



ISSN 0718-2015

Revista Trastornos del Ánimo

Unidad de Trastornos Bipolares
Clínica Psiquiátrica Universitaria
Hospital Clínico
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares
Capítulo Chileno de la ISBD

Vol. 11, N° 1, Enero - Junio 2015



REVISTA TRASTORNOS DEL ANIMO

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 Asociados / Associate Editors

Luis Risco N.

Paul Vörhinger

Comité Editorial Nacional / National Editorial Board

Enrique Jadresic

Juan Carlos Martínez

Pedro Retamal

Graciela Rojas

Hernán Silva

Gustavo Figueroa

Muriel Halpern

Corrección de estilo:

Josefina Correa

Lorena Seeger

Traductoras:

Josefina Correa

Johanna Albala

Representante Legal

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Comité Editorial Internacional / International Editorial Board

Ari Albala (EEUU)

Renato Alarcón (EEUU)

José Luis Ayuso (España)

Kiki Chang (EEUU)

Francesc Colom (España)

Alberto Fernández (Perú)

Valentim Gentil (Brasil)

Nassir Ghaemi (EEUU)

Miguel Gutiérrez (España)

John Kelsoe (EEUU)

Flavio Kapczinski (Brasil)

Manuel Ortega (Venezuela)

Jan Scott (Reino Unido)

Sergio Strejilevich (Argentina)

Jorge Téllez (Colombia)

Leonardo Tondo (Italia)

Eduard Vieta (España)

Sydney Zisook (EEUU)

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

Diseño:

Juan Silva / jusilva2@gmail.com

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



Indice / Index

Editorial	4
Artículos Originales / Original Articles	
• Trastorno Bipolar de Inicio Temprano y Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad: ¿Clínicamente diferenciables? <i>Early Onset Bipolar Disorder and Attention Deficit Disorder/Hyperactivity: Clinically distinguishable?</i> Alberto Fernández A.	7
• Alteraciones en el funcionamiento ejecutivo asociadas a características clínicas en trastornos bipolar tipo I. <i>Neuroexecutive cognitive functioning associated to different clinical presentations in patients with bipolar I disorder.</i> Roberto Gárate M., Fernando Ivanovic-Zuvic R.	18
• Consideraciones sobre el espectro bipolar <i>Considerations on bipolar spectrum</i> Abel Morales A., Magdalena Bello S., Mai Ling Loo M, Fernando Ivanovic-Zuvic R.	32
• Nuevas aproximaciones en la Teoría Inflamatoria de la Depresión. <i>New Approach in to the Inflammatory Theory of the Depression.</i> Raúl Sánchez M., Paula Merino M., Rodrigo Valenzuela R., Luis Risco N.	42
Estudios Clínicos / Clinical Studies	
• “Historia de dos polos”, elaborando la noción de enfermedad, a propósito de un caso clínico. <i>“The Story of Two Poles”, an elaboration of the notion of disease upon a clinical case.</i> Carolina Zárate P.	67
• Trastornos de la imagen corporal en el sexo masculino: el caso de Franz Kafka. <i>Bodyimage disorders in males: the case of Franz Kafka and the anorectic syndrome.</i> Rosa Behar A., Marcelo Arancibia M., Cristóbal Heitzer M.	74
• Instrucciones para los Autores / <i>Instructions to authors</i>	85





Editorial

En primer lugar comentaremos que el Diplomado en Trastornos del Ánimo de la Clínica Psiquiátrica Universitaria se está llevando a cabo con una excelente concurrencia de alumnos, junto a actividades docentes de gran nivel. Esta tercera versión cuenta con docentes que han perfeccionado sus ponencias y se han incorporado otros con vasta trayectoria en el tema que se les ha solicitado. Los trabajos de investigación han avanzado y muchos de ellos serán conocidos en esta revista. El diplomado permitirá incrementar el número de especialistas, además de los ya formados, que a través del perfeccionamiento en lo que se ha denominado Educación Médica Continua estarán en la primera línea del conocimiento. Muchos de ellos provienen de distintas regiones del país, por lo que esta capacitación de posgrado beneficiará tanto a otros colegas como a amplios sectores de nuestra población.

Por otro lado, los alumnos de Post Grado de Psiquiatría de Adultos -como parte de su formación en la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria- han desarrollado serias y sistemáticas revisiones temáticas que se cristalizan en la elaboración de artículos que muchas veces se publican en nuestra revista. Esto requiere de un esfuerzo en el cual todos los alumnos participan formulando críticas constructivas durante todo el

desarrollo del proyecto que se prolonga por todo un semestre académico.

Es interesante observar que cuando se crea una atmósfera de sano compromiso con el proceso educativo, muchos alumnos se interesan en la temática de los trastornos del ánimo, en una perspectiva de crear inquietudes e intereses que se fomentan en la medida que el alumno va investigando y avanzando en su trabajo, bajo la atenta mirada de su supervisor.

La participación activa del alumno es la tendencia que impera en las buenas universidades que están en los lugares más altos en los rankings de calificación mundial, tanto por el equipo académico que las conforma como por la calidad de los alumnos que participan en el proceso educativo. La época en que el docente impartía sus conocimientos, donde sólo se transmitían conocimientos a los alumnos que utilizaban su memoria y escasa elaboración de los contenidos, ya quedó atrás: es parte de la historia, dando paso a la proactividad del educando que, luego de contar con los conocimientos obtenidos ya sea por los textos o incluso por las redes sociales, se compromete en el planteamiento de nuevas ideas, mayor elaboración de contenidos y comprensión de éstos, lo que representa un pensar crítico sobre las materias y su posterior repercusión en el ejerci-



cio laboral. El alumno expuesto a estos nuevos paradigmas será capaz de mantener su propia incorporación de nuevos conocimientos con una actitud analítica y a la vanguardia en el saber, en la verdadera comprensión y en el discurrir sobre el estado del arte.

La educación basada sólo en información y conocimientos ha quedado atrás para enfocarse en las habilidades y destrezas junto al aprendizaje por competencias al que aspiran los modernos sistemas educativos. Nosotros pretendemos agregar a esta tendencia algo más: tener alumnos inquisitivos, que aprendan a pensar y así poder ser su propio docente en el futuro.

Tal es la aspiración del Alumno-CPU que pretendemos formar en la Unidad de Trastornos Bipolares, los que luego de un período de desorientación y perplejidad, logran comprender esta forma de enseñanza con tutores que los guían en el proceso de aprendizaje, con un alto grado de autonomía y madurez para enfrentar los desafíos de una especialidad que ya contiene múltiples datos imposibles de retener, pero que con esta nueva perspectiva se pueden comprender en mejor forma, para avanzar en el camino de aprendizaje permanente al liderazgo intelectual.

Por otro lado, una universidad que realiza este tipo de enseñanza podrá destacarse en el concierto internacional como una plantel de estudios a la vanguardia mundial en los procesos educativos.

En el plano académico la UTB organizó su tradicional encuentro durante las pasadas LXX Conferencia Anual de Psiquiatría, que se llevó a cabo en Casa

Piedra, junto a SONEPSYN.

Destacados representantes de diversos países impartieron un curso de excelente nivel durante todo un día y que tuvo a nuestra Unidad como Patrocinador del Curso.

La Clínica Psiquiátrica Universitaria se hizo presente en la Conferencia SONEPSYN con una importante participación no sólo en este curso sino en el evento completo a través de variadas actividades.

Los expositores invitados fueron los profesores Sidney Zizook, Kiki Chang, Ari Albala, John Kelsoe, Barbara Parry, Katheleen Shear, Miguel Gutiérrez y Elie Hantouche.

Queremos destacar que SONEPSYN distinguió a los Profesores Miguel Gutiérrez, de España, y Sidney Zizook, de USA, como Socios de Honor, y al Profesor Ari Albala, de la UCSD, como Medalla "Augusto Orrego Luco". Estos colegas, además de un constante y permanente vínculo con SONEPSYN y la CPU, han sido verdaderos embajadores de nuestra Sociedad en sus respectivos países, facilitando el intercambio de especialistas.

En el presente número de esta revista incluimos trabajos de diversa índole. Un estudio comparativo del funcionamiento neurocognitivo en diversas formas de presentación de los trastornos bipolares, que incluye a bipolares tipo I, estados mixtos, aquellos con sintomatología psicótica junto a un grupo control para observar la magnitud de compromiso cognitivo, evaluado por medio de varias pruebas neuropsicológicas. Los resultados muestran un



mayor compromiso en los sujetos con formas de presentación más complejas y difíciles de tratar con respecto al grupo control.

Se incluye un ensayo sobre déficit atencional, pues la comorbilidad entre ambas patologías es frecuente y representa un desafío clínico de importancia en el diagnóstico diferencial y en su consecuente tratamiento. Esto se observa tanto en niños como en adultos.

El tema del compromiso inflamatorio en los trastornos del ánimo es de relevancia, tanto en las formas bipolares como monopolares de la enfermedad. La aparición de factores inflamatorios es un hecho que ya se entiende como parte del proceso de la enfermedad, semejando a otros trastornos somáticos, lo que indica su cercanía con estas otras entidades clínicas.

En el denominado espectro bipolar se encuentran sujetos que no cumplen con todas las características de los manuales diagnósticos para ser incluidos en alguna de ellas. Sin embargo, presentan sintomatología más atenuada, lo que se ha denominado espectro soft bipolar. Este grupo de sujetos ha sido escasamente estudiado por la literatu-

ra. No existen estudios con métodos terapéuticos, aunque su frecuencia es alta y poseen similitudes con los grupos incluidos en las definiciones habituales de la enfermedad. Este grupo de pacientes deberá ser incluido en estudios más profundos y acabados para comprender su relevancia clínica.

Un caso clínico de una paciente bipolar es incorporado en la sección de estudios clínicos. Ella describe el proceso de comprensión de su cuadro clínico a través de un cuento. Se realiza un análisis desde el punto de vista terapéutico enfatizando el proceso de insight de la enfermedad.

En la sección Arte y Trastornos del Animo, se incluye un interesante análisis sobre Kafka, egregio escritor, revisando su obra y la eventual influencia que pudiesen haber tenido los trastornos del ánimo en su fecundidad artística. Es interesante observar cómo genios de la literatura han experimentado episodios biográficos donde diversas patologías pudieron influir en su gran producción literaria.

Esperamos que los contenidos del presente número sean de vuestro interés.

Trastorno Bipolar de Inicio Temprano y Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad: ¿Clínicamente diferenciables?

Early Onset Bipolar Disorder and Attention Deficit Disorder / Hyperactivity: Clinically distinguishable?

Alberto Fernández A.

Director Médico del Instituto de Neurociencias Aplicadas en Lima-Perú

RESUMEN

El Trastorno de déficit de Atención/Hiperactividad y el Trastorno Bipolar son calificados como alteraciones del neurodesarrollo que inician en la infancia y la adolescencia temprana, y persisten en la edad adulta. Ambos trastornos constituyen, a menudo, un serio problema de diagnóstico diferencial, que genera a su vez dificultades para un adecuado tratamiento, tanto farmacológico como psicoterapéutico, lo que conlleva a altas tasas de morbilidad, mortalidad y discapacidad. Persistentemente, se ha tratado de establecer una diferenciación clara entre estas enfermedades en base a sus características epidemiológicas y clínicas. Sin embargo, al estudiar estos aspectos diferenciados, encontramos que existe una superposición de las características clínicas de ambas enfermedades, que podría establecer una posible relación que apoyaría la hipótesis de que podríamos estar frente a dos momentos diferentes de una fisiopatología común subyacente.

Este artículo tiene como objetivo revisar los aspectos epidemiológicos y clínicos, para intentar establecer las semejanzas y diferencias que nos permitan un diagnóstico más preciso de ambas patologías.

ABSTRACT

The Attention Deficit Disorder/Hyperactivity and Bipolar are classified as neurodevelopmental disorders that begin in childhood and early adolescence and persist in adulthood. Both disorders are often part of a serious problem of differential diagnosis, which in turn creates difficulties for proper treatment, both pharmacological and psychotherapeutic, leading to high rates of morbidity, mortality and disability. Persistently, we have tried to establish a clear differentiation between these diseases based on their epidemiological and clinical characteristics. Even though, studying these different aspects, we find that the characteristics of these diseases overlap and that could establish a possible link, that would support the hypothesis that we could be facing two different moments of a common underlying pathophysiology feature.

Recibido: Mayo 2015

Aceptado: Mayo 2015

This article aims to review the epidemiological and clinical aspects, to try to establish the similarities and differences that allow us a more accurate diagnosis of both diseases.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) y el Trastorno por déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) son alteraciones del neurodesarrollo de alta prevalencia, que se inician en la infancia y la adolescencia temprana y persisten hasta la adultez¹. Estos procesos en su mayoría llevan a un deterioro significativo de los procesos cognitivos, expresados en un bajo rendimiento escolar e inadecuada formación profesional, y deterioro de las relaciones inter-personales, sumado a un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Las investigaciones muestran que los criterios clínicos más prevalentes para proceder al diagnóstico de Trastorno Bipolar Pediátrico (TBP), en niños o adolescentes, son: estados de ánimo alterados, inestabilidad afectiva, trastornos de conducta, problemas de atención, agresividad y agitación. Concomitantemente, se ha observado en múltiples estudios una alta comorbilidad de esta enfermedad con el TDAH, que frecuentemente comparte características fenomenológicas y expresiones clínicas comunes^{2,3}.

Por otro lado, cuando hablamos de TDAH en niños, los criterios más prevalentes son el momento de aparición de los síntomas (presencia del proceso antes de los 12 años según el DSM-5), y falta de atención y/o hiperactividad e impulsividad que no es coherente con el desarrollo, causando deterioro del

funcionamiento normal en al menos dos ambientes de interrelación (hogar, escuela, etc.). La experiencia clínica también nos muestra que en muchas ocasiones los síntomas del TDAH se superponen con los síntomas relacionados al TBP, por lo que la tarea de establecer un diagnóstico diferencial resulta extremadamente complicada. Si a esto le agregamos que en ambas patologías se pueden encontrar otros trastornos del comportamiento comórbidos, tales como el Trastorno Opositor Desafiante (TOD) u otro Trastorno de Conducta (TC), que se caracterizan por conductas agresivas y desinhibidas, entonces la experiencia clínica del evaluador será exigida al máximo^{4,5}.

Por lo antes señalado, este artículo tiene como objetivo revisar los aspectos epidemiológicos y clínicos que nos permitan establecer semejanzas y diferencias que permitan diferenciar ambas patologías.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Datos de Prevalencia del TBP y el TDAH

El TBP en los EEUU reporta una prevalencia promedio de 6%, a diferencia de los países europeos donde este diagnóstico es escaso (prevalencia de 0% a 7,2%)³⁻⁶. Por otro lado, el TDAH es el trastorno psiquiátrico más común diagnosticado en niños en los EEUU, con una prevalencia que oscila entre 1,7% a 16% en los jóvenes en edad escolar (6,7), siendo este trastorno la razón principal del uso de recursos de salud mental/conductual y educación especial^{7,8}. Al igual que el TBP existe gran variabilidad en las tasas de pre-

valencia del TDAH entre EEUU y Europa, registrándose, por ejemplo, en el Reino Unido una tasa de 5.5%⁹. Probablemente estas diferencias se deban a los siguientes factores. En el caso del TBP:

- Una mayor proclividad en los EE.UU. para este diagnóstico en manifestaciones clínicas que podrían corresponder a otras patológicas (TDAH grave, trastornos de la personalidad, trastornos depresivos o trastornos de conducta)^{10,11,12}
- Una mayor financiación en los EE.UU. para la investigación en esta área que ha permitido una gran cantidad de estudios. En Europa la financiación para la investigación sobre PBD es relativamente limitada¹⁰.
- Por último, los diferentes sistemas de clasificación diagnóstica (Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) -10 y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) IV también pueden haber influido en estas diferencias en la tasa de prevalencia del TBP¹⁰.

En el caso del TDAH:

En los EE.UU. se usan una serie de métodos (entrevistas de los padres, listas de control, informes de los maestros) que son aceptados para hacer el diagnóstico de TDAH y el nivel de conocimiento de los médicos que hacen este diagnóstico es muy variado (pediatras, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, enfermeras), mientras que en Europa, sólo un especialista en psiquiatría infantil puede hacer el diagnóstico⁷.

El DSM-IV permite que el diagnóstico de TDAH sea hecho con la presencia de múltiples comorbilidades (ansiedad, depresión, etc.), mientras que la CIE-10 (Trastorno Hiperquinético)

no permite comorbilidades y además existen diferencias significativas en los criterios diagnósticos de ambas clasificaciones, ya que la CIE-10 requiere de ambos criterios, inatención e hiperactividad/impulsividad, para identificar la patología^{13, 14}.

Algunos estudios han registrado además altas tasas de prescripción de estimulantes y antidepresivos en los EE.UU.¹⁵, y han planteado esto como una razón potencial de mayores tasas de diagnóstico para TBP (sobre todo para el estado de manía inducido por drogas). Las diferencias entre las tasas de prevalencia de TBP en los EE.UU. y los de los países europeos podrían apoyar la hipótesis de que la manía inducida por drogas en los niños podría ser debido al tratamiento con antidepresivos y estimulantes para los síntomas depresivos o síntomas relacionados con el TDAH, respectivamente¹⁶.

Se han estudiado a los estimulantes y sus efectos potenciales en los síntomas maníacos emergentes en adolescentes con antecedentes de TDAH y uso de estos fármacos y se observó que el inicio del TBP en este grupo acontecía en edades más tempranas, más aún si los niños habían recibido más de un estimulante, que los niños sin exposición a estos¹⁰. Este hallazgo sugiere un posible efecto acumulativo sobre los estados maníacos emergentes por estimulantes y podría constituirse en un factor de riesgo para el inicio del TBP¹⁷. Esta conclusión es apoyada por otros investigadores, cuyos estudios indican que el tratamiento previo con antidepresivos y/o estimulantes se asoció con el diagnóstico temprano de TBP en comparación con aquellos niños que nunca fueron expuestos a estos

medicamentos¹⁵. Sin embargo, debido al tamaño de las muestras y las limitaciones metodológicas de los estudios, estos resultados no deberían ser considerados probatorios.

Si un paciente con síntomas de TDAH iniciales y después con hipomanía característica de un TBP no fue visto por un psiquiatra de niños y adolescentes durante este episodio, el paciente podría ser diagnosticado sólo de TDAH. Estos casos podrían no sólo conducir a tasas de prevalencia del diagnóstico distorsionadas para TBP, sino también como un factor de sub-diagnóstico de la comorbilidad entre TBP y TDAH. Factores de diagnóstico adicionales como informes sesgados de padres y/o cuidadores sobre los síntomas del niño, que diluyen los efectos observados, complican aún más las cosas. A pesar de los obstáculos metodológicos que dificultan la viabilidad de los estudios que investigan el TDAH y su relación con el TBP, es menester realizar estudios de corte longitudinal para aclarar la relación del diagnóstico complejo entre TBP y el TDAH. Esto implicaría realizar estudios que tengan el objetivo de diagnosticar tempranamente niños con TBP y/o TDAH y realizar un seguimiento posterior que incluya evaluaciones no solo de la evolución de los síntomas sino también informes detallados del tratamiento farmacológico recibido y otras intervenciones empleadas. Esto nos permitiría determinar si un grupo específico de niños y adolescentes con síntomas de TDAH y TBP pueden estar en un riesgo específico de desarrollar síntomas bipolares en la adolescencia y la edad adulta, y si este riesgo podría estar relacionado con la exposición temprana a los estimulantes y/o antidepresivos.

Curso y Comorbilidad del TBP y el TDAH:

Los estudios muestran que el TBP, al igual que el TDAH, persiste en la edad adulta. Se calcula que un tercio de los adultos diagnosticados con TDAH en la infancia cumplen con todos los criterios de la enfermedad en la adultez. Pero casi dos tercios de estos adultos, presentan deterioro continuo relacionado con síntomas del TDAH^{18,19}. Ambos trastornos son más frecuentes en hombres (por lo menos en el TB-I y TDAH con hiperactividad), aunque el tipo TDAH inatento es más común en las niñas.

Los adolescentes con TBP tienden a sufrir de trastornos comórbidos, con las más altas prevalencias en trastornos de ansiedad (54%), TDAH (48%), comportamiento perturbador (31%) y Trastorno por Consumo de Sustancias (TCS) (31%) [5]. Son el TDAH y la ansiedad, quienes empeoran directamente la sintomatología, cognitiva, clínica y el funcionamiento global en el TBP⁵.

Al igual que en el TB, los niños y adolescentes con TDAH presentan trastornos comórbidos, entre los que se destacan por su mayor tasa de prevalencia los trastornos de ansiedad y del humor (31%), TOD (33%), y Trastorno de TICS (9%)²⁰. Comorbilidades como el TOD, trastornos de ansiedad o TCS aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar posteriormente TB^{21,22}. Sin embargo la toma de estimulantes no parece aumentar el riesgo de TCS²³.

ASPECTOS CLÍNICOS

Cómo hemos visto los estudios epide-

miológicos muestran una alta tasa de comorbilidad del TBP con el TDAH, y aparentemente esto sería consecuencia de la presencia de síntomas compartidos entre el TDAH y el TB, que conducirían a un aumento artificial de las tasas de diagnóstico para este trastorno en muestras de pacientes con TDAH, y que el TDAH podría ser una manifestación precoz y prodrómica de TBP. Esta propuesta se relaciona con la presencia de síntomas emergentes de manía relacionados con el uso farmacológico de estimulantes y/o antidepresivos²⁴. Bajo estas consideraciones, se propuso que el TDAH y sus factores asociados, como el tratamiento con estimulantes, podrían inducir síntomas del TBP, y que el TBP y el TDAH podrían tener una fisiopatología común subyacente

en cuanto a los factores de riesgo genéticos y alteraciones neurobiológicas⁷.

