J, Taborda LC, Burgos C. Psicopatología Clínica: El síntoma en las neurociencias. Bogotá, Tercera Edición, Editorial El Bosque, 2014
 17. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. Neuropsychobiol 2012; 66(2):77-92.
 18. Wong E, Ungvari GS, Leung SK, Tang WK. Rating catatonia in patients with chronic schizophrenia: Rasch analysis of the Bush-Francis Catatonia Rating Scale. Int J Methods Psychiatr Res 2007;16(3):161-70.

Instrucciones para los autores

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

- tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso los estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, describalas 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 (Ej: 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, explícite 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 estos es superior a seis, deben nominarse los primeros seis y añadir la expresión *et al.* en cursiva.

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

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

b. Organización como autor

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

c. Volumen con suplemento

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

d. Numeración de páginas con números romanos

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

II. Libros y monografías

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

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

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

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

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

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

c. Capítulo de libro

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

III. Otras fuentes

a. Material audiovisual

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

b. Material electrónico

Revista on-line

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

Documento en sitio Web de organización

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

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

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

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la Revista de Trastornos del Animo, 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 Animo, 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.

Discontinuar la 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 séptico 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 neurolepticos 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 concurrente de litio con neurolepticos 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 neurológico 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 maniacos.

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, hipertonía, 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 farmacológica, 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.
6. Tiazidas, las cuales exhiben un efecto anti-diurético 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, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, hiperreflexia, desórdenes del habla, confusión, somnolencia y nistagmo):

1. Neurolepticos (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 período 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 período de lactancia.

Capacidad de desempeñar tareas que requieren discernimiento, habilidades psicomotoras o cognoscitivas

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 de 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 eutiroido, hipotirodismo, hipertirodismo, hiperparatiroidismo.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Hiperlicemia, 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 ante reflejos osteoendinosos, síntomas extrapiramidales, convulsiones, balbuceo, mareos, vértigo, nistagmo, estupor, coma, pseudotumor cerebral, cefalea, disgeusia, miastenia gravis.

Trastornos oculares:

Escotoma, visión borrosa.

Trastornos cardíacos: Alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias), de la cual la bradicardia ocasionada por distensión 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, folcúlitis, 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) ó 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 Zoba 107 (Ex 8395), Módulo A6, Santiago, Chile,

GDS17

Fecha de última revisión: 24/06/2010.

GlaxoSmithKline