En un análisis reciente, se han proporcionado evidencias de que las personas con riesgo de desarrollar síntomas del TDAH pueden presentar estados prodrómicos precoces de TBP, y que la comorbilidad de ambas patologías constituiría un fenotipo particular de inicio temprano con perturbación del estado de ánimo y problemas de regulación afectiva a las que se refiere TBP²⁴. Sin embargo, estos resultados están lejos de ser definitivos, y el grado de comorbilidad y la gravedad de la superposición de síntomas entre el TDAH y el TBP aún no están claros. Por otra parte, también hay síntomas que no se superponen (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Síntomas superpuestos y no superpuestos según los criterios diagnósticos del DSM V y el CIE-10 entre el TDAH y el TB.

TDA	TBP
<i>Síntoma Superpuestos</i>	
1. Habla de manera excesiva	1. Más hablador de lo usual
2. Se distrae fácilmente / salta de una actividad a otra	2. Distractibilidad o constantes cambios de actividad o planes
3. Agitación nerviosa	3. Actividad incrementada o inquietud física
4. Dificultad para permanecer sentado	
5. Corre o se trepa de manera inapropiada	
6. Dificultad para jugar en silencio	
7. Camina como impulsado por un motor	
8. Interrumpe o se une a una conversación sin invitación	4. Pérdida de las inhibiciones sociales normales
9. Precipita respuestas	
<i>Síntomas No superpuestos</i>	
10. Olvidadizo en las actividades diarias	5. Autoestima engrandecido / grandiosidad
11. Dificultad para esperar turno	6. Aumento de la actividad intencionada
12. Dificultad para organizarse	7. Fuga de ideas
13. Pierde cosas	8. Disminución de la necesidad de dormir
14. Evita el esfuerzo mental sostenido	9. Involucramiento excesivo en actividades placenteras sin importar las posibles consecuencias adversas
15. Da la impresión de no estar escuchando	10. Marcada energía sexual o indiscreciones sexuales
16. Dificultad para seguir instrucciones / falla en terminar trabajos	
17. Dificultad para sostener la atención	
18. No presta atención a los detalles / comete errores por descuido	

Es importante tomar en consideración además que, muchos de los síntomas característicos del TDAH y el TBP se movilizan dentro de un espectro de comportamientos que podrían corresponder a estados emocionales y cognitivos que son comunes en niños y adolescentes. Por ejemplo, la hiperactividad podría ser parte de un desarrollo normal, y los retrasos en el desarrollo pueden ser malinterpretados como síntomas de un déficit o una enfermedad, si es que se comete el error de no evaluar correctamente otras tareas del desarrollo emocional, social y cognitivo. En aquellos casos en que el síntoma (por ejemplo, labilidad emocional) está por debajo del umbral de diagnóstico, el médico tiene que determinar que un signo/síntoma representa un cambio desde el inicio, que no se explica por factores situacionales, que no se debe únicamente a un retraso en el desarrollo, y que sigue un curso independiente.

Se han empezado a realizar estudios longitudinales, utilizando herramientas que permitan diagnosticar TBP. Una de las más usadas es la Child Behavior Checklist (CBCL). Biederman y colaboradores presentaron un perfil particular en el CBCL caracterizado por tres sub-escalas que miden valores elevados de “ansiedad/depresión”, “problemas de atención”, y “agresión” que discriminan a los niños con diagnóstico de TBP de aquellos con TDAH y los que no tienen TDAH o TBP²⁵. Un puntaje CBCL-TB puede obtenerse a partir de la suma de las tres sub-escalas antes mencionados, en la que una puntuación > 225 predice la presencia de un TBP con una especificidad del 97%^{26, 27, 28}.

Se ha realizado un estudio de las trayectorias funcionales y del diagnóstico de los individuos con el fenotipo CBCL-TB desde la primera infancia hasta la edad adulta mostraron que los individuos que coinciden con el fenotipo CBCL-TB mostraron mayores tasas de pensamientos y conductas suicidas, deterioro psicosocial, con un mayor riesgo de comorbilidad con trastornos de ansiedad, TB, TDAH, y trastornos de la personalidad del grupo B en edad adulta²⁹. Sin embargo, la precisión diagnóstica fue baja para cada uno de los trastornos descritos, lo que sugiere que el fenotipo CBCL-TB tiene un valor predictivo más fuerte para la clasificación de las deficiencias y los síntomas concomitantes, pero es más débil en la predicción de un diagnóstico particular³⁰. Estos resultados podrían estar relacionados con el hecho de que los síntomas que aparecen descritos en el CBCL-TB, tales como problemas de atención y comportamiento agresivo, son ambiguos. Por otra parte, en el ámbito de los síntomas afectivos, sólo los estados depresivos en los cambios de humor consiguen alguna representación en la puntuación, que a su vez plantea la posibilidad de que los cambios de humor maníaco podrían estar siendo sub-representados en el perfil de CBCL-TB, o estar solapados por una elevada sintomatología producto de la inatención.

Utilizando como criterio la aparición cronológica de los síntomas en un continuo de desarrollo en niños con diagnóstico clínico o estructurado de TBP y TDAH^{31, 32}, se ha podido establecer algunas diferencias en la aparición y trayectorias de los síntomas de estas enfermedades. Utilizando la Encuesta de Síntomas Comunes de Psicopatolo-

gía Infantil, de trastornos de la niñez para padres del DSM-IV³¹, un grupo de investigadores estudió una muestra comunitaria de jóvenes con diagnóstico de TBP u otros diagnósticos psiquiátricos (incluyendo Trastorno Depresivo Mayor (TDM), TDAH, TOD, TC, Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), y Síndrome de Tourette (ST)), en comparación con jóvenes sin diagnóstico psiquiátrico. Se estableció que las rabietas, baja tolerancia a la frustración, impulsividad, aumento de la agresividad, disminución de la capacidad de atención, hiperactividad e irritabilidad, empezaron a distinguir a los niños con TBP tempranamente (entre 1 a 6 años); los síntomas más típicos de los adultos con TB, depresión, manía y psicosis, distinguían a los niños con TBP mucho más tardíamente (entre 7 a 12 años).

Este mismo grupo³², utilizó reportes retrospectivos anuales de síntomas en pacientes ambulatorios con el diagnóstico de TB y TDAH utilizando el Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia (K-SADS), para identificar los síntomas que puedan diferenciar el TBP del TDAH. Se pudo establecer que: (1) períodos breves y prolongados de humor elevado diferencian el TBP del TDAH desde los tres años de edad, y aumenta durante los primeros diez años de registro; (2) irritabilidad severa, disminución del sueño y conductas sexuales inapropiadas fueron también síntomas precoces para diferenciar TBP del TDAH; (3) tristeza, cambios en el apetito, e ideación suicida fueron útiles para discriminar TBP del TDAH a partir de los siete años. Por último, terrores nocturnos, nicturia, y las quejas físicas fueron más frecuentes en TBP que los casos

de TDAH. La hiperactividad, impulsividad y falta de atención no eran síntomas que permitían discriminar entre estos dos grupos, y tampoco lo eran los síntomas de ansiedad, TOC, o baja tolerancia a la frustración (Ver Tabla 2)³³.

CONCLUSIONES

El TBP y el TDAH son dos entidades que constituyen en la actualidad uno de los diagnósticos diferenciales más complicados para los psiquiatras infantiles y los neurólogos pediatras. El hecho de ser enfermedades de alta prevalencia, con una edad de inicio similar, muchos síntomas superpuestos, comorbilidades comunes y consecuencias tangibles en todos los ámbitos de desarrollo del niño (escolar, social, afectivo), nos da una clara idea de la complejidad clínica para diferenciar ambas patologías. Los datos epidemiológicos sugieren una alta comorbilidad del TDAH con síntomas del TBP, mientras que cada trastorno parece aumentar el riesgo de padecer del otro.

Por lo antes expuesto, se colige la necesidad de estudios longitudinales que deberían centrarse en el afinamiento del diagnóstico precoz del TBP, el TDAH, el TDAH comorbido con el TBP, y controles sanos, a través de la estandarización de criterios clínicos (resolviendo las divergencias de clasificación entre la CIE-10 y DSM-V) que se combinen con técnicas genéticas para investigar las coincidencias y diferencias de sus sustratos fisiopatológicos. La falta de datos clínicos disponibles actualmente hace hincapié en la urgencia de investigaciones que exploren el curso de la enfermedad, ya que no está claro del todo si todos los niños con TBP desarrollarán síntomas

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial entre TB en fase maníaca o mixta y TDAH con predominio de Hiperactividad.

TB maníaco / mixto	TDAH Hiperactividad
<i>Síntomas Comportamiento Agresivo, Impulsivo e Hipersexual</i>	
Disparador: ajuste del límite, privación del sueño, hipoglucemia, deshidratación, calor, sobre estimulación emocional.	Disparador: dificultades con las tareas (de aprendizaje) o demandas en la atención dirigida.
Agresión sin remordimientos. A veces sádico. Común violencia física y destrucción a la propiedad. Miente a menudo sobre haber golpeado a otro niño o sobre amenazas imaginarias.	Golpea por inatento o descoordinado. Destructividad sin enojo. Rompe cosas por descuido. No se da cuenta de las consecuencias de sus acciones a largo plazo. Carece de capacidad para la planificación.
Rabietas severas, pueden durar > 1 h.	Las rabietas son breves, menos intensas.
Mal comportamiento intencional y provocador.	Mal comportamiento con frecuencia accidental causado por la falta de atención.
Subestima el riesgo.	No es conciente de los riesgos.
Conductas de riesgo por juicio deteriorado, impulsividad y desinhibición maníaca.	Conductas de riesgo a menudo inconcientes del peligro hasta que se produce la consecuencia.
Enojado por períodos más largos de tiempo, rencoroso, no perdona, rígido, inflexible, ansioso.	Puede calmarse entre 20 - 30 minutos, puede olvidar la razón de estar molesto.
Puede expresar amenazas homicidas violentas.	Expresa frustración e ira.
Pensar a menudo desorganizado adoptando posición de cuclillas o fetal.	Arrebatos generalmente menos severos y más cortos, y sin comportamientos regresivos.
Intenso interés y comportamiento sexual temprano.	No interés y comportamiento sexual temprano.
<i>Síntomas Hiperactividad</i>	
<i>Fluctuación en el nivel de actividad durante el día: A menudo: bajo consumo de energía en la mañana, mayor consumo al medio día, bajo consumo en la tarde e hiperconsumo en la tarde-noche.</i>	<i>Hiperactividad e inatención durante todo el día, emperora en tareas comportamiento peor cuando prolongada.</i>
<i>Síntomas Humor, Suicidio, Psicosis</i>	
Humor a menudo disfórico. La irritabilidad es síntoma importante sobre todo en el despertar de la mañana. Muy lento para alcanzar el estado de alerta por la mañana.	Generalmente no tienen ánimo disfórico como síntoma predominante. Cambios del estado de ánimo por lo general relacionados con demandas de aprendizaje. La irritabilidad es a menudo agravada por la retirada de estimulantes.
Cambios rápidos de humor, sin reconocimiento.	Menos variabilidad emocional, cambios de humor.
Estimulación buscando evitar el aburrimiento.	Estimulación / búsqueda de emociones.
Puede tener ideas / comportamiento suicidas.	Raro ideas / comportamientos suicidas.
Pueden presentar síntomas psicóticos	No presentan síntomas psicóticos.
A menudo muestran grandes distorsiones en la percepción de la realidad y de la interpretación de los acontecimientos emocionales.	No presentan síntomas psicóticos o revelar pérdida de contacto con la realidad.
La autoestima fluctúa se mayor a menor.	Por lo general, la autoestima empeora con el tiempo.

Tabla 2. Continuación.

<i>Síntomas Cognitivos, Comportamiento Académico</i>	
Superdotación cognitiva, a menudo verbalmente precoz y verbalmente avanzado para la edad.	Puede ser precoz, pero también puede tener problemas de aprendizaje.
Presión en la expresión del lenguaje por fuga de ideas, imaginación vívida y excitación.	Hablador, por falta de inhibición y a veces redirección de la temática.
Común amnesia del comportamiento y arrebatos.	Generalmente no amnesia de eventos.
<i>Respuesta a fármacos</i>	
Los síntomas responden a Estabilizadores del Humor (Litio).	Los síntomas no responden a estabilizadores de Humor (Litio).
Los síntomas responden a los antipsicóticos.	Los síntomas responden a los antipsicóticos.
Los estimulantes pueden interrumpir el sueño y alterar el estado de ánimo.	Los síntomas responden a los estimulantes.
<i>Síntomas Sueño y Ritmo Circadiano</i>	
Dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo.	Ritmo circadiano normal.
Disminución en la necesidad de dormir.	Necesidad de dormir adecuada.
Pesadillas o terrores nocturnos. A menudo temas muestran explícita la mutilación del cuerpo o sangre.	resistencia a dormir, menos trastornos del sueño a menos que estén relacionados con trastornos comórbidos.
Inercia del sueño, despertar lento, a menos que esté en fase maniaca. A menudo irritable en la mañana con disforia, pensamiento confuso, "telarañas" y variedades de quejas somáticas, tales como dolores de cabeza y de estómago.	Tienden a despertar rápidamente y están alerta en minutos.

Nota: Modificado de Marangoni C. (2013)³³

bipolares en la edad adulta, o si los todos los niños con TDAH, resuelven o más bien varían sus síntomas en la adultez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:980–9.
2. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review

- and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2005;4:483-496.
3. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Bolhofner K, Craney JL, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early onset bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12:11-25.
4. Evans-Lacko SE, Zeber JE, Gonzalez JM, Olvera RL. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the

- United States. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1461-6.
5. Frías Á, Palma C, Farriols N. Comorbidity in pediatric bipolar disorder: prevalence, clinical impact, etiology and treatment. *J Affect Disord*. 2015;174C:378-89.
 6. Youngstrom E, Youngstrom JK, Starr M. Bipolar diagnoses in community mental health: Achenbach Child Behavior Checklist profiles and patterns of comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2005;58:569-575.
 7. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(12):957-64.
 8. Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014;370(9):838-46.
 9. MacCarthy S, Wilton L, Murray MC, Hodgkins P. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorders in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatrics* 2012, 12:78:2-11
 10. Holtmann M, Goth K, Wöckel L, Poustka F, Bölte S. CBCL pediatric bipolar disorder phenotype: severe ADHD or bipolar disorder? *J Neural Transm*. 2008;115:155-161.
 11. Meyer T, Koßmann-Böhm S, Schlottke P. Do child psychiatrists in Germany diagnose bipolar disorders in children and adolescents? *Bipolar Disord*. 2004;5:426-431.
 12. Soutullo CA, Chang KD, Diez-Suarez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord*. 2005;7:497-506.
 13. Lee SI. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(1):70-8.
 14. Polanczyk GV, SalumGA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
 15. Cicero D, El-Mallakh RS, Holman J, Roberston J. Antidepressant exposure in bipolar children. *Psychiatry*. 2003;66:317-322.
 16. Reichart CG, Nolen WA. Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants? An hypothesis. *J Affect Disord*. 2004;78:81-84.
 17. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord*. 2001;3:53-57.
 18. Hodgkins P, Montejano L, Sasané R, Huse D. Cost of illness and comorbidities in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(2):1-12.
 19. Baroni A, Castellanos FX. Neuroanatomic and cognitive abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder in the era of 'high definition' neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:1-8.
 20. Jensen PS. ADHD Comorbidity and Treatment Outcomes in the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:2
 21. ChenMH, Su TP, Chen YS, Hsu

- JW, Huang KL, ChangWH, et al. Higher risk of developing mood disorders among adolescents with comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and disruptive behavior disorder: a nationwide prospective study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(8):1019–23.
22. Koolwijk I, Stein DS, Chan E, Powell C, Driscoll K, Barbaresi-WJ. B Complex attention-deficit hyperactivity disorder, more norm than exception? Diagnoses and comorbidities in a developmental clinic. *J Dev Behav Pediatr.* 2014; 35(9):591–7.
 23. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton 3rd JL, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow up into adulthood. *Am J Psychiatry.* 2008;165(5):604–9.
 24. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont; 1991.
 25. Biederman J, Wozniak J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mick E et al. CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:464-471.
 26. Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM, Faraone SV, Boomsma DI. Prevalence and genetic architecture of child behavior checklist-juvenile bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;58:562-568. 19.
 27. Althoff RR, Rettew DC, Faraone SV, Boomsma DI, Hudziak JJ. Latent class analysis shows strong heritability of the Child Behavior Check list juvenile bipolar disorder phenotype. *Biol Psychiatry.* 2006;60:903-911.
 28. Faraone SV, Althoff RR, Hudziak JJ, Monuteaux M, Biederman J. The CBCL predicts DSM bipolar disorder in children: a receiver operating characteristic curve analysis. *Bipolar Disord.* 2005;7:518-524.
 29. Wingo AP, Ghaemi SN. A systematic review of rates in diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1776-1784.
 30. Meyer SE, Carlson GA, Youngstrom E, Ronsaville DS, Martinez PE, Gold PW et al. Long-term outcomes of youth who manifested the CBCL-Pediatric Bipolar Disorder Phenotype during childhood and/or adolescence. *J Affect Disord.* 2009;113:227-233.
 31. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Findling RL, Speer AM, et al. Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord.* 2003;77(1):71–8.
 32. Luckenbaugh DA, Findling RL, Leverich GS, Pizzarello SM, Post RM. Earliest symptoms discriminating juvenile-onset bipolar illness from ADHD. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):441–51.
 33. Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar Disorder and ADHD: Comorbidity and Diagnostic Distinctions. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17(8):604.

Alteraciones en el funcionamiento ejecutivo asociadas a características clínicas en Trastorno Bipolar Tipo I

Neuroexecutive cognitive functioning associated to different clinical presentations in patients with bipolar I disorder.

Roberto Gárate M.¹, Fernando Ivanovic-Zuvic R.²

RESUMEN

Numerosos estudios han reportado la presencia de alteraciones cognitivas específicas del funcionamiento neuroejecutivo en pacientes que presentan trastorno bipolar tipo I (TB-I) persistentes aún en periodos de remisión de la sintomatología anímica y/o psicótica. Sin embargo, la relación entre estas alteraciones y características clínicas como el tipo de sintomatología es todavía poco clara. La presente investigación comparó el rendimiento neuroejecutivo de 10 pacientes TB-I con sintomatología exclusivamente depresiva y maníaca (TB-I Clásico), 15 pacientes TB-I con presencia de sintomatología anímica mixta (TB-I Mixto), 16 pacientes TB-I con presencia de sintomatología psicótica (TB-I Psicótico) y 18 sujetos control sanos. Los tres grupos de pacientes mostraron diferencias significativas respecto el grupo control, especialmente en los dominios ejecutivos fluencia verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. El grupo TB-I Clásico

mostró déficits ejecutivos asociados sólo a fluencia verbal semántica, mientras en los grupos TB-I Mixto y TB-I Psicótico se observaron déficits en numerosos procesos ejecutivos. Adicionalmente, se observó una correlación significativa entre las variables edad del primer episodio y número de hospitalizaciones y un peor desempeño en flexibilidad cognitiva. El efecto del tipo de tratamiento farmacológico fue controlado a través de un análisis adicional por “consumo” y “no consumo” de medicamentos, sin encontrar diferencias significativas a nivel de muestra total y por grupo clínico. Los resultados sugieren que las características sintomatológicas clínicas podrían estar asociadas a un perfil de déficit neurocognitivo específico, en el cual la presencia de episodios anímicos mixtos y psicóticos estaría vinculada a un peor desempeño en el dominio ejecutivo.

Palabras clave: Trastorno bipolar tipo I, déficits cognitivos, funcionamiento ejecutivo.

ABSTRACT

Numerous studies have reported the presence of specific neuroexecutive cognitive deficits in patients with bipolar disorder type I (BD-I) persistent

1. Escuela de Psicología de la Universidad de Santiago de Chile.
2. Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Recibido: Abril 2015
Aceptado: Mayo 2015

even in periods of remission of mood and/or psychotic symptoms. However, the relationship between these alterations and clinical characteristics such as type of symptoms is still unclear. This research compared the neuroexecutive performance of 10 BD-I patients with depressive and maniac features (Classic BD-I), 15 BD-I patients with mixed symptomatology (Mixed BD-I), 16 BD-I patients with psychotic symptoms (Psychotic BD-I) and 18 healthy control subjects. The three groups of patients showed significant differences from the control group, especially in the executive domains verbal fluency, processing speed and working memory. The classic BD-I group showed neuroexecutive deficits associated only semantic verbal fluency, while groups Mixed BD-I and Psychotic TB-I deficits were observed in numerous executive processes. Additionally, there was a significant correlation between the variables age at first episode and number of hospitalizations and poorer performance on cognitive flexibility. The effect of the type of drug treatment was controlled by additional analysis; no significant differences in total sample level and clinical subtype. The results suggest that the symptomatological features could associated with a specific profile of neurocognitive deficits, in which the presence of mixed states and psychotic episodes would be associated with poorer performance on the executive domain.

Keywords: *Bipolar disorder type I, cognitive deficits, executive function.*

INTRODUCCIÓN

Durante la última década numerosas investigaciones han situado su interés

en el funcionamiento cognitivo asociado al trastorno bipolar tipo I, ya sea durante la aparición de episodios sintomáticos o durante fase de eutimia (1-6). La evidencia de estos trabajos sugiere la existencia de un patrón de alteraciones cognitivas específicas de la patología, algunas de las cuales persisten en los pacientes aún en períodos de eutimia (5, 6); siendo particularmente significativos aquellos déficits asociados a atención, funcionamiento ejecutivo y memoria (aprendizaje verbal) (6, 7). Al respecto, los estudios en pacientes con TB-I han señalado al dominio ejecutivo como uno de los predominantemente afectados en esta patología y un posible marcador como endofenotipo cognitivo para TB-I (4, 5, 6, 8, 9, 10, 11).

Al comparar el rendimiento de pacientes bipolares tipo I eutímicos y grupos de control de sujetos sanos, los primeros muestran un desempeño significativamente menor en pruebas neuropsicológicas asociadas a función ejecutiva (Wisconsin card sorting test, Trail making test -B, Fluencia verbal fonológica FAS, test de Stroop, series inversas de dígitos WAIS) (5, 6, 10). Los resultados neuropsicológicos reportan alteraciones en rango moderado a severo en tareas asociadas a resolución de problemas, control, inhibitorio, interferencia verbal, y flexibilidad cognitiva, siendo especialmente afectada la capacidad de fluencia categorial y de manipulación mental (6, 12, 13).

La especificidad y consistencia de las alteraciones ejecutivas en TB sugiere además la posibilidad que este rasgo cognitivo constituya un endofenotipo clave en futuras investigaciones sobre la patología (10, 14). Sin embargo,

metanálisis sugieren que el patrón de déficits cognitivos en TB-I no afectaría de igual modo a todas las funciones ejecutivas, entendidas como grupo diferente de procesos cognitivos de alto nivel y asociadas a procesos de integración funcional compleja. Los pacientes TB-I eutímicos no tendrían un síndrome disejecutivo franco, sino un déficit selectivo en procesos específicos (6).

Adicionalmente, estudios específicos han buscado la posible relación entre alteraciones ejecutivas y los diversos tipos clínicos dentro del trastorno bipolar I, asociados a la presencia durante el curso clínico de episodios sintomáticos distintivos ya sea con características maniacas, mixtas o con la presencia de sintomatología psicótica. Al respecto, Bora et al, (15) reportó diferencias en el desempeño en flexibilidad cognitiva (medida a través de n° de categorías completadas en Wisconsin card sorting test) entre pacientes TB-I psicóticos y no psicóticos, diferencias que no se relacionan con las medidas de severidad de la enfermedad. Este estudio sugiere que la flexibilidad cognitiva puede ser un marcador de características psicóticas en pacientes bipolares. Levy & Weiss (16) al evaluar pacientes TB-I psicóticos y no psicóticos al momento del alta, observaron diferencias significativas en diversas variables ejecutivas como score de interferencia (test de Stroop) y n° de categorías completadas y errores no perseverativos (Wisconsin card sorting test). El estudio sugiere que la historia de episodios psicóticos previos y de episodio psicótico al momento del ingreso, se relacionaría a un peor desempeño en flexibilidad cognitiva (habilidad para ajustar una acción en respuesta a feedback correctivo) y

a la habilidad para inhibir reacciones dominantes o automáticas en favor de respuestas relevantes a las demandas de una tarea nueva. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en medidas de memoria del trabajo, fluencia verbal (Cowan fonológico FAS y semántico categoría animales) y errores perseverativos (Wisconsin card sorting test). Resultados similares a los reportados por Martínez-Arán et al (17) en los que se observa que pacientes TB-I con historia de síntomas psicóticos rinde peor que pacientes TB-I sin historia de síntomas psicóticos en medidas ejecutivas del Wisconsin card sorting test (número total de errores, errores perseverativos y respuestas perseverativas), fluencia verbal semántica (COWAT animales), memoria de trabajo verbal (span dígitos en orden inverso) y Trail making test-B al ser comparados al grupo control.

Adicionalmente a los hallazgos en flexibilidad cognitiva, Glahn et al (18) reporta que al comparar pacientes TB-I con y sin historia de síntomas psicóticos y sujetos control se observaron diferencias significativas en varias medidas asociadas a memoria de trabajo (verbal y espacial) y flexibilidad cognitiva (Spatial delayed response task, AIM task, Penn conditional exclusion test). Sin embargo, no se apreciaron diferencias entre los grupos de pacientes con TB-I en las medidas de atención, velocidad de procesamiento o memoria declarativa. Por otra parte, estudio que comparó el funcionamiento en memoria de trabajo entre pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y TB-I psicótico y TB-I no psicótico sugiere que el TB-I con características psicóticas podría representar un subgrupo distintivo del TB-I con disfun-

ciones en memoria de trabajo visual que son cualitativa y cuantitativamente similares a las de los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Los resultados muestran que si bien los 4 grupos de pacientes mostraron diferencias respecto sujetos control en memoria de trabajo auditiva (span de dígitos orden inverso); sólo los grupos con historial de características psicóticas mostraron déficits en memoria de trabajo espacial (spatial delayed response task DRT). Adicionalmente los 3 grupos con características psicóticas mostraron déficits en rango moderado en la tarea de span de dígitos en orden directo, medida en que el grupo sin características psicóticas (TB-I sin historia de características psicóticas) rindió normalmente (19).

Otro elemento importante en las investigaciones en alteraciones ejecutivas es la posible correlación entre alteraciones del rendimiento variables asociadas al curso clínico (edad de inicio de enfermedad, años desde el diagnóstico, número de hospitalizaciones). La edad y la progresión del cuadro han sido reportadas como variables que podrían incidir de manera significativa sobre la severidad de las disfunciones cognitivas de los pacientes bipolares (5, 6). Evidencia recogida por estudios realizados en diversos contextos culturales sugiere que estas disfunciones empeoran a medida que avanza la enfermedad (20, 21); y que sería posible observar una asociación entre historia de severidad de la enfermedad y deterioro cognitivo en memoria y función ejecutiva, independiente de síntomas presentes (22, 2, 5, 23). En particular, (4) sugiere que el aumento de déficits cognitivos podría estar asociado a un mayor número de episodios especial-

mente de tipo maniaco.

La investigación en alteraciones cognitivas y su relación sintomatología psicótica en pacientes TB-I reporta resultados divergentes: mientras grupo de estudios no observa diferencias entre pacientes con y sin historial de episodios psicóticos (12, 24) otras investigaciones reportan que los pacientes que presentan síntomas psicóticos obtienen un peor rendimiento en medidas cognitivas asociadas a atención, memoria verbal y funciones ejecutivas (1, 4, 17, 25).

Estudio de Selva et al, (24) al comparar pacientes TB-I con y sin historial de síntomas psicóticos y pacientes con esquizofrenia detectó diferencias entre pacientes TB-I con y sin historia de síntomas psicóticos sólo en las 3 partes del test de Stroop (P, C y PC) con peor desempeño de los pacientes con historial de síntomas psicóticos. Análisis estadístico de este resultado (regresión logística) no mostró una relación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia de síntomas psicóticos y el desempeño en test de Stroop. Las restantes pruebas neuropsicológicas (Wisconsin card sorting test, category instant generation test, COWAT FAS, Babcock story recall test, Trail making test, Digit symbol substitution test y Digit span) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes TB. El estudio controló las posibles diferencias asociadas a edad, edad de primer episodio, funcionamiento premórbido, años de escolaridad y n° de hospitalizaciones. Los resultados del estudio sugieren que la presencia de síntomas psicóticos no estaría asociada a un peor desempeño cognitivo en pacientes TB.

Estudio de Levy & Weiss (16) reporta que pacientes ingresados por episodio psicótico muestran un peor desempeño neurocognitivo al momento del alta que aquellos ingresados por episodio anímico sin sintomatología psicótica. Previamente, Savitz et al (26) observó que los pacientes TB-I con historia de síntomas psicóticos rinden peor en comparación al grupo control en medidas de memoria de trabajo verbal, memoria declarativa y flexibilidad cognitiva (Span de dígitos, Rey auditory verbal learning test) y Wisconsin card sorting test). Resultados similares a los de Martínez-Arán et al (17), quien reporta en pacientes con historia de síntomas psicóticos un peor rendimiento en memoria verbal y funciones ejecutivas aún después de controlar el posible efecto de la sintomatología subdepresiva leve. Para Glahn et al (18) las diferencias encontradas en el funcionamiento cognitivo de pacientes TB psicóticos en comparación a pacientes TB no psicóticos y control podría sugerir que la presencia de síntomas psicóticos podría reflejar alteraciones neurobiológicas que son al menos parcialmente dissociables de aquellas responsables del trastorno afectivo mismo o bien que estas diferencias neurocognitivas y neurobiológicas podrían indicar que el TB psicótico representa una variante más severa de la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Sujetos. La muestra de esta investigación fue de tipo no probabilístico intencional y estuvo conformada por 4 grupos; 3 de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I que al momento de la evaluación se encontraban en fase de eutimia (grupos de estudio) y 1 grupo de control conformado por

sujetos sanos. El universo muestral de los grupos de estudio corresponde a pacientes tratados por la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile durante el período 2006-2012.

Grupos de estudio (N=41):

- TB-I Clásico (GE1; N=10) pacientes que han presentado síntomas exclusivamente depresivos y maníacos.
- TB-I Mixto (GE2; N=15) pacientes que han presentado episodios anímicos mixtos.
- TB-I Psicótico (GE3; N=16) pacientes que además de la sintomatología anímica han presentado episodios psicóticos.

El criterio de inclusión para los pacientes consideró el tener una edad entre 18 y 40 años al momento de la evaluación y cumplir con los criterios DSM-IV para trastorno bipolar tipo I. El diagnóstico se estableció a partir de las fichas clínicas y la información proporcionada por pacientes y familiares. Adicionalmente, cada uno de los pacientes de los grupos de estudio fue evaluado mediante el protocolo de pesquisa neuropsiquiátrica de la investigación a fin de cuantificar y estandarizar el diagnóstico de la patología (Mini DSM-IV); y la condición de eutimia de los participantes al momento de la evaluación neuropsicológica (escalas HAM-D, YMRS y PANSS).

Los criterios de exclusión considerados fueron: antecedentes de trastornos del desarrollo y/o retraso intelectual, antecedentes de terapia electroconvulsiva durante el último año, historial de abuso de sustancias, antecedentes de lesiones traumáticas, enfermedad mé-



dica o causa orgánica con efectos sobre el funcionamiento cognitivo.

El procedimiento de evaluación consideró en una sesión de aproximadamente 120 minutos de duración conducida por un psicólogo clínico del equipo de investigación, en la cual se aplicó la batería de pesquisa neuropsicológica (5 pruebas), la ficha de caracterización clínica y psicosocial y el protocolo de pesquisa neuropsiquiátrica estandarizada (entrevista clínica estandarizada y 3 escalas de evaluación).

Grupo control (N=18): este grupo consideró una muestra de sujetos sanos equivalente en número y otras variables relevantes a los grupos de estudio (edad promedio, años de escolaridad). Se utilizó como criterio de inclusión la ausencia de historial de patología psiquiátrica y neurológica relevante. Adicionalmente, no se consideró elegibles sujetos con parientes en primer grado que presenten trastorno bipolar u otras patologías psiquiátricas (entrevista previa de selección de sujetos control). Los sujetos elegibles fueron evaluados con el protocolo de pesquisa neuropsiquiátrica utilizado en la investigación para certificar la ausencia de patología relevante.

Evaluación Neuropsicológica.

El protocolo de evaluación neuropsicológica utilizado en la investigación estuvo conformado por 5 pruebas de dominio específico. Las pruebas neuropsicológicas y las variables respectivas extraídas para cada prueba fueron las siguientes: *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* (27) en las versiones fonológica y semántica. “Cosas en una casa” (28), *Trail Ma-*

king Test (TMT) (27) *Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop* (27). *Span de Dígitos WAIS:* (27); *Test de Clasificación de cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test: WCST)* (29).

Evaluación Clínica

Para corroborar y estandarizar el diagnóstico clínico de los participantes y la condición de eutimia al momento de la evaluación se utilizaron los siguientes instrumentos: *MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini DSM-IV)*(30). *Escala de Hamilton para depresión (HAM-D)* (31, 32). *Escala de Manía de Young (YMRS)* (33) *Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)* (34).

Criterios estandarizados de eutimia: los criterios de eutimia fueron establecidos a través de la revisión de la literatura, considerando los valores utilizados en investigaciones previas: <7 en la escala de Hamilton para depresión (Ham-D); <7 en la escala de manía de Young (YRMS) <9 en la escala para la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia, escala positiva (PANSS-P).

Como complemento de la evaluación neuropsicológica y clínica estandarizada se aplicó a los participantes una ficha de caracterización de aspectos clínicos y psicosociales relevantes. Elaborada para propósitos de esta investigación, los elementos a pesquisar fueron seleccionados a partir de aquellos mayoritariamente considerados en las investigaciones previas consultadas en la literatura científica.



Ficha Clínica: consideró en total 5 variables: edad del paciente, edad de inicio (estimada), número de hospitalizaciones, cronicidad (años de curso de enfermedad), tipo de medicación (estabilizadores del ánimo, antidepresivos, antipsicóticos).

Ficha Psicosocial: consideró en total 3 variables: educación (años y nivel educativo). Antecedentes laborales (trabaja en actualidad – si/no)

Análisis de Datos

El análisis estadístico de las variables reunidas en la base de datos del estudio se realizó utilizando el programa computacional estadístico STATA versión 11.1. Se realizó un primer análisis estadístico de nivel descriptivo de los

datos neuropsicológicos y de caracterización de cada uno de los tres grupos de participantes y del grupo control. En un segundo nivel se examinó distribución normal de las variables a través de la prueba Shapiro-Wilk. Con posterioridad se realizó un análisis de varianza de grupos (ANOVA) y prueba χ^2 entre grupos respecto las medidas de funcionamiento neuroejecutivo obtenidas de las pruebas neuropsicológicas aplicadas.

RESULTADOS

Variables sociodemográficas

La caracterización psicosocial de los 4 grupos de participantes (3 grupos de estudio; n=41 y 1 grupo de control; n=18) (Tabla 1). Los 4 grupos

Tabla 1. Variables de caracterización sociodemográfica de los participantes

	TAB I Clásico	TAB I Mixto	TAB I Psicótico	Sujetos Control
N	10	15	16	18
Mujeres	6	12	6	10
Hombres	4	3	10	8
Edad (años)	29.4 (5.93)	28.67 (6.90)	29 (4.08)	26.5 (3.07)
Educación (años)	15.8 (2.62)	14.87 (2.03)	16 (2)	16.89 (1.45)
Actividad actual (sí)	0.9 (0.32)	0.4 (0.51)	0.75 (0.45)	1 (0)

Entre paréntesis desviación estándar para las variables edad, educación y actividad actual.

no muestran diferencias significativas respecto las variables edad y años de educación formal.

Variables clínicas. Se consideraron en la investigación las variables edad primer episodio, cronicidad (años de curso de enfermedad desde el primer episodio), número de hospitalizaciones psiquiátricas, control médico actual y uso de medicación psicotrópica (Tabla 2).

Los 3 grupos de estudio no muestran diferencias significativas respecto las variables clínicas consideradas.

Uso de medicación. Se pesquisó uso de medicación durante los últimos 6 meses (Tabla 3).

Variables de funcionamiento neuroejecutivo

Se consideraron un total de 21 varia-

Tabla 2. Variables clínicas para grupos de estudio

	<i>TAB I Clásico</i>	<i>TAB I Mixto</i>	<i>TAB I Psicótico</i>	<i>P Valor</i>
Primer episodio (edad)	22.1 (3.51)	21.53 (6.24)	22.25 (4.75)	0.9219
Cronicidad	7.3 (3.50)	7.13 (4.39)	6.75 (4.36)	0.9407
Nº Hospitalizaciones	1.5 (0.97)	2.53 (2.23)	1.44 (0.63)	0.0979
Control médico (Sí)	0.6 (0.52)	0.8 (0.41)	0.63 (0.5)	-
Medicación (Sí)	0.7 (0.48)	0.8 (0.41)	0.69 (0.48)	-

Entre paréntesis desviación estándar de las variables

Tabla 3. Tabla frecuencia uso de medicación psicotrópica grupos de estudio.

<i>Uso medicación</i>	<i>TAB I Clásico</i>	<i>TAB I Mixto</i>	<i>TAB I Psicótico</i>	<i>Total</i>
Sí	7	12	11	30
No	3	3	5	11

Tabla 4. Promedio y Desviación estándar variables de funcionamiento neuroejecutivo.

<i>Variable</i>	<i>TAB I Clásico</i>	<i>TAB I Mixto</i>	<i>TAB I Psicótico</i>	<i>Sujetos Control</i>
Cowat Fonológico FAS	38.3 (10.29)	31.01 (8.31)	30.19 (7.52)	45.61 (4.54)
Cowat Semántico Total	51.9 (9.75)	48.73 (7.86)	48.5 (9.34)	64.72 (7.54)
Cowat Animales	18.2 (4.16)	17.27 (3.40)	16.31 (3.96)	24.06 (3.64)
Cowat Frutas	15.4 (3.24)	14.27 (2.34)	14.44 (3.12)	17.72 (1.87)
Cowat Cosas Casa	18.3 (3.56)	17.13 (3.16)	17.75 (4.61)	22.94 (3.24)
TMT A	35.7 (21.45)	38.33 (13.89)	34.31 (15.34)	26.06 (5.46)
TMT B	73.7 (43.35)	94.13 (22.10)	87.63 (33.58)	50.39 (11.39)
TMT Diferencia	38 (31.93)	55.8 (22.74)	53.31 (27.74)	24.17 (12.45)
TMT Ratio	2.152 (0.88)	2.67 (0.88)	2.76 (1.15)	2.00 (0.55)
TMT Proporción	1.15 (0.88)	1.67 (0.88)	1.76 (1.15)	1.00 (0.55)
Stroop P	102.8 (16.46)	93 (13.06)	94 (18.55)	118.78 (11.00)
Stroop C	72.2 (9.22)	67.2 (8.74)	64.88 (13.19)	81.06 (7.86)
Stroop PC	46.3 (7.94)	42.27 (8.91)	43.38 (11.5)	51.78 (2.46)
Stroop Interferencia (Hammes)	25.9 (5.95)	24.93 (7.64)	21.5 (8.71)	29.28 (6.03)
Stroop Interferencia (Golden)	54 (7.77)	53.47 (7.52)	55.25 (7.12)	53.94 (2.29)
Stroop Interferencia (Chafetz)	52.9 (4.72)	49.13 (7.82)	52 (9.55)	58.11 (3.41)
Span Dígitos Total	11.6 (2.27)	9.2 (1.47)	9.75 (2.02)	12.17 (1.54)
Span Dígitos Orden Directo	6.4 (1.35)	5.07 (0.80)	5.31 (0.79)	6.78 (0.73)
Span Dígitos Orden Inverso	5.2 (1.03)	4.13 (1.25)	4.44 (1.41)	5.39 (1.09)
WCST Categorías	3 (2.21)	3.27 (1.58)	3.63 (1.5)	4.44 (0.51)
WCST Errores Perseverativos	8.7 (6.57)	10.67 (10.85)	10.06 (7.35)	5.11 (1.18)

Entre paréntesis desviación estándar para las variables

bles de funcionamiento neuroejecutivo a partir de las 5 pruebas de evaluación neuropsicológica aplicadas a los 4 grupos (Tabla 4).

Análisis de varianza (ANOVA)

Para determinar la presencia de diferencias significativas en el rendimiento

Tabla 5. Análisis de varianza entre grupos (Bonferroni) COWAT

Variables	TBI_Cla v. TBI_Mi	TBI_Cla v. TBI_Ps	TBI_Mi v. TBI_Ps	TBI_Cla v. SC	TBI_Mi v. SC	TBI_Ps v. SC	Naturaleza de las diferencias significativas
Cowat Fonológico							
FAS	0.133	0.059	1.000	0.102	0.000**	0.000**	G4>G2; G4>G3
Cowat Semántico							
Total	1.000	1.000	1.000	0.002**	0.000**	0.000**	G4>G1; G4>G2; G4>G3
Cowat Animales	1.000	1.000	1.000	0.002**	0.000**	0.000**	G4>G1; G4>G2; G4>G3
Cowat Frutas	1.000	1.000	1.000	0.171	0.002**	0.003**	G4>G2; G4>G3
Cowat Cosas Casa	1.000	1.000	1.000	0.014	0.000**	0.001**	G4>G2; G4>G3
TMT A	1.000	1.000	1.000	0.526	0.093	0.559	NS
TMT B	0.471	1.000	1.000	0.233	0.000**	0.002**	G4<G2; G4<G3
TMT Diferencia	0.419	0.678	1.000	0.856	0.002**	0.004**	G4<G2; G4<G3
TMT Ratio	0.927	0.570	1.000	1.000	0.207	0.097	NS
TMT Proporción	0.927	0.570	1.000	1.000	0.207	0.097	NS
Stroop P	0.696	0.913	1.000	0.056	0.000**	0.000**	G4>G2; G4>G3
Stroop C	1.000	0.447	1.000	0.172	0.001**	0.000**	G4>G2; G4>G3
Stroop PC	1.000	1.000	1.000	0.594	0.011*	0.028*	G4>G2; G4>G3
Stroop Interfe- rencia (Hammes)	1.000	0.828	1.000	1.000	0.553	0.017*	G4>G2
Stroop Interfe- rencia (Golden)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	NS
Stroop Interfe- rencia (Chafetz)	1.000	1.000	1.000	0.365	0.003**	0.076	G4>G2
Span Dígitos							
Total	0.011*	0.082	1.000	1.000	0.000**	0.002**	G1>G2; G4>G2; G4>G3
Span Dígitos							
Orden Directo	0.003**	0.023*	1.000	1.000	0.000**	0.000**	G1>G2; G1>G3; G4>G2; G4>G3
Span Dígitos							
Orden Inverso	0.218	0.756	1.000	1.000	0.028*	0.161	G4>G2
WCST Categorías	1.000	1.000	1.000	0.090	0.149	0.647	NS
WCST Errores perseverativos	1.000	1.000	1.000	1.000	0.192	0.306	NS

* : p valor< 0.05

** : p valor< 0.01

TBI_Cla: TAB I Clásico (G1); TBI_Mi: TB I Mixto (G2); TBI_Ps: TAB I Psicótico (G3); SC: Sujetos Control (G4)

to neuroejecutivo de los 4 grupos, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) y un análisis posterior mediante la prueba de Bonferroni (Tabla 5).

Fluencia Verbal (COWAT): El análisis de varianza respecto *fluencia verbal fonológica* mostró diferencias significativas entre el grupo control y dos de los grupos de pacientes (TB-I Mixto y TB-I Psicótico). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes. Respecto *fluencia verbal semántica* se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes respecto control en las variables *fluencia semántica total* (suma de las tres tareas semánticas) y *fluencia verbal semántica en la categoría "animales"*; y entre dos de los grupos de pacientes (TB-I Mixto y TB-I Psicótico) respecto control en las variables *fluencia verbal semántica en la categoría "frutas"* y *fluencia verbal semántica en la categoría "cosas en una casa"*. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

Trail Making Test: El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre el grupo control y dos de los grupos de pacientes (TB-I Mixto y TB-I Psicótico) respecto las variables *TMT-B* y *TMT diferencia (B - A)*. No se observan diferencias significativas entre grupo TB-I Manía y control; ni entre los tres grupos de pacientes respecto control en las variables *TMT ratio (B/A)* ni *TMT proporción (B-A/A)*. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

Test de Stroop: El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre el grupo control y dos de los grupos de

pacientes (TB-I Mixto y TB-I Psicótico) respecto las variables *Stroop_P*, *Stroop_C* y *Stroop_PC*; y entre grupo TB-I Mixto respecto control en las variables *Stroop Interferencia (Hammes)* y *Stroop Interferencia (Chafetz)*. No se observan diferencias significativas entre grupo TB-I Manía respecto control. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

Span de Dígitos WAIS: El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre el grupo control y dos de los grupos de pacientes (TB-I Mixto y TB-I Psicótico) respecto las variables *Span dígitos total* y *Span dígitos orden directo* y entre grupo TB-I Mixto respecto control en la variable *Span dígitos orden inverso*. Adicionalmente se observaron diferencias entre grupo TB-I Clásico y TB-I Mixto en las variables *Span dígitos total* y *Span dígitos orden directo*; y entre el grupo TB-I Clásico y TB-I Psicótico en la variable *Span dígitos orden directo*. No se observaron diferencia entre grupo TB-I Clásico respecto control.

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin: El análisis de varianza no mostró diferencias significativas entre los grupos respecto las variables *WCST categorías* ni *WCST errores perseverativos*.

CONCLUSION

El análisis del rendimiento neuroejecutivo de los 4 grupos mostró diferencias significativas entre los grupos de pacientes TB-I eutímicos (grupos de estudio TB-I Clásico, TB-I Mixto y TB-I Psicótico) y el grupo control de sujetos sin historial de patología. Estos resultados son congruentes con gran parte

de los estudios previos realizados en funcionamiento cognitivo asociado a TB-I, los que han señalado la existencia de alteraciones cognitivas persistentes durante eutimia, y en particular al dominio ejecutivo como uno de los predominantemente afectados en la patología (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11).

Una de las hipótesis relevantes en el estudio del funcionamiento neuroejecutivo asociado a TB-I es la naturaleza de las alteraciones ejecutivas y si el déficit afecta de modo general o específico a estas funciones superiores. Los resultados de la presente investigación apoyan la hipótesis que los pacientes que padecen TB-I no presentan un cuadro disejecutivo franco sino una alteración de carácter específico en ciertos procesos asociados al funcionamiento ejecutivo (5). En concordancia con investigaciones y revisiones previas, el patrón de alteraciones sugiere un énfasis en los procesos de fluencia verbal, velocidad de procesamiento de información y memoria de trabajo (5, 6, 10, 18).

Otro elemento importante al considerar las características del funcionamiento ejecutivo en TB-I está en las posibles diferencias asociadas a características clínicas y si el patrón de alteraciones neuroejecutivas en TB-I muestra diferencias cuantitativas y/o cualitativas respecto a estas variables. Al respecto, la presente investigación consideró el estudio del funcionamiento ejecutivo asociado a características clínicas definidas por la historia de sintomatología bipolar clásica (exclusivamente depresiva y maníaca), sintomatología anímica mixta y sintomatología psicótica. El análisis de los resultados da cuenta de diferencias significativas entre los gru-

pos de pacientes definidos por el historial de sintomatología clínica específica. Este hallazgo reforzaría la hipótesis que postula subtipos dentro del TB-I, definidos no sólo por los criterios tradicionales de diagnóstico (presencia de síntomas maníacos, mixtos y psicóticos) sino por un patrón de alteraciones cognitivas específicas (18).

El análisis del funcionamiento de cada uno de los grupos da cuenta en el grupo TB-I clásico de déficits neuroejecutivos asociados sólo fluencia verbal semántica, a diferencia de los grupos TB-I mixto y TB-I psicótico en los cuales se observan déficits en numerosos procesos ejecutivos. Estos hallazgos permiten hipotetizar que el TB-I clásico (con presencia de sintomatología exclusivamente depresiva y maníaca) podría representar un subtipo de menor severidad con un menor compromiso neuroejecutivo de base, cualitativa y cuantitativamente distinto al de pacientes con presencia de sintomatología anímica mixta y psicótica.

Por su parte, en los grupos de pacientes TB-I mixto y TB-I psicótico se observa un patrón de déficits asociados a una serie de procesos ejecutivos: fluencia verbal (fonológica y semántica), velocidad de procesamiento de información (visual y verbal), memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva (indicadores secundarios). Adicionalmente, en el grupo de pacientes TB-I mixto se observan déficits asociados a control inhibitorio. Estos resultados sugieren que la presencia de sintomatología anímica mixta y psicótica durante el curso de la enfermedad estaría asociada a variantes de mayor severidad con un patrón de alteraciones que involucra déficits cualitativos y cuantitativos

en variados procesos neuroejecutivos. Estos resultados son congruentes con investigaciones previas que asocian la historia de sintomatología más grave, especialmente con características psicóticas a un peor desempeño neuroejecutivo en el cual se observa un mayor compromiso y número de procesos afectados (1, 4, 8, 17).

Estas diferencias entre grupos, asociada a la presencia de sintomatología específica durante el curso de la enfermedad, sugiere además la necesidad de considerar el rol de la sintomatología anímica mixta. Numerosas investigaciones dan cuenta de las diferencias neuroejecutivas asociadas a la presencia de sintomatología psicótica, considerando los grupos de pacientes con presencia de sintomatología bipolar clásica y sintomatología anímica mixta como una sola entidad (15, 17, 18, 19). Al respecto, los resultados de la presente investigación reportan un peor desempeño en el grupo TB-I mixto, no sólo sobre el grupo TB-I clásico sino además sobre el grupo TB-I psicótico, sugiriendo la posibilidad de que la presencia de síntomas anímicos mixtos durante el curso de la enfermedad esté asociada a un mayor compromiso a nivel neuroejecutivo.

Entre las limitaciones del presente estudio es posible mencionar el tamaño de la muestra estudiada (n pequeño). Respecto la caracterización clínica de los participantes y la conformación de los grupos de estudio, la investigación sólo consideró la presencia o ausencia de sintomatología bipolar clásica, sintomatología anímica mixta y sintomatología psicótica durante el curso de la enfermedad. No fueron consideradas características cuantitativas de sínto-

mas (Nº de epi-sodios) ni el posible rol de otras características como ciclaje, patrón estacional, suicidalidad, historial de eventos traumáticos, etc.

REFERENCIAS

1. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9-20.
2. Clark L, Iversen S, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:313-319.
3. Jiménez-Benítez M; Fernández S, Robles I, Moreno-Masmela S, López-Jaramillo, C, García-Valencia J, Palacio-Acosta C, *et al.* Características neuropsicológicas del trastorno bipolar I. *Rev Colomb Psiquiat* 2003; 32 (4): 357-372.
4. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, *et al.* Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224-232.
5. Robinson L, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, *et al.* A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-115.
6. Kurtz MM, Gerraty RT. A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State. *Neuropsychol* 2009; 23 (5): 551-562.
7. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psicol Med* 2008; 38 (6):

- 771–785.
8. Martínez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome". *Psychother Psychosom* 2002; 71: 39-46.
 9. Kolar US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 453-458.
 10. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients Executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1078-1086.
 11. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-Term Stability of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: A 2-Year Follow-Up Study of Lithium-Treated Euthymic Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 (5):712-719.
 12. Frangou S, Donaldson S, Adjulis M, Landau S, Goldstein L. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 859-864.
 13. Savitz J, Solms M, Remesar RS. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216-235.
 14. Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumasi V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58(10): 838–839.
 15. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. The effects of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 468–477.
 16. Levy B, Weiss R. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(2): 201–206.
 17. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza, Martínez V et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without a history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2): 233-239.
 18. Glahn, DC, Bearden CE, Barguil M, Barret J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The Neurocognitive Signature of Psychotic Bipolar Disorder". *Biol Psychiatry* 2007; 62: 910–916.
 19. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap-Monkul E, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis". *Bipolar Disord*. 2006; 8(2):117-123.
 20. Robinson LJ, Ferrier IN. Temporal evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2): 103–116.
 21. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2007; 62, 894–900.

22. Cavanagh JT, Van BM, Muir W, Blackwood DH. Case control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;180: 320–326.
23. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007; Suppl.: 17–26.
24. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007; 41(3-4): 265-272.
25. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004b; 16: 262–270.
26. Savitz J, Van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 243-251.
27. Spreen O, Strauss E. *Compendium of Neuropsychological Tests A: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press, 1998.
28. Fernández T, Ríos C, Santos S, Casadevall T, Tejero C, López-García E, et al. ‘Cosas en una casa’, una tarea alternativa a ‘animales’ en la exploración de la fluidez verbal semántica: estudio de validación. *Rev Neurol* 2002; 35(6): 520-523.
29. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST): manual revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1993.
30. Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Soto M, Soto O. *MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW): Versión en Español 5.0 DSM-IV*. Madrid: Instituto IAP, 2000.
31. Ramos-Brieva JCA. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1986; 14: 324-334.
32. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ballesteros J, Ibarra N. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión”. *Med Clin* 2003; 120(18): 693-700.
33. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
34. Kay R, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 537-545.

Consideraciones sobre el Espectro Bipolar

Considerations on bipolar spectrum

Abel Morales A.¹, Magdalena Bello S.¹, Mai Ling Loo M.¹, Fernando Ivanovic-Zuvic R.¹

RESUMEN

La extensión del término bipolaridad ha sido tema de discusión en la confección de los sistemas clasificatorios como el DSM y el ICD. Sin embargo, en el contexto clínico se observan cuadros que no han sido incorporados en estos sistemas y presentan sintomatología que no cumple con los criterios allí mencionados. El término espectro bipolar, especialmente el de bipolaridad soft incorpora a sujetos que no presentan todas las características de las entidades diferenciadas en estas clasificaciones. Este grupo de personas deberían ser estudiados para conocer su etiología, evolución y tratamiento, es decir su vinculación con lo que actualmente se denomina bipolaridad.

En este artículo se analizan estos conceptos, sus formas de presentación, relación con los trastornos del ánimo y sistema clasificatorio como el DSM-5.

Palabras Claves: Espectro, Bipolaridad, Clasificación.

*1. Clínica Psiquiátrica Universitaria, Unidad de Trastornos Bipolares. Hospital Clínico Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Mail: abel.morales.a@gmail.com*

Recibido: Junio 2015
Aceptado: Junio 2015

SUMMARY

Extension of what is called bipolarity has been a term in discussion in classificatory systems such as DSM and ICD. In clinical context there are some individuals that has not been incorporated in those classifications because their symptoms do not accomplish the criteria mentioned. The term bipolar spectrum and bipolar soft includes subjects which not present all the clinical characteristics described in those classifications. This group of persons must be studied to know their etiology, evolution and treatment and their relation with actually is considered bipolarity. In this article we analyze those concepts, forms of presentation, relation with mood disorders and classifications such us DSM-5.

Keywords: Spectrum, Bipolarity, Classification.

INTRODUCCION

El espectro bipolar se refiere a un concepto que ya mencionado por Kraepelin en el siglo XIX, cuando agrupó a la manía y la depresión en una entidad única, la psicosis maniaco-depresiva (1). Observó la presencia de episodios mixtos, donde coexistían síntomas de la polaridad opuesta, planteando que los estados maníacos y depresivos no podrían ser consideradas como en-



tidades diferentes. Por este motivo, incluyó dentro de la psicosis maníaco-depresiva a las depresiones y particularmente las recurrentes, puesto que pueden evolucionar a episodios maníacos y mixtos.

Posteriormente otros autores han desa-

rollado la idea que los trastornos del ánimo representan un continuo, particularmente entre la depresión unipolar y el trastorno bipolar tipo II (2). Entre estos autores, Akiskal realizó una clasificación de los cuadros clínicos que se deberían incluir en el espectro bipolar (3) (Tabla No 1).

Tabla N° 1: Clasificación espectro bipolar según Akiskal

Bipolar I	Manía franca, psicótica o disfórica
Bipolar I 1/2	Depresión con hipomanía intensa, con consecuencias, pero sin la gravedad de la manía
Bipolar II	Depresión con hipomanía de al menos 4 días
Bipolar II 1/2	Depresión ciclotímica: trastorno ciclotímico, donde se superpone un episodio depresivo mayor
Bipolar III	Hipomanía asociada a antidepresivos, en pacientes depresivos
Bipolar III 1/2	Bipolaridad y abuso de estimulantes, con exaltación asociada al uso de sustancias o alcohol
Bipolar IV	Depresión hipertímica: depresión de presentación tardía, que se superpone a un temperamento hipertímico
Bipolar V	Depresión atípica y estacional, con curso periódico
Bipolar VI	Síntomas obsesivo-compulsivos episódicos, irritabilidad periódica y crisis suicidas agudas sin síntomas afectivos

Otro autor que concuerda con este concepto, es N. Ghaemi, quien define el espectro bipolar con la presencia de un episodio depresivo, sin el desarrollo de episodios de hipomanía o manía, pero con la presencia de múltiples síntomas de bipolaridad (4) (Tabla No 2).

Durante los últimos años diversos autores han planteado la necesidad de ampliar los criterios diagnósticos del trastorno bipolar, específicamente en relación a los episodios hipomaníacos,

en cuanto al número de síntomas requeridos y a su duración. A estas publicaciones nos referiremos más adelante.

PREVALENCIA Y AMPLIACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se estima una prevalencia del trastorno bipolar en un 1%. Sin embargo, varios autores estiman valores 3-5 veces mayores. Judd y Akiskal (5) plantean que la prevalencia de síntomas maníacos subsindromales (que no cumplen con



Tabla Nº 2. Definición de espectro bipolar según Ghaemi

-
- A) Al menos un episodio depresivo mayor
- B) Ausencia de episodios de hipomanía o manía espontánea
- C) 1 de los siguientes criterios + 2 de los criterios D, o 2 de los siguientes criterios + 1 criterio D:
- Antecedentes de trastorno bipolar en familiares de primer grado
 - Manía o hipomanía inducida por antidepresivos
- D) Si no se presenta ningún criterio C, se requieren 6 de los siguientes criterios:
- Personalidad hipertímica
 - Episodios depresivos recurrentes (>3)
 - Episodios depresivos breves (<3 meses)
 - Síntomas depresivos atípicos (según DSM IV)
 - Episodios depresivos con síntomas psicóticos
 - Episodio depresivo de inicio precoz (<25 años)
 - Depresión post-parto
 - Rápida respuesta al tratamiento antidepresivo, pero que se agota
 - Falta de respuesta a ≥ 3 esquemas de tratamiento antidepresivo
-

todos los criterios de manía e hipomanía), sería de un 5,1%, lo que sumado al 1,3% de frecuencia de episodios maníacos o hipomaníacos, determinaría una prevalencia del espectro bipolar de un 6,4%. Angst en 1998 reportó un prevalencia de espectro bipolar de un 8,3%.

Frente a estas cifras ha surgido la necesidad de revisar los criterios para definir hipomanía, la que es decisiva para diagnosticar trastorno bipolar tipo II y trastorno bipolar *soft* sub-umbral, lo que puede modificar las cifras de prevalencia encontradas en la literatura. Angst realizó un estudio publicado en el 2003 (6), donde analizó un subgrupo de personas con alto riesgo de desarrollar síndromes psiquiátricos de una cohorte representativa según resultados del cuestionario SCL-90-R (*The Symptom Checklist-90-R*), con un n=591. En este estudio compararon sujetos con

episodios de síntomas hipomaníacos de 1-3 días versus aquellos con síntomas por 4 días o más según validadores que se presentan en la Tabla Nº3, concluyendo que el único parámetro con diferencia estadística significativa entre ambos grupos es el número total de hipomanías. En el resto de validadores no hay diferencias significativas, por lo que la duración del episodio no debiera ser un criterio para definir hipomanía. También se concluyó que no existían diferencias significativas entre tener 2-3 síntomas y 4-5 síntomas. Otra de las conclusiones que se rescatan del estudio realizado por Angst es que no hay diferencias entre los sujetos que cumplían con el criterio A (euforia o irritabilidad) para diagnosticar hipomanía versus los que solo experimentaron hiperactividad. Por lo tanto, la hiperactividad debiera ser incluida en el criterio A.

Tabla Nº 3. Validadores evaluados en estudio de Angst al comparar sujetos con síntomas hipomaniacos de 1-3 días versus 4 días o más

-
- Historia familiar (+) de manía/hipomanía y depresión
 - Edad de inicio de síntomas
 - Número total de días de hipomanía, depresión y ambos en los 12 meses previos
 - Diagnóstico de depresión
 - Tratamiento de Depresión
 - Intentos suicidas
 - Comorbilidad con trastornos de ansiedad
 - Abuso/Dependencia alcohol
 - Problemas conductuales infancia y adolescencia
 - Infracciones en la adultez
-

Akiskal y cols en el año 2004 evalúan 563 pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor según DSM IV e intentó redefinir el concepto de trastorno bipolar tipo II, sugiriendo que dentro de los criterios evaluados debe priorizarse el comportamiento con hiperactividad por sobre los cambios de ánimo, junto a bajar el punto de corte para hipomanía de cuatro días al rango de dos a cuatro días (7). Con estos criterios, en este estudio, se obtuvo una prevalencia de trastorno bipolar tipo II de 56,8% en el grupo de pacientes que solo tenían el diagnóstico de depresión. Se observaron diferencias significativas entre el grupo que mantuvo el diagnóstico de depresión y los que fueron diagnosticados con Trastorno Bipolar tipo II: inicio temprano depresión, mayor características atípicas, mayor recurrencia de depresión, historia familiar de trastorno bipolar y síntomas hipomaniacos junto a la depresión. Se concluyó que la ampliación de los criterios en este caso logró una maximización de detección del trastorno bipolar tipo II *soft*.

Otro aporte de Angst y cols en el estudio del 2003 (6) fue definir el trastorno

bipolar tipo II en 2 formas: *hard* y *soft*, donde la diferencia conceptual radica en que en el primer grupo el episodio de hipomanía se acompaña con consecuencias a nivel funcional y en el segundo grupo no se observan consecuencias funcionales. Lo relevante es que no hay diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los validadores clínicos evaluados, señalando la importancia de identificar y eventualmente tratar a los pacientes con cuadros bipolares *soft*, ya que se comportaban de forma similar. Muchos casos que se incluyeron en los cuadros *soft* fueron tratados solo como depresiones. Con esta ampliación de la definición se reducen las depresiones pseudounipolares y aumenta la prevalencia del espectro bipolar, que en este estudio llegó a un 24,17% de los pacientes con diagnóstico previo de episodio depresivo mayor.

Angst y cols publican otro estudio en el año 2011 (8), donde incluyeron 521 pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor según DSM-IV. Se efectuó una entrevista clínica y se aplicó un cuestionario (*Hypomania Checklist*) junto a una entrevista es-

estructurada (*Mini International Neuropsychiatric Interview*). Se encontró que el 16% poseía diagnóstico de trastorno bipolar según DSM-IV y que el 47% tendría este diagnóstico según criterios ampliados (se agrega el aumento de actividad intencionada y se exige sólo uno de los siguientes criterios: cambio observado por otros, deterioro en el funcionamiento o necesidad de tratamiento). De estos pacientes, se observó que el 90% estaba en tratamiento con antidepresivos y el 40% con estabilizadores del ánimo. Se identificaron los principales predictores de trastorno bipolar en depresión: historia familiar de manía/hipomanía (principal), ≥ 2 episodios anímicos previos, abuso de sustancias, manía/hipomanía por antidepresivos y presencia de síntomas mixtos.

Ese mismo año, Angst y cols publican una nueva versión del estudio anterior (9), con el mismo grupo de pacientes, donde se ampliaron los criterios DSM-IV para hipomanía: se adicionó el aumento de actividad en el criterio A, se incluyó duración menor a 4 días y se incorporaron pacientes con criterios de exclusión de DSM-IV (hipomanía por antidepresivos, sustancias o enfermedades médicas). Se realizó un análisis de estas variables, evaluando

el número de síntomas asociados, las consecuencias y la asociación con otros predictores de trastorno bipolar, encontrando pocas diferencias con el grupo que cumple los criterios clásicos. Se concluyó que es necesario ampliar los criterios DMS-IV incluyendo estas variables, pero se validó el requerimiento de más síntomas del criterio B (4 v/s 3) cuando el síntoma principal es sólo irritabilidad.

Otro de los estudios que intenta validar los cuadros que están dentro del concepto de “espectro bipolar *soft*” es el estudio multicéntrico francés (10), con una cohorte de 490 pacientes que cursaban con un cuadro de episodio depresivo mayor. Se incluyeron los conceptos de Bipolar II $\frac{1}{2}$ (temperamento ciclotímico), Bipolar III (hipomanía inducida por antidepresivos) y Bipolar IV (temperamento hipertímico), los cuales tienen distintas prevalencias (Tabla No 4) y distintas características clínicas y epidemiológicas que las diferencian (Tabla No 5). Este estudio concluyó que existe una alta prevalencia de bipolaridad en la cohorte de pacientes depresivos, que existe gran heterogeneidad del espectro bipolar *soft* y que la reclasificación basada en Bipolar II $\frac{1}{2}$, III y IV parece ser clínicamente significativa.

Tabla N° 4. Prevalencia relativa a subtipo de ánimo

<i>Subtipo</i>	<i>Prevalencia n (%)</i>
BP I (depresión + manía)	41 (8,4%)
BP II (depresión + hipomanía espontánea)	61 (12,4%)
BP II $\frac{1}{2}$ (ciclotimia + depresión)	164 (33,5%)
BP III (depresión + hipomanía farmacológica)	28 (5,7%)
BP IV (hipertimia + depresión)	22 (4,5%)
Unipolar	174 (35,5%)

Tabla Nº 5. Espectro Bipolar Soft

Bipolar II ½	Bipolar III	Bipolar IV
<p>Edad de inicio de cuadro más temprano. Cuadro < reconocido como bipolar por los clínicos. > Hipomanía "dark" (aspectos socialmente negativos). Alto nivel de temperamento irritable (junto al ciclotímico y depresivo, siendo un subgrupo complejo e inestable). < Enlentecimiento psicomotor (más depresión agitada o "mixtura" que otros). Cambios de ánimo rápidos bajo tratamiento, y altamente suicidas.</p>	<p>> Tasa de hospitalizaciones previas y TEC. > Temperamento depresivo (depresión doble). Tendencia a curso crónico. < Recurrencia de hipomanía. > Switch de estado de ánimo bajo tratamiento (39%). Alta tasa de intentos de suicidio, alta tasa de suicidio consumado en la familia. > Demora en llegar a remisión. Es una forma severa-resistente de la depresión y a pesar de presentar hipomanía solo por antidepresivos, es bipolar "genotípicamente".</p>	<p>Alta tasa de divorcio, Depresión de aparición tardía, menos recurrencia de la depresión, pocos médicos vistos antes de un diagnóstico correcto ausencia de switch estado de ánimo Bajo nivel de hipomanía "dark" Ausencia de antecedentes familiares TAB (al parecer hay negación de patología, ya que se ha informado antecedentes familiares en otros estudios).</p>

IMPORTANCIA DEL ESPECTRO BIPOLAR

Según los estudios mencionados, se observa que es frecuente el subdiagnóstico de trastorno bipolar en pacientes con depresión. En diversos estudios se ha encontrado que de los pacientes con depresión, entre un 25 y 50% poseen características de un trastorno bipolar, cifras que varían según los criterios utilizados. Esto tendría consecuencias, ya que pueden recibir un tratamiento farmacológico que podría ser inefectivo, utilizándose principalmente antidepresivos, lo que a su vez se asocia a un mayor riesgo de viraje, ciclaje rápido, síntomas mixtos y conducta suicida (11).

CONSECUENCIAS DEL DIAGNOSTICO DE ESPECTRO BIPOLAR SOFT

Diversos autores han realizado estudios para evaluar las consecuencias

que tendría el subdiagnóstico de cuadros que cumplen criterios de trastorno bipolar *soft* o sub-umbral. En general, en comparación con un episodio depresivo puro, se ha visto que estos pacientes presentan un mayor deterioro clínico, social y mayor comorbilidad.

Judd y Akiskal (12) compararon pacientes con hipomanía, manía v/s aquellos que cumplen criterios de trastorno bipolar soft. Observaron que los 3 grupos v/s personas sin un diagnóstico psiquiátrico, tienen mayor frecuencia de disrupción marital, concurrencia a uso de servicios de salud, necesidad de beneficios de discapacidad y comportamiento suicida (8% vs 2%). Angst y cols observan que el diagnóstico de trastorno bipolar soft, se asocia a mayor frecuencia de suicidio, trastornos de ansiedad, descontrol de impulsos y abuso de sustancias (13).

Zimmermann y cols realizaron un estudio con 488 personas que cumplían

criterios DSM de un episodio depresivo mayor (14). Al comparar a los que tenían el diagnóstico de un episodio depresivo mayor puro v/s con un trastorno bipolar *soft*, observaron en estos últimos una mayor frecuencia de dependencia a nicotina y alcohol, trastornos de pánico, actos criminales, separación, divorcio y viudez, así como mayor frecuencia de progresión a un trastorno bipolar propiamente tal (especialmente de tipo I).

Por otra parte, Merikangas y cols realizaron un estudio de prevalencia en E.E.U.U. con 9282 sujetos, donde compararon pacientes con trastorno bipolar *soft* con los que poseían diagnóstico de trastorno bipolar (15). Observaron que ambos grupos difirieron en poco en varias características, presentando alta comorbilidad (88% de *soft* v/s 97% de TB), frecuente presencia de episodios severos (38% de *soft* v/s 69% de TAB) y frecuente deterioro severo de funcionalidad (61% de *soft* v/s 77% de TB). También observaron que en el grupo *soft* era menos frecuente el tratamiento con fármacos (40% de *soft* v/s 68% de TB).

DSM 5

Este manual recoge en la definición de hipomanía y manía algunos de los conceptos mencionados, tales como el aumento de la actividad y el viraje con antidepresivos, como formando parte de la bipolaridad tipo I y II.

La Tabla No 6 muestra los nuevos criterios, donde se destacan en negrita las variaciones con respecto DSM IV.

Se puede observar que en estos criterios se han incorporado algunos de los

elementos mencionados en trabajos previos, especialmente la hiperactividad y el viraje con antidepresivos. El DSM 5 enfatiza el aumento en la actividad y la energía dada la frecuencia de estos síntomas. Este acento en la conducta y la energía permite una mejor descripción de las formas menores de presentación de la enfermedad bipolar. Además, el DSM 5 incorpora hipomanías de 2-3 días de duración, contenido que queda en el apartado “Otros trastornos bipolares y desórdenes relacionados”, siguiendo la línea de los estudios presentados por Angst y reforzando el concepto de “espectro bipolar” (16).

Sin embargo, los otros criterios estudiados por los autores nombrados no fueron considerados en esta nueva versión del sistema DSM.

CONCLUSIONES

En base a la revisión realizada con respecto al espectro bipolar y al trastorno bipolar *soft* o subumbral, podemos concluir que es importante lograr una definición clara y unificada de estos conceptos. Variados autores han elaborado definiciones e incluso clasificaciones, pero no existe consenso universal, por lo cual esto impide que se alcancen acuerdos en cuanto al diagnóstico y tratamiento de este tipo de pacientes.

Esto se relaciona con los criterios actuales planteados por el DSM, ya que excluyen a un alto porcentaje de pacientes que son diagnosticados como depresivos unipolares, siendo tratados con antidepresivos y que, probablemente dado la evidencia señalada, podrían ser candidatos a ser tratados far-

Tabla N° 6. Definición manía e hipomanía según DSM-5.

EPISODIO MANÍACO	EPISODIO HIPOMANÍACO
A) Un período definido de estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, y un aumento de la actividad o energía dirigida a un objetivo , que dura mínimo 7 días y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.	A) Un período definido de estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, y un aumento de la actividad o energía dirigida a un objetivo , que dura mínimo 4 días y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.
B) Durante el período, existen 3 o más de los siguientes síntomas (4 si el estado de ánimo es sólo irritable): 1) Aumento de la autoestima o sentimientos de grandes 2) Disminución de la necesidad de dormir 3) Más hablador de lo habitual 4) Fuga de ideas o sensación de pensamientos a gran velocidad 5) Facilidad de distracción 6) Aumento de la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotora 7) Participación excesiva en actividades con consecuencias riesgosas	B) Durante el período, existen 3 o más de los siguientes síntomas (4 si el estado de ánimo es sólo irritable): 1) Aumento de la autoestima o sentimientos de grandes 2) Disminución de la necesidad de dormir 3) Más hablador de lo habitual 4) Fuga de ideas o sensación de pensamientos a gran velocidad 5) Facilidad de distracción 6) Aumento de la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotora 7) Participación excesiva en actividades con consecuencias riesgosas
C) La alteración del estado del ánimo causa un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, o necesita hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros. O porque existen características psicóticas.	C) El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo.
D) El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica Nota: Si aparece durante el tto. antidepresivo, pero persiste en una grado sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, se considera un episodio maníaco y trastorno bipolar I.	D) La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por otras personas
	E) El episodio no causa una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o no necesita hospitalización. Si hay características psicóticas, el episodio es una manía por definición.
	F) El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica Nota: Si aparece durante el tto. antidepresivo, pero persiste en una grado sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, se considera un episodio hipomaniaco . Se recomienda precaución, porque 1 o 2 síntomas no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco.

macológicamente con estabilizadores del ánimo, como pacientes de la esfera bipolar.

Estos problemas de subdiagnóstico y tratamiento inadecuado podrían llevar a consecuencias importantes a nivel de salud pública, como mayor frecuencia de suicidio, mayor uso de servicios de salud, mayor abuso de sustancias, mayor compromiso funcional, etc.

Prácticamente no hay estudios que evalúen tratamiento en pacientes con trastorno bipolar *soft*, pero las características de estos pacientes y la similitud en cuanto a las consecuencias con los pacientes bipolares que cumplen con los criterios actuales de trastorno bipolar, podemos extrapolar que podrían ser beneficiados con uso de estabilizadores del ánimo. Es de relevancia que futuros estudios evalúen la respuesta en este tipo de pacientes los distintos tratamientos con que se cuenta en la actualidad.

REFERENCIAS

1. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edimburgh: Livingstone, 1921.
2. Benazzi F. Bipolar II disorder and major depressive disorder: continuity or discontinuity? *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 166-71.
3. 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* 1999;22 (3): páginas.
4. Ghaemi N. Practical guides in psychiatry: Mood disorders. Second Edition, Ciudad, Editorial, 2008 (como en cita número 1).
5. Judd L, Akiskal H. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Dis* 2003; 73: 123-31.
6. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W et al. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Dis* 2003; 73: 133-46.
7. Akiskal H, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiat* 2005; 66: 914-921.
8. Angst J, Azorin JM, Bowden C, Perugi G, Vieta E, Gamma A et al. Prevalence and Characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode. The BRIDGE study. *Arch Gen Psychiat* 2011; 68 (8): 791-99.
9. Angst J, Gamma A, Bowden CL, Azorin JM, Perugi G, Vieta E et al. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Aur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 3-11.
10. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: The prominence of BP-II ½. *J Affect Dis* 2006; 96: 207-213.
11. Perlis R, Uher R, Ostacher M, Goldberg J, Trivedy M, Rush J, et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with ma-



12. Judd L, Akiskal H. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Dis* 2003; 73: 123-31.
13. Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler R et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiat* 2010; 167: 1194-1201.
14. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiat*. 2009; 66 (12): 1341-52.
15. Merikangas K, Akiskal H, Angst J, Greenberg P, Hirschfeld R, Petukhova M et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiat*. 2007; 64: 543-52.



Nuevas Aproximaciones en la Teoría Inflamatoria de la Depresión

New Approach in to The Inflammatory Theory of the Depression

Raúl Sánchez M.¹, Paula Merino M.¹, Rodrigo Valenzuela R.¹, Luis Risco N.².

RESUMEN

Desde que se propuso la Teoría Inflamatoria de la Depresión, en 1991 por Smith bajo la forma de “Teoría de los macrófagos en la depresión”, se ha ido acumulando cada vez más información abordando esta perspectiva. En la presente Revisión describimos los principales lineamientos actuales y los hallazgos sobre los que se sostienen. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de las revisiones publicadas durante los últimos 3 años, hasta el 30 de noviembre de 2014, en la base de datos Pubmed, utilizando inicialmente las combinaciones de palabras: “depresión”, “inflamación”, “citoquinas”, a lo que se agregó *posteriormente* “inflamasoma”, “NLRP3”, “IDO” y “neuroinflamación”. El material encontrado fue sometido a evaluación en búsqueda de nuevas líneas de in-

vestigación acerca de la actualmente denominada Teoría Inflamatoria de la Depresión. En esa línea, para los complejos procesos biológicos de carácter inflamatorio que subyacen en la Depresión, se está encontrando cada vez más sustento consistente en la evidencia, tanto como para que una Teoría Inflamatoria de la Depresión haya ido adquiriendo cada vez mayor coherencia. Las citoquinas proinflamatorias y más recientemente, los Inflamasomas, BDNF, TLR4 y el sistema endocanabinoide han mostrado evidencia de que juegan un papel importante en la Neuroinflamación y por estos mecanismos se relacionan con la Depresión. Las evidencias más recientes muestran una compleja interrelación entre estos sistemas.

Palabras Claves: Depresión, Inflamación, Inflamasoma, Citoquinas.

ABSTRACT

Since the Inflammatory Theory of Depression was proposed in 1991 by Smith in the form of “Theory of macrophages in depression” it has been accumulated a lot of information that addresses this perspective. In this review the current guidelines and findings held for this theory are discussed. A literature search of published

1. Residente Becario de Psiquiatría Adultos en Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile.

2. Unidad de Trastornos Bipolares Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile. Hospital Clínico, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Declaración: Para el desarrollo de la presente revisión no se recibió apoyo financiero de Instituciones o Fundaciones.

Correspondencia: Dr. Raúl Sánchez Montes, Avenida la Paz 1003, Recoleta, Santiago de Chile, correo electrónico: raul.sanchez.montes@gmail.com, Teléfono: +56991380611.

reviews over the past three years, until November 30, 2014, in the PubMed database, initially using the following combinations of words took place, “depression”, “flash”, “cytokines” what “inflammasome”, “NLRP3”, “IDO” and “neuroinflammation” is added. The material found was subjected to evaluation, in the search for new lines of research into the inflammatory theory of depression. It was found that the biological processes underlying depression are complex. Evidence supporting the Inflammatory Theory of Depression shows, over time, consistent results. Proinflammatory cytokines and more recently: Inflamasomas, BDNF, TLR4 and endocannabinoids have shown evidence that play an important role in neuroinflammation and these mechanisms are related to depression. The latest evidence shows a complex interplay between these systems.

Keywords: *Depression, Inflammation, Inflamasome, Citokines.*

INTRODUCCION

El término Depresión se utiliza en nuestra lengua de diversos modos, los que son agrupables en tres sentidos: síntoma, síndrome y enfermedad. Como síntoma puede acompañar a otros trastornos psiquiátricos, como los trastornos de angustia; como síndrome agrupa procesos caracterizados por tristeza, inhibición, culpa, minusvalía y pérdida del impulso vital, y como enfermedad, se observa como un trastorno de origen biológico en el que se puede indicar una etiología, una clínica, un curso, un pronóstico y un tratamiento específico (1).

La escasa precisión de los términos y conceptos obliga a que en determinadas áreas se distingan además tres grupos de estados afectivos: los síntomas depresivos, las depresiones unipolares, y los trastornos Bipolares, lo que hace más engorroso no sólo su entendimiento sino que también su estudio (1).

Frente a la etiopatogenia de la Depresión como Enfermedad, existen diversas teorías que permiten entender los presupuestos fisiológicos y psicológicos de la depresión (1). Dentro de estas actualmente ha cobrado importancia la Teoría Inflamatoria de la Depresión, la que fue propuesta en 1991 por Smith bajo la forma de “Teoría de los macrófagos en la depresión”(3).

En ésta teoría se relaciona la enfermedad con cambios en el sistema inmunológico, más específicamente con los Mecanismos Inflamatorios (2). En la presente revisión bibliográfica se abordan los actuales lineamientos y hallazgos sobre los que se sostiene la Teoría Inflamatoria de la Depresión.

METODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las Revisiones publicadas durante los últimos 3 años, hasta el 30 de noviembre de 2014, en la base de datos Pubmed, utilizando inicialmente las siguientes combinaciones de palabras: “depresión”, “inflamación”, “citoquinas”, a lo que se agrega “inflamasoma”, “NLRP3”, “IDO” y “neuroinflamación”. El material encontrado fue sometido a evaluación, en la búsqueda de nuevas líneas de investigación en la Teoría Inflamatoria de la Depresión. Los Temas Comunes encontrados fueron: NLRP3 inflamasma, Citoquinas

inflamatorias en depresión, IDO (Enzima indolamina 2,3 Dioxigenasa) en desórdenes psiquiátricos, Neuroinflamación, Toll-like receptor 4 y Endocannabinoide.

RELACION ENTRE INFLAMACION Y DEPRESION

La relación entre la depresión y la inflamación se sugirió inicialmente por los hallazgos clínicos que muestran que la depresión se acompaña de respuesta inflamatoria, con un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias y proteínas reactivas de fase aguda (3, 4, 5).

Por otro lado, también se ha visto que los pacientes que sufren de procesos inflamatorios crónicos debido a enfermedades autoinmunes, infecciones o cáncer, tienen un mayor riesgo de desarrollar cuadros neuropsiquiátricos como Depresión (6).

Se ha observado que pacientes en tratamiento con citoquinas pro-inflamatorias tales como interleuquinas, interferones (IFNs) o factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) desarrollan síntomas depresivos (7).

La activación del Sistema Inmune, del Sistema Serotoninérgico y el del ácido quinurénico están unidos por indolamina 2, 3-dioxigenasa (IDO), enzima que está implicada en la degradación de triptófano, precursor esencial de la serotonina (5-HT). Se han encontrado evidencias de que la actividad de IDO se ve reforzada por citoquinas pro-inflamatorias (8).

El aumento de la prevalencia de Depresión clínica en las personas con En-

fermedades Crónicas se puede explicar por las interacciones en el metabolismo de la 5-HT y catecolaminas (9).

Por otro lado se conoce que medicamentos anti-inflamatorios tales como aspirina o ácido salicílico, y compuestos antioxidantes como las vitaminas C y E, son capaces de atenuar la respuesta inflamatoria inducida por la degradación del triptófano (10, 11).

CITOQUINAS

Se sabe que las células en respuesta a estímulos estresantes producen citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), del mismo modo que otras citoquinas, conocidas como anti-inflamatorias que se oponen a esta respuesta mediante la atenuación de la producción de citoquinas proinflamatorias, como la Interleuquina 10 (IL-10), o mediante la antagonización de su acción a nivel del receptor, como la Interleuquina 1RA (IL-1RA) (12, 13).

Las citoquinas inflamatorias interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6 y FNT- α pueden inducir la hiperactividad del eje Hipotálamo - Hipófisis - Adrenal (HHA), al alterar la retroalimentación negativa de los corticosteroides sobre dicho eje, induciendo la resistencia de los receptores glucocorticoides (RG) a nivel de hipotálamo e hipófisis (12, 13).

Del mismo modo, el aumento del interferón gamma (INF- γ) actúa como inductor de la IDO, que degrada el triptófano, precursor de la 5-HT, disminuyendo así los niveles de este neurotransmisor, lo que es característico

en la depresión (12, 13).

Las citoquinas pueden afectar la neurotransmisión en los circuitos cerebrales reguladores de las emociones y posteriormente pueden inducir cambios hormonales similares a los observados después de la exposición a agentes estresores (12, 13).

Comportamiento de Enfermedad y Antecedentes Evolutivos

El cuerpo tiene una estrategia muy organizada para combatir la infección, y esto se manifiesta no sólo en la fiebre y otros cambios fisiológicos, sino también en alteraciones conductuales y afectivas. El resultado es el llamado Comportamiento de Enfermedad, un conjunto de comportamientos inducidos por la infección y la inflamación que consiste en letargo, depresión, pérdida de apetito, somnolencia y reducción de la preparación para la acción (14). El propósito de este comportamiento es conservar los recursos de energía del individuo enfermo y ayudar a luchar contra la infección. Desde hace tiempo se ha reconocido que existen superposiciones clínicas significativas entre comportamiento de enfermedad y depresión, tales como anhedonia, disminución del apetito, trastornos del sueño, disminución de la actividad y retraimiento social (14).

El sistema inmune, relacionado con el comportamiento de enfermedad, se ha asociado además con algunas entidades psiquiátricas (15), tal es el caso de la depresión, donde hay evidencia de que los pacientes presentan un aumento de citoquinas circulantes periféricas. De este modo se genera un nexo a través de las citoquinas para el compor-

tamiento de enfermedad, Depresión y Sistema Inmune (16, 17).

Dentro de las citoquinas, se emplea el término Neuroquinas para referirse más específicamente a las citoquinas involucradas con enfermedades del sistema nervioso (18), las que pueden aumentar sus niveles como resultado de infecciones externas al sistema nervioso o bien por la activación de la inmunidad innata; éstas además pueden aumentarse en ausencia del agente infeccioso, como en el caso del estrés psicológico (19). Una característica tanto de la señalización por Neuroquinas como de la neuroinflamación es la reversibilidad de sus efectos, de este modo, el aumento de citoquinas en el sistema nervioso central a consecuencia de infecciones de bajo grado, el ejercicio y por estrés, resulta en cambios neuronales reversibles (19). Estos cambios neuronales incluyen el “up-regulation” de los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA), así como la disminución de la expresión de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) en las neuronas por las citoquinas IL-1 β y FNT- α , causando un aumento de excitación reversible (20). De este modo, se genera una fuerte evidencia de la reversibilidad de los cambios en marcadores inflamatorios, lo que se relacionan a su vez estrechamente con el estado de los síntomas depresivos. Esta comunicación bidireccional “neuroinmune”, asociada a la involucración y reversibilidad de los cambios en el sistema inmunológico dentro del sistema nervioso central, permite plantear una nueva opción de tratamiento para el trastorno depresivo mayor.

Asociación de la depresión con las Citoquinas

El descubrimiento de que la Depresión se asocia con los mediadores inflamatorios planteados fue un hallazgo temprano. En un meta-análisis de Dowlati se informó de concentraciones significativamente más altas de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α e IL-6 en pacientes con depresión, al ser comparados con sujetos control. Por otro lado, los estudios individuales previos habían reportado resultados variables, tanto a favor como en contra de este hallazgo, y fue este meta-análisis el que inclinó la balanza a favor de la asociación de la depresión y del sistema de respuesta inflamatoria (21).

Posteriormente esto fue apoyado por otros estudios, como una presentación de informes de revisión meta-analítica sobre el aumento de niveles circulantes de IL-6 en depresión (22), y por estudios de marcadores biológicos del Grupo de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), que revelan una fuerte asociación entre el aumento del receptor soluble de interleuquina 2 (IL-2) y la IL-6 en suero, con el deterioro de la supresión en la prueba de supresión con dexametasona, que se relaciona con el estrés y la depresión (23).

Asociación Comórbida entre la Depresión y Enfermedades Inflamatorias Médicas

A medida que el papel de los procesos inflamatorios en la etiología de las enfermedades como la diabetes (24), los eventos cardiovasculares (25) y el cáncer (26) estaba siendo reconocido, las altas tasas de comorbilidad con de-

presión de éstas enfermedades llegó a constituir evidencia indirecta de la hipótesis inflamatoria de la depresión (27). Se tienen informes de alta comorbilidad con depresión en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (28), Fibromialgia (29), enfermedad inflamatoria intestinal (30) y enfermedad arterial coronaria (31). La comorbilidad con Depresión también se ha informado en Trastornos Neurodegenerativos (32) como el Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer, en el que estudios recientes también han encontrado significativa neuroinflamación (33, 34 y 35).

La Administración de Citocinas puede conducir a Depresión

Los seguimientos clínicos de pacientes con hepatitis C (VHC) sometidos a tratamiento con interferón (INF) han proporcionado datos significativos para los seres humanos. Un estudio de pacientes con VHC en tratamiento reportó una correlación negativa de concentraciones en el LCR de transformación logarítmica de la IL-6 con el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), un metabolito de la serotonina, que resultó ser el predictor más fuerte de los síntomas depresivos en el estudio (36). Otro estudio de investigación de la terapia con IFN en pacientes con VHC reveló que el 33% de los pacientes desarrollaron un trastorno depresivo mayor inducido por IFN, el 85% de los cuales eran sensibles al tratamiento antidepressivo (37). Otro estudio encontró un aumento significativo de las puntuaciones de depresión ($p < 0,001$) y de ira / hostilidad ($p < 0,001$) durante el tratamiento con IFN alfa en el grupo de tratamiento comparado con el grupo de referencia sin tratar (38). Por otra

parte, en pacientes con melanoma maligno, el pretratamiento con paroxetina parece ser una estrategia eficaz para reducir al mínimo la depresión inducida por IFN alfa (39).

Los Antidepresivos tienen propiedades Antiinflamatorias y Neuroprotectoras

Cada vez se reconoce más el papel anti-inflamatorio y neuroprotector de los antidepresivos. Hwang et al. investigaron los efectos de los antidepresivos tricíclicos utilizando como modelo células cerebrales cultivadas; sus resultados mostraron que la clomipramina y la imipramina disminuyeron significativamente la producción de óxido nítrico y FNT- α en cultivos de astrocitos y microglia. Además, la expresión de citoquinas pro-inflamatorias atenuó los niveles de ARN mensajero (ARNm). En el mismo estudio, clomipramina e imipramina mostraron ser neuroprotectoras y reducir la muerte celular en co-cultivo microglia/neurona de células de neuroblastoma mediadas por la microglia (40).

Resultados similares también se han demostrado con estudios que incluyeron Fluoxetina (41), así como Paroxetina y Sertralina (42). En un meta-análisis de estudios en humanos, donde se midieron los niveles de citoquinas en pacientes con depresión mayor antes y después del tratamiento con antidepresivos, se demostró que los niveles de IL-1 β e IL-6 se redujeron, añadiendo más evidencia sobre los efectos antiinflamatorios de los antidepresivos. (43)

EVIDENCIA DEL RECEPTOR TOLL- LIKE 4 EN DEPRESION

Recientemente, el Receptor Toll-like 4 (TLR4) ha llegado a la vanguardia de la investigación que vincula la neuroinmunidad con la depresión. El TLR4 es un receptor de reconocimiento de patrones propio de la inmunidad innata: reconoce patrones moleculares endógenos, incluyendo las proteínas de Shock Térmico (PST), y patrones moleculares asociados a patógenos exógenos (PAMPs), tales como los lipopolisacáridos (LPS) (44). A diferencia de otros receptores tipo Toll, la activación de TLR4 desencadena la producción de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-1 β , TNF- α , IL-6, y la C-X-C quimoquina 10 (CXCL10), junto a la activación de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que resulta en la señalización pro-inflamatoria (44).

En el Sistema Nervioso Central (SNC), el TLR4 se expresa predominantemente en la microglia, y en menor forma en las neuronas (45). A través de la modulación de la actividad neuroinmune, el TLR4 está implicado en diversas condiciones neuropatológicas que afectan al SNC, incluyendo dolor neuropático (46) y enfermedades neurodegenerativas (47). Cada vez más, estos trastornos son reconocidos como existentes en un espectro que va desde la señalización neuroinmune alterada (por ejemplo, dolor neuropático) hasta la neuroinflamación, como por ejemplo en las enfermedades neurodegenerativas.

En la depresión, que está siendo considerada cada vez más como un trastorno neuroinmune, pueden tener también participación el TLR4 (48, 49). La evidencia reciente ha encontrado que las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de pacientes con depresión mayor expresan niveles más altos de TLR4 (50). Es importante destacar que los autores demostraron que esta expresión elevada se redujo después del tratamiento, y paralelo a la mejoría en los síntomas depresivos. Esta capacidad de respuesta hacia los estados depresivos indica que la actividad del

TLR4 podría estar directamente implicada en la fisiopatología del cuadro depresivo.

En la Figura 1 se esquematiza la interrelación que podría tener el TLR4 con los hallazgos encontrados en la Depresión.

EL PAPEL DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO EN DEPRESION

Recientemente, algunos investigadores han focalizado su interés en los

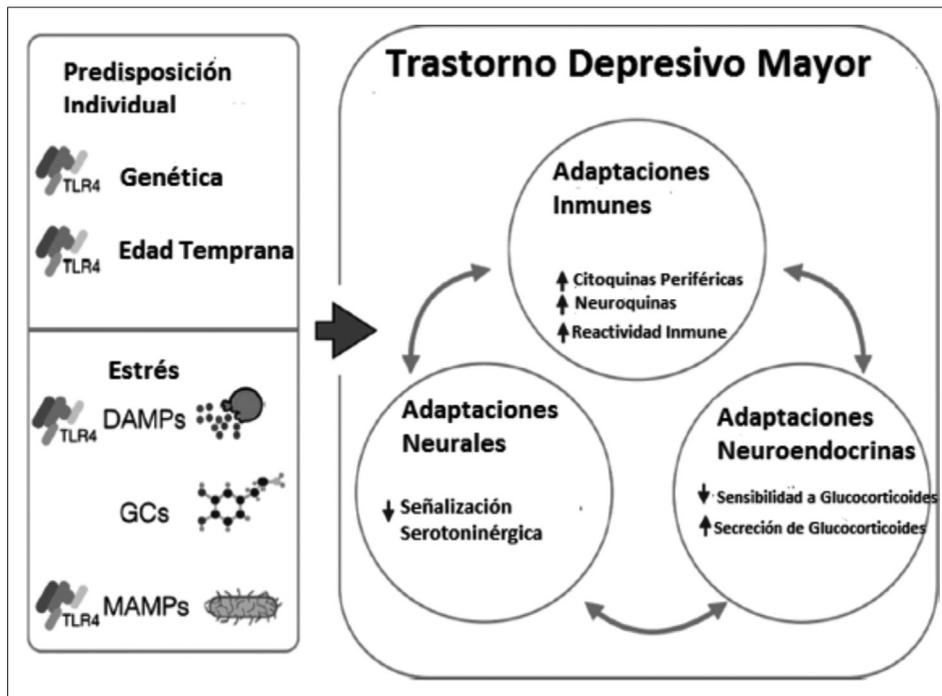


Figura 1. Interrelación entre TLR4 y las alteraciones encontradas en la Depresión. El estrés y la predisposición individual se combinan para causar varias adaptaciones inmunológicas, neuroendocrinas y neuronales observadas en la Depresión. Las adaptaciones inmunes son atribuibles en parte a mecanismos relacionados con el TLR4, ya sea por activación directa por ligandos como los patrones moleculares asociados a Daño celular (DAMPs), o patrones moleculares de Daño microbiano (MAMPs), liberados frente a estrés y daño genético en el largo plazo, así como por experiencias adversas tempranas de la vida. Los Glucocorticoides interactúan con el TLR4 y sus receptores glucocorticoideos para inducir cambios sistémicos. En los pacientes con Depresión, estas adaptaciones no están aisladas, sino que se potencian en sus efectos nocivos a través de comunicaciones tri-direccionales.

mecanismos y efectos crónicos del uso de antidepresivos, dado que existen hallazgos relativos a su capacidad de modulación de elementos intracelulares relacionados con la resiliencia celular y la neuroplasticidad. Dos vías intracelulares con efectos neuroplásticos incluyen la proteína neuroprotectora Bcl-2 y el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (en inglés: BDNF), moduladas tanto por los antidepresivos como por los estabilizadores del ánimo como litio y ácido valproico (51).

Varios estudios han encontrado asociación de la Depresión con la alteración en la neurogénesis y el desarrollo de la atrofia hipocampal (52, 53) mediadas por la disregulación del BDNF (52). Además, se ha propuesto que el estrés agudo y el crónico pueden disminuir la expresión del ARNm del BDNF en el hipocampo (54), y comprometer la neurogénesis en esta zona cerebral (55). Los efectos del estrés sobre el BDNF pueden ser explicados parcialmente por los glucocorticoides, pero también por la alteración de la función serotoninérgica (56).

Basándose en estudios en animales y clínicos, se ha propuesto que en los Trastornos Afectivos como la Depresión, se produce atrofia y pérdida neuronal, especialmente en hipocampo y neocórtex (57). La evidencia actual destaca el papel del BDNF, a través de la unión a su receptor TrkB, en la patogénesis de los trastornos afectivos, y especialmente de la depresión.

Entre toda la familia de las neurotrofinas, el sistema BDNF / TrkB se ha examinado ampliamente con respecto a sus efectos positivos, incluyendo la neuroprotección contra la inducción de la muerte celular y en el desarro-

llo de los circuitos neuronales (58, 59). La variación Val66Met de BDNF está relacionada con la secreción alterada de la proteína BDNF que influye en alteraciones estructurales de tejido cerebral (60). Además, se ha informado de que la variante genética de TrkB también se asocia con el riesgo de depresión (61, 62), lo que sugiere, además, una gran importancia del sistema BDNF / TrkB en la función cerebral.

TEORIA DEL INFLAMASOMA: MECANISMOS QUE VINCULAN EL ESTRÉS PSICOLÓGICO, LA DEPRESIÓN Y LAS ENFERMEDADES SOMÁTICAS

El estrés está presente comúnmente en la vida cotidiana, y tanto el estrés repetido como el traumático pueden ser factores precipitantes tanto para enfermedades mentales como para somáticas (63). Así por ejemplo, el estrés psicológico severo a largo plazo no solo podría inducir Depresión, sino que también podría causar enfermedades somáticas tales como asma y artritis reumatoide (64, 65). Lo clave a conocer al respecto es cómo el estrés psicológico puede influir en la salud mental y la del resto del soma, y qué mecanismos subyacerían a ese hecho para poder pesquisarlos adecuadamente. Una pista la otorga el descubrimiento de ciertos mecanismos que son la base de la respuesta del huésped frente a algunas sustancias que son señales de "peligro", y que a su vez causan enfermedades somáticas pudiendo contribuir a la depresión. Los inflamasomas son un complejo proteico que puede detectar diversas señales de peligro y así desencadenar las reacciones inmunes e inflamatorias concomitantes. Interesantemente, el inflamasoma puede

detectar no sólo moléculas asociadas a patógenos, sino que también moléculas asociadas a daño celular (del inglés: DAMPS) como el adenosintrifosfato (ATP) (66).

Se ha propuesto una nueva hipótesis sobre los inflamasomas en cuanto a la etiopatogenia de la depresión y las enfermedades somáticas relacionadas (67). De acuerdo a esta hipótesis, el inflamasoma es un mediador central a través del cual estresores físicos y psicológicos pueden contribuir al desarrollo de depresión, así como también al de enfermedades sistémicas. Esta hipótesis incluye una explicación de cómo el estrés psicológico puede in-

fluenciar a las enfermedades somáticas y a su vez como las enfermedades somáticas pueden llevar a enfermedades psiquiátricas. La evidencia sugiere que el inflamasoma podría ser un nuevo blanco para el desarrollo de aproximaciones terapéuticas para la depresión, así como para enfermedades psicósomáticas y somatopsíquicas.

En la figura 2 se muestra la estructura de los principales Inflamasomas.

La investigación reciente ha apuntado a la existencia de vías inflamatorias mediadas por inflamasomas en enfermedades del sistema nervioso central, y sus cambios asociados al compor-

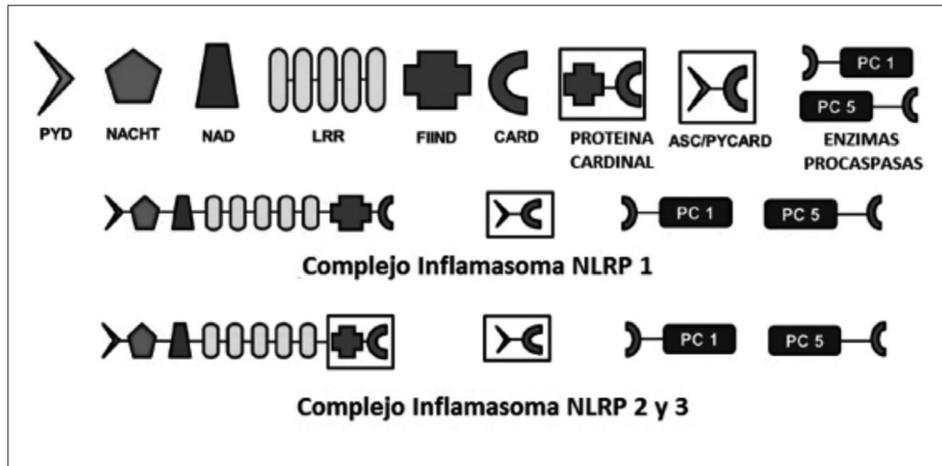


Figura 2. Estructura de los inflamasomas.

Los Inflamasomas NLRP son complejos intracelulares de proteínas que consisten en NLRP (NACHT, LRR y dominios PYD que contienen proteínas 1, 2 o 3), la proteína adaptadora ASC/Pycard, las enzimas pro-caspasas 1 y 5, y proteínas cardinales. El inflamasoma NLRP1 tiene un dominio Pyrin (PYD) en el extremo amino (N)- terminal. Este dominio PYD está unido a un dominio NACHT seguido por un dominio asociado a NACHT (NAD), varias repeticiones ricas en leucina (LRR); el dominio FIIND y el dominio de reclutamiento de caspasas (CARD) están hacia el extremo (C) - terminal. Las estructuras moleculares de NLRP2 y NLRP3 son similares a NLRP1, excepto que el LRR está unido a una Proteína Cardinal que consiste en un dominio FIIND y CARD. El NLRPs, junto a la proteína adaptadora ASC/Pycard y enzimas pro-caspasa forman el Complejo Inflamasoma responsable de la conversión de citoquinas como la pro-IL-1 a su formas activa en el citoplasma de las células gliales principalmente.

tamiento (68). La neuroinflamación, que es una respuesta inmune innata del sistema nervioso central frente a estímulos dañinos, tales como patógenos y desechos metabólicos, así como también a estrés crónico leve, es mediada por estos complejos proteicos. Los inflamasomas activan las caspasas proinflamatorias 1 y 5, las cuales luego activan las formas precursoras de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , Interleuquina 18 (IL-18) e Interleuquina 33 (IL-33) (65, 69). Estas citoquinas proinflamatorias han demostrado promover una gran variedad de procesos inmunes innatos asociados con infección, inflamación y autoinmunidad y por lo tanto juegan un rol en la instalación de la neuroinflamación durante la edad adulta y en la consecuente aparición de enfermedades neurodegenerativas, alteraciones cognitivas y demencia. En particular, los inflamasomas NOD-Like-Receptor Protein (NLRP) pueden también jugar un rol de importancia en la etiología de la Depresión, Enfermedad de Alzheimer, y en enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad y enfermedades cardiovasculares que han demostrado ser comórbidas con enfermedades psiquiátricas (20, 68, 70). Se ha reportado que mientras que estos inflamasomas pueden ser activados a través de vías dependientes de FNT- α , otras citoquinas como IFN- γ , pueden contribuir inhibiendo su activación y así retrasar la progresión de la enfermedad. Un grupo de investigaciones recientes sugieren que las terapias dirigidas hacia los inflamasomas NLRP podrían ser usadas para aliviar la neuroinflamación y para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas asociadas, a pesar de que esto aún requiere mucha investigación.

Molecularmente, los inflamasomas son complejos multiproteicos ubicados en el citosol que una vez reclutados activan la caspasa 1 y 5; estos a su vez llevan a cabo el proceso de activación de prointerleuquina 1 beta (pro-IL-1 β) y prointerleuquina 18 (pro-IL-18) a sus formas activadas IL-1 β e interleuquina 18 IL-18 respectivamente. El primer inflamasoma conocido fue reportado en 2002, y tuvo la forma PRR - NLRP1 - ASC - CASP1 y 5 (receptores de reconocimiento de patrones - NOD Like Receptor Protein 1- apoptosis associated speck like protein - caspasa 1 y 5). En general, el inflamasoma depende del ensamblaje de un sensor (ej., NLRP3), con una proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) que además tiene un CARD (caspase recruitment domain), lo que permite la activación de una caspasa inflamatoria, (CASP-1). En la célula existen dos sistemas de detección de daños: 1.- la monitorización extracelular que incluye los toll-like receptors (TLRs), los C-type Lectin receptors y las pentraxinas, y 2.- la monitorización citoplasmática, que incluye las helicasas de RNA, los sensores de DNA (DAI, AIM2) y los NOD-like receptors (NLRs). Los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs) provocan una cascada de señales, las que llevan a una respuesta inflamatoria con activación de inmunidad adaptativa o específica. Miembros de la familia de NLRs de grandes complejos proteicos citoplasmáticos forman los así llamados inflamasomas, que se constituyen en la plataforma molecular que media procesos defensivos ante una amenaza externa o interna, con activación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. La estructura de las familias de los NLRs está formada de tres par-

tes: 1.- el extremo C-terminal (Leucine rich repeats – LRRs), 2.- el dominio NACHT central (NOD domain) y 3.- el extremo N-terminal efector (Pyrin domain, PYD) (71).

La función del Nucleotide-binding oligomerization domain receptors: NOD-like receptors (NLRs) es la de reconocer productos microbianos, reconocer señales de peligro del huésped (endógenos) y el estrés metabólico, tanto para los Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como para los patrones moleculares asociados a Daño celular (DAMPs) y de este modo aparece una vía común que ubica al inflammasoma NLRP3, como un mediador clave del estrés, depresión y enfermedades somáticas. Así las revisiones enfocadas en inflamasomas e IL-1 β , han demostrado que la IL-1 β , proinflamatoria, está elevada en depresión, y que ésta activa el eje HHA, desregulado en la depresión. Las enfermedades crónicas como la Artritis Reumatoide y Diabetes Mellitus tipo 2 activan el NLRP3, mientras que el bloqueo de IL-1 β disminuye el comportamiento depresivo y la respuesta celular resultante del estrés crónico, siendo de este modo la IL-1 β el primer paso en la respuesta inflamatoria a estrés psicológico, la que a su vez lleva a la activación de otras citoquinas inflamatorias cuyas funciones biológicas son activación y proliferación de linfocitos, inducción de moléculas de adhesión en células endoteliales, inducción de expresión de COX-2(72, 73), Proteína C Reactiva, amiloide sérico A y fibrinógeno, e inducción de producción de colagenasas y metaloproteinasas en articulaciones.

En la figura 3 se esquematiza las vías de activación de los Inflamasomas y de

la liberación de citoquinas.

La hipótesis del inflammasoma como vía de comunicación entre depresión y enfermedades somáticas comórbidas se basa en que el estrés psicológico puede activar inflammasoma NLRP3, lo que libera IL-1 β , lo que a su vez contribuye a la fisiopatología de enfermedades somáticas como Diabetes Mellitus, enfermedades cardiovasculares, Artritis Reumatoide, y otras (74). Los pacientes deprimidos pueden ser más susceptibles a enfermedades vulnerables a NLRP3 y a la inversa, enfermedades somáticas asociadas a NLRP3 hacen al individuo más propenso a presentar síntomas depresivos.

La Figura 4 muestra la interrelación entre el Inflamasoma y las Enfermedades Neuropsiquiátricas.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y DEPRESION

La exploración de los mecanismos biológicos que subyacen a las acciones de Cannabis, utilizada como potenciador del estado de ánimo, llevó al descubrimiento del Sistema Endocannabinoide (SE) en los animales y los seres humanos (75, 76). Dos endocannabinoides endógenos (eCBs) se conocen principalmente, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y la anandamida (AEA), con propiedades farmacológicas relacionadas al D-9-tetrahidrocannabinol. La acción de los eCBs es principalmente en dos receptores diferentes, el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1) y el de tipo 2 (CB2). Mientras AEA se une a CB1 con alta afinidad y eficacia débil, 2-AG tiene menor afinidad pero es más potente en la inducción de la señalización inhibitoria de las neuronas diana

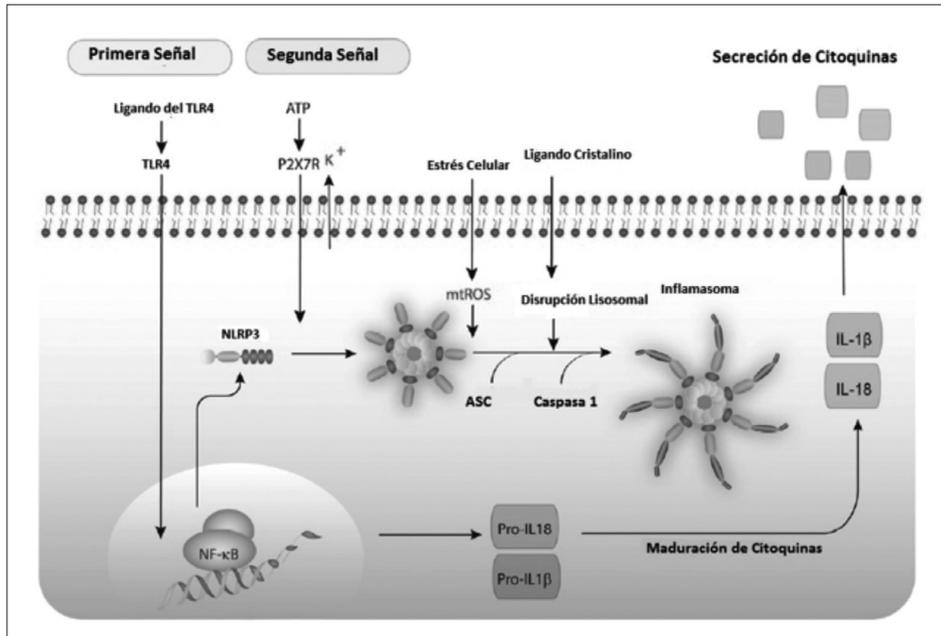


Figura 3. Principales vías de activación del Inflamasoma NLRP3 y la liberación de citoquinas inflamatorias.

La activación de la inflamasoma NLRP3 requiere típicamente una vía de señalización bimodal. El receptor de tipo Toll (TLR) activa la transcripción de NF- κ B, que lleva a síntesis de NLRP3 y proformas de las citoquinas pro-inflamatorias (es decir, IL-1 β e IL-18). Una segunda señal implica la activación del receptor P2X7R por estimulación con ATP exógeno, lo que desencadena eflujo de potasio (K⁺). La oligomerización de NLRP3 es seguida por reclutamiento de la proteína Adaptadora ASC y la proforma de la caspasa-1, que conduce a la activación (escisión) de la caspasa-1. La caspasa-1 activada cataliza la escisión de IL-1 β e IL-18. El inflamasoma NLRP3 puede ser activado por agentes que causan la disfunción mitocondrial, lo que conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales. Además, puede ser activado por partículas tales como urato monosódico o sílice, que pueden implicar la disrupción lisosomal.

(77). 2-AG y AEA se producen como respuesta a la elevación del calcio intracelular (77), por degradación del ácido araquidónico, y son degradados por las enzimas postsinápticas lipasa de monoacilglicéridos (MAGL) y enzima hidrolasa amido de ácidos grasos (FAAH), respectivamente (78). Se ha encontrado recientemente relación de este sistema con la depresión.

La figura 5 esquematiza al Sistema Endocannabinoide de señalización retrógrada.

Relación del SE con la Depresión.

El SE tiene propiedades neuromoduladoras, y ha sido implicado en la regulación del estado de ánimo a través de su influencia en la recompensa y en comportamientos cognitivos emocionales, así como por sus vínculos con la respuesta al estrés (78, 79). Por lo general, la depresión se manifiesta con alteraciones fisiopatológicas en las vías de señalización en áreas asociadas con la regulación emocional. Los receptores CB1 se encuentran común-

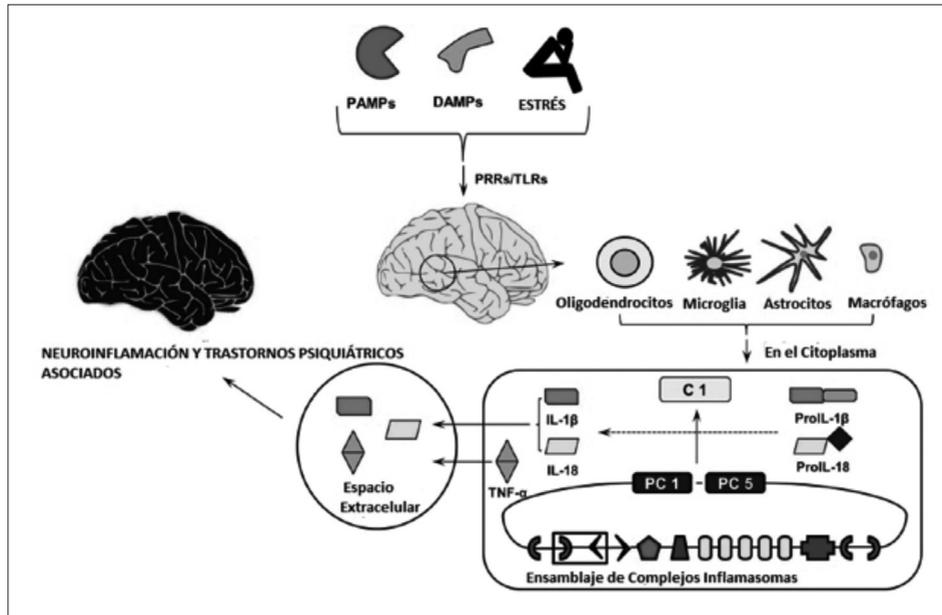


Figura 4. Relación entre Inflamosomas y Enfermedades Psiquiátricas.

El reconocimiento por ciertas células del Sistema Nervioso de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, que se encuentran en los microorganismos fagocitados), y de daño molecular (daño nuclear y proteínas citosólicas), a través de receptores de reconocimiento de patógenos intracelulares (PRRS) y receptores toll-like (TLRs) inicia el montaje de complejo inflamosoma citosólico. A su vez, esto activa las respuestas inmunes innatas y adquiridas que implican a la familia de la interleucina IL-1, factor de necrosis tumoral (en inglés: TNF- α) a iniciar la reacción inflamatoria en el espacio extracelular; inflamación asociada con trastornos neuropsiquiátricos.

mente en las regiones del cerebro implicadas en el procesamiento del estrés y la depresión, y presentan sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas (79, 80). En particular, se han descrito en las neuronas glutamatérgicas en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, que toma parte en la modulación de la respuesta al estrés a través del eje HHA (79, 81). Los Receptores CB2 se han detectado en el cerebro pero se encuentran comúnmente en el sistema inmune periférico (82). Curiosamente, tanto el sistema inmune (83, 84) como el eje HHA (86,87) se han descrito como desregulados en la depresión. Los Receptores CB1 se ha demostrado que regulan selectivamente las respuestas de comportamiento y

de estrés neuroendocrino en ratones, a través de diferentes subpoblaciones neuronales glutamatérgicas dentro de las neuronas del cerebro anterior y la corteza (80). Los receptores CB1 ayudan a mantener la homeostasis de las redes neuronales, a través de señalización retrógrada (88). Cuando se interrumpe esta homeostasis, se producen cambios en el estado de ánimo y el comportamiento (82, 89). Por ejemplo, los estudios preclínicos han demostrado que genéticamente la supresión de los receptores CB1 en ratones resultó en comportamiento depresivo (90, 91). Además, los estudios preclínicos han demostrado que la supresión genética de los receptores CB1, así como el bloqueo del “up-regulation”, con ni-

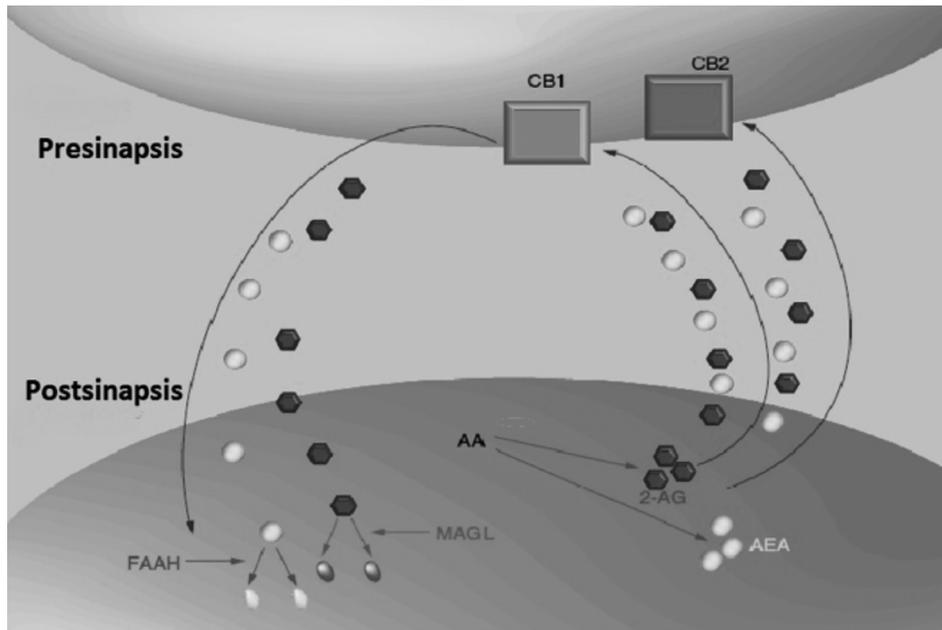


Figura 5. El Sistema Endocannabinoide de señalización retrógrada.

El 2-AG y anandamida se sintetizan desde el AA. Los endocannabinoides viajan desde la postsinapsis a la presinapsis y se unen a los receptores CB1 y CB2. Los endocannabinoides son transportados de vuelta a la postsinapsis (mecanismo desconocido) donde son degradados por sus enzimas, MAGL y FAAH, respectivamente. Nomenclatura: 2-AG: 2-araquidonoilglicerol; AA: El ácido araquidónico; AEA: La anandamida; CB1: receptor canabinoide tipo 1; CB2: receptor canabinoide tipo 2.

veles dentro de rango farmacológico de corticosterona en plasma, tanto en condiciones basales como de estrés, resultaron en comportamiento depresivo. Estas observaciones son indicativas de una disregulación del eje HHA, que también se ven en la depresión (92). En los seres humanos, el bloqueo farmacológico del receptor CB1 se ha asociado con efectos depresógenos. Por ejemplo, el rimonabant, un antagonista CB1, desarrollado como un fármaco antiobesidad, tuvo que ser retirado del mercado porque sus efectos secundarios incluían la depresión y el suicidio (93). Curiosamente, mientras que rimonabant demostró propiedades antidepressivas similares a desipramina en un modelo preclínico, estos dos agentes tuvieron efectos opuestos so-

bre los niveles de corticosterona: con rimonabant aumentan los niveles de corticosterona (92). Esta observación llevó a los autores a sugerir que los antagonistas CB1 pueden ser más adecuados en depresión melancólica, que se manifiesta con hipoactividad del eje HHA, por presentar las propiedades antidepressivas pero no los efectos neuroendocrinos. El otro receptor endocannabinoide, el CB2, ha sido objeto de especial interés como diana farmacológica en el dolor y la modulación inmune (94), con creciente evidencia de estudios en animales que muestran que los receptores CB2 jugar un cierto papel en la regulación emocional (95, 96). Por ejemplo, los ratones que sobreexpresan receptores CB2 mostraron disminución de comportamientos

depresivos cuando se exponen a situaciones de estrés en comparación con el grupo control (95). Además, la administración farmacológica de un agonista de CB2 produce efectos de tipo antidepresivo en ratas, como se observa por la inmovilidad reducida y la hipersensibilidad mecánica (96). Además de los receptores, enzimas que regulan los eCBs también mostraron enlaces con la depresión. Como tal, la inhibición farmacológica de FAAH ha demostrado efectos tipo-antidepresivos en estudios con animales (97, 98, 99); también aumenta las propiedades antidepresivas de Imipramina (98). Estudios clínicos muestran que pacientes deprimidos mostraban niveles circulantes significativamente menores de 2-AG que los controles; los niveles de 2-AG disminuyeron progresivamente con la duración de la enfermedad (100).

La Figura 6 muestra la Interacción entre el Sistema Endocannabinoide y la regulación del Eje Hipotálamo- Hipófisis- Adrenal.

La comunicación entre el SE y el Sistema Inmunológico

Varias observaciones indican una comunicación compleja entre el SE y el Sistema Inmune. Los receptores CB1 están presentes en los astrocitos y también en microglia; los receptores CB2 se expresan en gran medida en varias células del sistema inmune periférico, incluyendo linfocitos y macrófagos, y en células gliales y microglia en áreas del cerebro, incluyendo corteza cerebral, sistema límbico y cerebelo (82,101, 102). Sin embargo, la funcionalidad global de ambos receptores CB1 y CB2 in vivo aún no se ha definido. Los eCBs circulantes se ven afecta-

dos por, y también afectan, la respuesta inmune. Por ejemplo, 2-AG ha demostrado ser producido por células inmunes en respuesta a lesiones y, a través de su función inhibitoria, se reduce la respuesta inflamatoria de estas células (103). La activación de las células de la microglia y su excitotoxicidad llevó a la reducción del 2-AG, destacando el efecto inmunosupresor de estas moléculas (102). Además, la IL-1B, elevada en la depresión (20, 86, 104) ha demostrado que inhibe la función de los receptores CB1 tanto en neuronas glutamatérgicas como GABAérgicas en el cuerpo estriado de rata (104). Además de IL-1, los niveles de proteína y ARNm que codifican circulación para IL-6 y TNF-a, que también se han descrito como elevados en la depresión, se redujeron mediante la administración de cannabinoides sintéticos en un modelo preclínico de tratamiento de la esclerosis múltiple (105).

Curiosamente, los tratamientos antidepresivos también son eficaces en la disminución de los niveles circulantes de citoquinas (106, 107). Estos hallazgos sugieren vías fisiológicas convergentes compartidas entre el SE y el sistema inmune que aún no se han explorado en relación con el tratamiento de la depresión. De relevancia aquí, celecoxib, un medicamento antiinflamatorio que inhibe la COX-2, mejora los síntomas depresivos y la inflamación cuando se añade a la medicación antidepresiva (108). La COX-2 es capaz de degradar AEA y 2-AG. Al mismo tiempo, 2-AG ha demostrado reducir la expresión de genes y los niveles circulantes de la COX-2 en respuesta a los estímulos proinflamatorios y la excitotoxicidad en el hipocampo de ratas (109, 110). Además, la administración de inhibi-

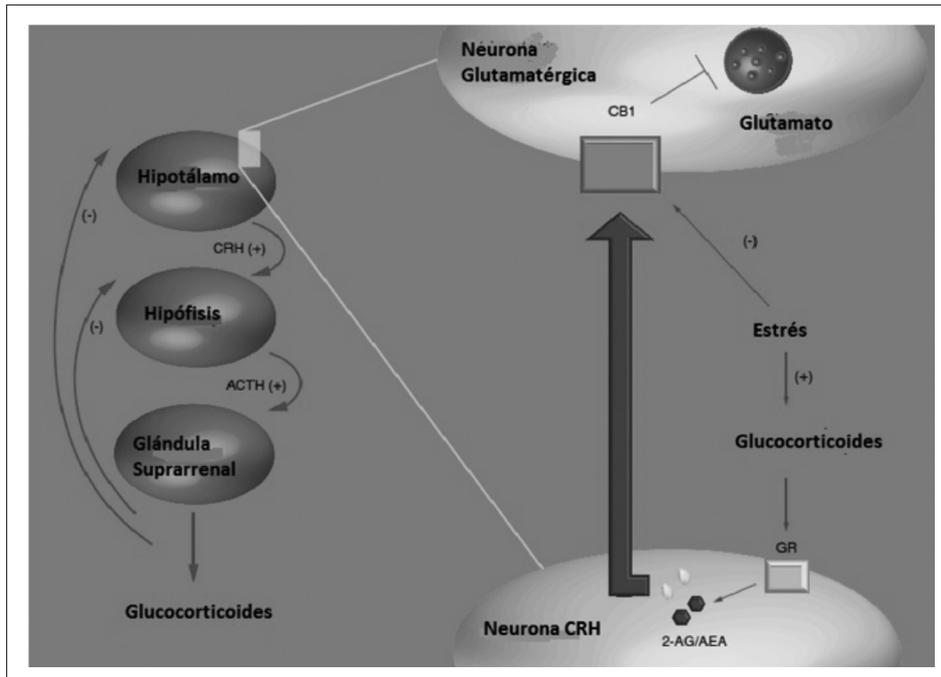


Figura 6. Interrelación entre el Sistema Endocannabinoide y la Regulación del Eje Hipotálamo- Hipófisis- Adrenal.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se muestra a la izquierda, y el papel del sistema endocannabinoide en la retroalimentación negativa se muestra a la derecha. La activación de GR asociada a la membrana sobre las neuronas CRH conduce a un aumento de AEA y 2-AG. AEA y 2-AG viajan a través de la hendidura sináptica hacia sus receptores CB1 en las neuronas glutamatérgicas postsinápticas, posteriormente, la inhibición de su actividad, y por lo tanto llevan a la supresión de la liberación de CRH. En el estrés crónico, hay una regulación a la baja de los receptores CB1. Nomenclatura: 2-AG: 2-araquidonoilglicerol; ACTH: hormona adrenocorticotropa; AEA: La anandamida; CB1: Cannabinoides receptor tipo 1; CRH: la hormona liberadora de corticotropina; GR: receptor de glucocorticoides.

dores selectivos de la COX-2 ha demostrado que aumenta la actividad del SE y reduce las conductas de ansiedad en ratones (111). La fuerza y la prevalencia de la interferencia entre estos sistemas se hacen más fuertes cuando se considera algunas enzimas. Los niveles elevados de MAGL se han asociado con la inflamación y el aumento de los niveles de FAAH en ambos trastornos, del estado de ánimo y la inflamación. La inhibición farmacológica de ambas enzimas ha mostrado una mejora de estos trastornos (97). Curio-

samente, niveles reducidos de FAAH han demostrado producir efectos tipo antidepresivos en modelos animales (97).

La comunicación entre el sistema SE y el Eje HHA

Hay fuerte evidencia que pone de relieve el papel de la señalización del SE en la regulación del eje HHA, incluidos los efectos que se producen en condiciones basales y también en situaciones de respuesta de estrés agu-

do y repetido (79, 81, 112, 113). Para entender mejor los mecanismos por los cuales esto ocurre vamos a presentar algunas formas en que se cree que un eje HHA desregulado contribuye a la depresión.

El eje HHA regula la respuesta al estrés mediante el control de las secreciones de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el cortisol en los seres humanos, y está estrechamente controlado por un bucle de inhibición por retroalimentación negativa que implica dos receptores: el receptor de mineralocorticoides (MR) y el receptor de glucocorticoides (GR). Cuando los niveles de glucocorticoides están altos, este bucle de retroalimentación indica al eje regularse negativamente. En la depresión, los glucocorticoides no pueden unirse a sus receptores, lo que lleva a la hiperactividad del eje HHA y al aumento de los niveles de glucocorticoides circulantes (85).

Curiosamente, la activación del receptor de glucocorticoide asociado a la membrana en las neuronas productoras de CRH en el núcleo paraventricular conduce a un aumento tanto de AEA y 2-AG. AEA y 2-AG viajan a través de la hendidura sináptica a los receptores CB1 en las neuronas glutamatérgicas postsinápticas. Posteriormente, inhiben su actividad, y por tanto esto lleva a la supresión de la liberación de CRH. Este proceso, conocido como bucle de retroalimentación rápido, es parte de la inhibición por retroalimentación negativa del eje HHA (79, 81).

La exposición repetida al estrés se ha demostrado que regula a la baja los receptores CB1 en las sinapsis glutama-

térgicas en células neuroendocrinas del núcleo paraventricular del hipotálamo en ratas. Este mecanismo es mediado por aumento de los niveles de corticosterona y por la activación de receptores de glucocorticoides intracelulares. Específicamente, la regulación a la baja de los receptores CB1 ha demostrado reducir la inhibición bucle de retroalimentación negativa dentro del eje HHA [48,49]. El SE también regula la actividad basal del eje HHA a través de los receptores CB1 en el núcleo basolateral de la amígdala, lo que se ha evidenciado en estudios que demuestran que la administración de antagonistas de los receptores CB1 resultó en elevada actividad del eje HHA (79, 92). En situaciones de respuesta de estrés agudo, un aumento de la actividad del eje HHA se ha relacionado con un aumento de los niveles de FAAH y con la disminución de AEA en la amígdala (79).

CONCLUSIONES

Los procesos biológicos que subyacen en la Depresión son en extremo complejos. La etiología de la depresión y su fisiopatología en último término, permanecen aún en el corpus teórico como procesos complejos necesarios de desentrañar antes de avanzar en una línea de desarrollo de terapias que sea racional y predecible.

La Teoría Inflamatoria de la Depresión, que cada vez tiene mayor evidencia y aceptación, parece ser una promisoría línea de trabajo en este sentido. Los resultados muestran una cada vez mayor consistencia y coherencia, las hipótesis son cada vez más capaces de ofrecer respuestas y nuevas preguntas acerca de los desafíos sobre la fisiopatología

de la depresión, pero de manera más importante aún, estos resultados permiten plantearse hipótesis sensatas y sostenibles acerca de la conexión entre estrés psicológico y depresión, y acerca de enfermedades somáticas y depresión.

Las citoquinas proinflamatorias y más recientemente los Inflamasomas, BDNF, TLR4 y el sistema endocannabinoide han mostrado evidencia consistente e insoslayable de que juegan un papel importante en la Neuroinflamación, y de que por estos mecanismos se relacionan con la Depresión. Hemos intentado exponer con detalle los aspectos conocidos en la actualidad sobre estos elementos y sus relaciones así como en qué sentido se relacionan con la Depresión. Evidentemente, el desarrollo de la Teoría Inflamatoria de la Depresión aún se encuentra en plena evolución y sus resultados de largo plazo están por verse.

REFERENCIAS

1. Vallejo J. Trastornos Depresivos. En: Vallejos Ruiloba J. Introducción a la Psicopatología y Psiquiatría Séptima Edición. Barcelona, España: Editorial Elsevier Masson, 2011.
2. Fullerton C. Neurobiología de los Trastornos del ánimo. En: Retamal P., Salinas P. Editores. Enfermedades del Ánimo. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile, 2012
3. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35: 298–306.
4. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E. Interleukin-1 beta: A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1189–93.
5. Maes M. A review on the acute phase response in major depression; *Rev Neurosci* 1993; 4(4):407–16.
6. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008 Jan; 9 (1): 46–56.
7. Raison CL, Miller AH. Malaise, melancholia and madness: The evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain Behav Immun* 2013; 13: 467–75.
8. Kohl C, Sperner-Unterweger B. IDO and clinical conditions associated with depressive symptoms. *Curr Drug Metab* 2007 Apr; 8 (3): 283–87.
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
10. Winkler C, Schroecksadel K, Schennach H, Fuchs D. Vitamin C and E suppress mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 127–32.
11. Schroecksadel K, Winkler C, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D. Anti-inflammatory compound resveratrol suppresses homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 41–5.
12. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control

- of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 78–84.
13. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005; 135: 659–78.
 14. Manji H. Depression, III: Treatments. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 24.
 15. Solomon G, Allan Smith M, McCellan B, and Amkraut A. Immunoglobulins in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20: 272–77.
 16. Anisman H, Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. *Sci Signal* 2012; 5: pe45.
 17. Lichtblau N, Schmidt F, Schumann R, Kirkby K, Himmerich H. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 592–603.
 18. Nathanson N. Regulation of neurokinine receptor signaling and trafficking. *Neurochem Int* 2012; 61: 874–78.
 19. McCusker R, Kelley K. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol* 2013; 216: 84–98.
 20. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67 (5): 446–57.
 21. Viviani B, Boraso M, Marchetti N, Marinovich M. Perspectives on neuroinflammation and excitotoxicity: a neurotoxic conspiracy? *Neurotoxicology* 2014; 43: 10–20.
 22. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR, Roesenthal R, Houllidin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199–226.
 23. Mossner R, Mikova O, Koutsilieris E, Saoud M, Ehlis AC, Muller N, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 141–174.
 24. Wellen K, Hotamisligil G. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–19.
 25. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109 (21, Suppl 1): 2–10.
 26. Li Q. Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends Immunol* 2005; 26: 318–25.
 27. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 175–89.
 28. Bruce TO. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: Pathophysiology and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10 (3): 258–64.
 29. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables. *Psychosom Med* 2004; 66 (6): 837–44.
 30. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A re-

- view of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (7): 1105– 18.
31. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and coronary artery disease. *Herz* 2006; 31(Suppl 3): 64– 8.
 32. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* 2008; 85(1): 1–74.
 33. Wheeler RD, Owens T. The changing face of cytokines in the brain: perspectives from EAE. *Curr Pharm Des* 2005; 11(8): 1031– 37.
 34. Czlonkowska A, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowski A, Peter D, Stefano GB. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease - a potential role for microglia and nitric oxide. *Med Sci Monit* 2002; 8(8): 165– 77.
 35. Cotter RL, Burke WJ, Thomas VS, Potter JF, Zheng J, Gendelman HE. Insights into the neurodegenerative process of Alzheimer's disease: a role for mononuclear phagocyte-associated inflammation and neurotoxicity. *J Leukoc Biol* 1999; 65(4): 416– 27.
 36. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(4): 296–303.
 37. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 942– 47.
 38. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708– 14.
 39. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961– 66.
 40. Hwang J, Zheng LT, Ock J, Lee MG, Kim SH, Lee HW, et al. Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology* 2008; 55 (5): 826– 34.
 41. Liu D, Wang Z, Liu S, Wang F, Zhao S, Hao A. Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglial cells. *Neuropharmacology* 2011; 61 (4): 592– 99.
 42. Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Ohkuri T, et al. Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (7): 1306– 16.
 43. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (12): 2452– 59.
 44. Akira S, Takeda K. Toll-like re-

- ceptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499–511.
45. Zhao M, Zhou A, Xu L, Zhang X. The role of TLR4-mediated PTEN/PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway in neuroinflammation in hippocampal neurons. *Neuroscience* 2014; 269: 93–101.
 46. Lewis SS, Loram LC, Hutchinson MR, Li C-M M, Zhang Y, Maier SF, et al. naloxone, an opioid-inactive toll-like receptor 4 signaling inhibitor, reverses multiple models of chronic neuropathic pain in rats. *J Pain* 2012; 13: 498–506.
 47. Heneka M, Kummer M, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 463–77.
 48. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal J, Bravo L, Berrocoso E, Caso J, et al. Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression. *J Neuroinflammation* 2011; 8:151.
 49. Hines D, Choi H, Hines R, Phillips A, MacVicar B. Prevention of LPS-induced microglia activation, cytokine production and sickness behavior with TLR4 receptor interfering peptides. *PLoS One* 2013; 8(3): e60388.
 50. Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 235–43.
 51. Manji H. Depression, III: Treatments. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 24.
 52. Belmarker RH, Agam G. Major depressive disorder mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 55–68.
 53. Arias-Carrión O, Olivares-Buñuelos T, Drucker-Colín R. Neurogenesis en el cerebro adulto. *Rev Neurol* 2007; 44: 541–50.
 54. Martinowich K, Lu Bai. Interaction between BDNF and Serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 73–83.
 55. Thomas RM, Hotsenpiller G, Peterson DA. Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *J Neurosci* 2007; 27: 2734–43.
 56. Nestler E, Barrot M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
 57. Lang UE, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm* 2004; 111: 387–411.
 58. Fargali S, Sadahiro M, Jiang C, Frick AL, Indall T, Cogliani V, et al. Role of neurotrophins in the development and function of neural circuits that regulate energy homeostasis. *J Mol Neurosci* 2012; 48: 654–9.
 59. Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep* 2013; 1: 167–76.
 60. Chaieb L, Antal A, Ambrus GG, Paulus W. Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics* 2014; 15: 1–11.
 61. Kohli MA, Salyakina D, Pfennig

- A, Lucae S, Horstmann S, Menke A, et al. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 348–59.
62. Li Z, Zhang Y, Wang Z, Chen J, Fan J, Guan Y, et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 8–14.
 63. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997; 48: 191–214.
 64. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 822–29.
 65. Kent S, Bluth RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 24–8.
 66. Ferrari D, Chiozzi P, Falzoni S, Dal Susino M, Melchiorri L, Baricordi OR, et al. Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages. *J Immunol*. 1997a 159; 1451–58.
 67. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
 68. Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology* 2012; 17: 627–38.
 69. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58, 175–89.
 70. Tamandl D, Bahrami M, Wessner B, Weigel G, Ploder M, Furst W, et al. Modulation of toll-like receptor 4 expression on human monocytes by tumor necrosis factor and interleukin-6: tumor necrosis factor evokes lipopolysaccharide hyporesponsiveness, whereas interleukin-6 enhances lipopolysaccharide activity. *Shock* 2003; 20: 224–29.
 71. Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 455–64.
 72. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol psychiatry* 2006; 11: 680–84.
 73. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 939–49.
 74. Koo JW, Duman RS. Interleukin-1 receptor null mutant mice show decreased anxiety-like behavior and enhanced fear memory. *Neurosci Lett* 2009; 456: 39–43.
 75. Mechoulam R, Parker LA. The

- endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64: 21–47.
76. Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. *Addict Behav* 2006; 31 (4): 738–42.
77. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (2): 199–215.
78. Gorzalka BB, Hill MN. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (7): 1575–85.
79. Hill MN, Tasker JG. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Neuroscience* 2012; 204: 5–16.
80. Steiner MA, Marsicano G, Wotjak CT, Lutz B. Conditional cannabinoid receptor type 1 mutants reveal neuron subpopulation-specific effects on behavioral and neuroendocrine stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 (8): 1165–70.
81. Evanson NK, Tasker JG, Hill MN, Hillard CJ, Herman JP. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signaling. *Endocrinology* 2010; 151 (10): 4811–19.
82. Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies. *Pharmacol. Ther* 2013 138 (1), 18–37.
83. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 14: 135–51.
84. Patas K, Penninx BW, Bus BA, Vogelzangs N, Molendijk ML, Elzinga BM, et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain Behav Immun* 2013; 36: 71–9.
85. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31 (9): 464–68.
86. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (3): 722–29.
87. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36 (3): 415–25.
88. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 2012; 76 (1): 70–81.
89. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (2): 48–53.
90. Aso E, Ozaita A, Serra MÀ, Maldonado R. Genes differentially expressed in CB1 knockout mice: involvement in the depressive-like

- phenotype. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 (1): 11–22.
91. Valverde O, Torrens M. CB1 receptor deficient mice as a model for depression. *Neuroscience* 2012; 204: 193–206.
 92. Steiner MA, Marsicano G, Nestler EJ, Holsboer F, Lutz B, Wotjak CT. Antidepressant-like behavioral effects of impaired cannabinoid receptor type 1 signaling coincide with exaggerated corticosterone secretion in mice. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 (1): 54–67.
 93. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9740): 517–23.
 94. Riether D. Selective cannabinoid receptor 2 modulators: a patent review 2009 – present. *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22 (5): 495–510.
 95. García-Gutiérrez MS, Pérez-Ortiz JM, Gutiérrez-Adán A, Manzanares J. Depression resistant endophenotype in mice overexpressing cannabinoid CB(2) receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (7): 1773–84.
 96. Hu B, Doods H, Treede RD, Ceci A. Depression-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the CB2- selective agonist GW405833. *Pain* 2009; 143 (3): 206–12.
 97. Petrosino S, Di Marzo V. FAAH and MAGL inhibitors: therapeutic opportunities from regulating endocannabinoid levels. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (1): 51–62.
 98. Adamczyk P, Gołda A, McCrea-ry AC, Filip M, Przegaliński E. Activation of endocannabinoid transmission induces antidepressant-like effects in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (2): 217–28.
 99. Vinod KY, Xie S, Psychoyos D, Hungund BL, Cooper TB, Tejani-Butt SM. Dysfunction in fatty acid amide hydrolase is associated with depressive-like behavior in Wistar Kyoto rats. *PLoS ONE* 2012; 7 (5): e36743.
 100. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (2): 48–53.
 101. Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9 (5): 564–73.
 102. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia* 2010; 58 (9): 1017–30.
 103. Alhouayek M, Masquelier J, Muccioli GG. Controlling 2-arachidonoylglycerol metabolism as an anti-inflammatory strategy. *Drug Discov Today* 2014; 19 (3): 295–304.
 104. De Chiara V, Motta C, Rossi S, Studer V, Barbieri F, Lauro D, et al. Interleukin-1b alters the sensitivity of cannabinoid CB1 receptors controlling glutamate transmission in the striatum. *Neuroscience* 2013; 250: 232–39.
 105. Croxford JL, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R+WIN55, 212. *J*

- Clin Invest 2003; 111 (8): 1231–40.
106. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25 (3): 201–15.
107. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (12): 2452–59.
108. Maciel IS, Silva RB, Morrone FB, Calixto JB, Campos MM. Synergistic effects of celecoxib and bupropion in a model of chronic inflammation-related depression in mice. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e77227.
109. Rouzer CA, Marnett LJ. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: crosstalk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem Rev* 2011; 111 (10): 5899–5921.
110. Zhang J, Chen C. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects neurons by limiting COX-2 elevation. *J Biol Chem* 2008; 283 (33): 22601–611.
111. Hermanson DJ, Hartley ND, Gamble-George J et al. Substrate-selective COX-2 inhibition decreases anxiety via endocannabinoid activation. *Nat Neurosci* 2013; 16 (9): 1291–98.
112. Hill MN. Introduction to the special issue on stress, emotional behavior, and the endocannabinoid system: a decade of research. *Neuroscience* 2010; 204: 1–4.
113. Steiner MA, Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis. *Prog Brain Res* 2008; 170 (8): 397–432.



“Historia de dos polos”, elaborando la noción de enfermedad, a propósito de un caso clínico

“The Story of Two Poles”, an elaboration of the notion of disease upon a clinical case

Carolina Zárate P.¹

Es de nuestro interés presentar un caso clínico de una paciente con un Trastorno Bipolar, que ilustra la vivencia observada en otros pacientes con este padecer, en relación a la conciencia de enfermedad y el tránsito hacia un *insight* genuino, experimentado y verdadero. Es nuestro afán poner énfasis en el proceso de aceptación e integración de la enfermedad que debió lograr la paciente, quien para dicha finalidad -de manera inconsciente- utiliza el camino artístico y lúdico, confeccionando un cuento sobre la enfermedad bipolar. Para facilitar el recorrido de este proceso, incluimos en este trabajo, el caso clínico, un cuento que escribió la paciente y que autorizó a ser publicado junto a un comentario procurando acercarnos a la comprensión y reflexión con respecto al caso.

Caso Clínico

Paciente mujer, 34 años, soltera, sin hijos. Profesional, con trabajo estable hace ocho años, vive con sus padres,

sin antecedentes médicos relevantes. Dentro de los antecedentes familiares existe el antecedente de episodios depresivos recurrentes maternos y un hermano con fobia social.

La paciente comienza su cuadro anímico a los 11 años, presentando un episodio depresivo angustioso, por el cual recibió tratamiento psiquiátrico con antidepresivos logrando mejoría clínica, pero sin remisión sintomática.

Desde los 11 años, presenta al menos diez episodios depresivos, donde predominaban síntomas como; anergia, ánimo depresivo, oscilaciones del apetito, angustia, insomnio mixto -conciación, mantención (con despertares nocturnos angustiosos) y despertar precoz-, irritabilidad, anhedonia y una ideación suicida recurrente sin mayor elaboración. Consulta a varios psiquiatras recibiendo tratamiento psicofarmacológico con antidepresivos en algunos de los episodios, además de tratamiento psicoterapéutico, los cuales no fueron siempre completados.

Dieciséis años después de su primera depresión, consulta por un nuevo episodio depresivo de similares características a los anteriores, cuando

1. Psiquiatra, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Universidad de Chile, Santiago.

Recibido: Junio 2015
Aceptado: Junio 2015



se registran periodos sugerentes de hipomanía. Estos habrían comenzado durante su adolescencia y se caracterizaban por conductas de riesgo, tales como aumento en consumo de alcohol, conducción en estado de ebriedad, disminución del tiempo total de sueño y aumento de la energía. En ese entonces dichas conductas se habrían interpretado como propias de la adolescencia. La paciente refiere al menos dos episodios hipomaniacos junto a otros periodos de oscilación anímica de algunos días de duración entre hipomanía y estados depresivos. El 2008, a los 27 años, se diagnostica un Trastorno Bipolar tipo II (TB II), dado el antecedente de episodios hipomaniacos y periodos de marcada oscilación anímica con pocos días de duración, se comienza el tratamiento con lamotrigina titulándola hasta 200mg/día. La paciente refiere mejoría clínica, pero sin alcanzar remisión sintomática. Predominan entre sus síntomas residuales, alteraciones del sueño, apetito, presencia oscilante de angustia, inestabilidad anímica. Lo anterior, no poseen un gran impacto en su funcionamiento diario.

Tres años después del diagnóstico de TB II, y alcanzando una mejoría clínica parcial con lamotrigina, consulta por reaparición diaria de angustia, despertares nocturnos angustiosos frecuentes y despertar precoz, inestabilidad anímica, retraimiento e irritabilidad. Los síntomas ceden de forma considerable tras aumento de lamotrigina a 300mg/día, asociando 100mg de quetiapina en la noche. Se acerca a la eutimia y refiere haber logrado un sueño reparador, disminución de la angustia e irritabilidad. Es enfática en referir que este nivel oligosintomático no lo había alcanzado en los últimos ocho años. Al

momento de su última evaluación se constata una paciente con conciencia de enfermedad y del diagnóstico, pero que a su vez se muestra muy temerosa de encontrarse con terceros y ser “indagada” respecto de su bienestar, lo que le provoca ansiedad. Es clínicamente interesante la presencia de conciencia de enfermedad sin noción de ésta, una dificultad para integrar el diagnóstico en la visión de sí misma. En este contexto, ya con una mayor estabilidad anímica se indica complementar el tratamiento con psicoterapia, dado que a la fecha, pese a su buen desarrollo profesional y laboral, la paciente junto con los síntomas descritos del trastorno bipolar, se observa detenida en su desarrollo personal y de sus afectos. Si bien presenta conciencia de enfermedad no ha logrado un *insight* verdadero.

Desde la mencionada recuperación en octubre del 2014, se mantiene estable hasta fines de marzo del 2015, cuando reaparece la angustia diaria, los despertares nocturnos angustiosos, con hipersomnias diurnas, anergia, ánimo depresivo, irritabilidad, ideación suicida con cierto grado de planificación (que comunica rápidamente a tratante y luego a su familia), bradipsiquia, dificultad para concentrarse y anhedonia marcada. Dado lo anterior se aumenta la frecuencia de controles y se incluye a la familia en su tratamiento, ampliando así su red de apoyo. Posteriormente, la paciente comienza con fluctuaciones anímicas marcadas entre hipomanías de dos a tres días de duración y periodos depresivos angustiosos. En los episodios de hipomanía destaca una disminución del tiempo total de sueño, aumento de la actividad intencionada, aumento en la energía y proyectos, disminución de la ideación suicida, pero



Carolina Zárate

manteniendo cierto grado de angustia, para luego experimentar días donde predominaba la anhedonia, despertares angustiosos, desesperanza, ideación suicida, labilidad emocional, bradipiquia y cansancio. Dada la evolución del tratamiento se decide agregar litio junto con dosis bajas de risperidona y clonazepam en la noche, indicando además reposo laboral.

La paciente presentó cierta intolerancia a la instalación de litio. Al indagar al respecto se constata que para la paciente el empleo de litio posee un significado de gravedad clínica, gravedad entendida también como locura, que despierta angustia y temores respecto al estigma asociado y a estar muy enferma, dañada y “loca”.

A sus 34 años de edad, acepta la indicación psicofarmacológica, así como el aumento de los controles y la incorporación de la familia. En este periodo escribe un cuento titulado “Historia de dos polos” que incluimos en el presente artículo, con autorización de la paciente.

Este cuento, a nuestro parecer, representa una forma para realizar el trabajo de elaboración de su enfermedad, y comenzar a enfrentar aquellos momentos difíciles que arrastra desde su infancia, facilitando el proceso hacia un *insight* más genuino y completo.

“Historia de los dos polos”

Mi nombre es Pedro, aunque todos me dicen “Pelao”. Tengo 11 años y vivo en una casa muy linda cerca de la montaña. Mi hermano mayor, Antonio tiene 15 años y es muy bueno para el fútbol además de que ha ganado todas las

competencias de cálculo mental en el colegio. Es muy inteligente. A veces me gustaría ser como él. Cuando llega del colegio mi mamá corre a abrazarlo y le pregunta qué nota se sacó en la prueba porque sabe que no será menos de un 6,8. A mi en cambio me hace preguntas sobre la materia que tratamos en las distintas asignaturas y qué tarea tengo que hacer para el día que viene. Prefiere no saber mis calificaciones porque sospecha no serán buenas. No soy tan inteligente como mi hermano. Mi hermana pequeña, es Sofía. Tiene sólo 6 años, pero alegre cada rincón a su paso. Cuando nos juntamos con mis tíos y primos, todos la miran mientras se disfraza con lo que encuentra y hace espectáculos frente a todos. Es una niña feliz.

En esas mismas reuniones familiares yo suelo observar todo desde lejos, viendo como las personas se divierten, ríen y se abrazan. Cuando mis primos me invitan a jugar y yo no quiero participar, mi mamá suele decir: ¡Qué niño más temperamental! Siempre me quedo pensando en esa palabra que me suena a tempestad. ¿Soy como una tormenta? Quizás me parezco a una de ellas porque a veces llueve intensamente dentro de mí, luego aparece el sol entre las nubes, hasta arcoíris he podido ver, pero de pronto todo se oscurece y comienza otra vez esa tempestad a la que tanto temo. Me parezco mucho a una tormenta porque nunca sé que vendrá después.

A veces me siento como un mago, de esos que pueden ver cosas que otros no ven. Cuando mis primos juegan fútbol, yo prefiero quedarme sentado observando tal como lo hace mi “Tata”. Me fijo en sus caras, sus gestos, sus



muecas y así puedo leer sus mentes, o más bien sus corazones. Cuando a Pepe le quitan la pelota puedo ver la rabia, cuando a José le meten un gol percibo su frustración y cuando a Martín le dicen que no sabe jugar bien, soy capaz de vislumbrar su pena.

Ahora les hablaré de mi “Tata”, ese señor respetable, inteligente y muy reservado. Desde muy pequeño lo recuerdo sentado bajo ese parrón del campo mirando el horizonte. No le gustan los gritos, ni los alborotos, sino que prefiere el silencio y la soledad. Siempre me pregunto qué pensará, dónde se irá su mente en esas horas bajo el parrón. Me intriga saberlo porque a mí me gustan las mismas cosas que a él y quizás nuestros pensamientos también se asemejan. Puede que esté buscando a alguien que se parezca a mí.

Llegó el momento de contarles sobre mis amigos y no tan amigos imaginarios, aunque para mí no son parte de mi imaginación porque a ratos viven dentro de mí. El primero y el que más me agrada es “Energía”. Es un hombre con una capa roja como la de “Superman” y tiene unos super poderes que me fascinan. Cuando aparece, viene sonriente y trae consigo una jeringa inmensa llena de un líquido amarillo. Generalmente acude por las noches casi llegando el amanecer, se para junto a mi cama y me inyecta rápidamente toda esa sustancia en mi corazón. ¿Qué se siente? ¡Se siente de maravillas! Quizás me siento como él, invencible, poderoso, alegre y lleno, muy lleno de energía. Estos son los días en que hago lo que más me gusta y lo que mejor sé hacer aunque nadie lo sabe. Dibujo y escribo comics y me puedo pasar horas haciéndolos, sin sentir cansancio. Cuan-

do termina la noche y es hora de que mi madre venga a despertarme para ir a la escuela, los guardo en mi escondite y me acuesto en mi cama simulando estar dormido. Para mí son buenos y entretenidos, pero me da vergüenza compartirlos por miedo a que al resto no les gusten como a mí.

Estos súper poderes no duran muchos días hasta que llegue “Tristeza”. Este es también un hombre, muy distinto al anterior, aunque usa la misma herramienta: una jeringa. Este lleva una capa azul oscura y tiene siempre una mueca triste y sus ojos bañados en lágrimas. Muchas veces ha dejado algunas cosas cerca de mí. “Tristeza” viene usualmente por la mañana, al despertar. Se acerca lentamente, arrastrando sus pies, trayendo en sus manos una jeringa vacía. Se para junto a mi cama enterrándome la jeringa en el corazón y comienza a sacar toda esa sustancia amarilla que pocos días antes me había regalado “Energía”. Estos son los días en que no puedo levantarme de la cama para ir al colegio, a pesar de los gritos y sollozos de mi mamá para que lo haga. No puedo explicarle que vino “Tristeza” y ya no puedo caminar, ni mover mis manos, ni menos pensar. Pensaría que estoy loco, o más bien lo sabría.

Ahora les contaré sobre “Angustia”, a la que más temo. Por desgracia tiene una estrecha amistad con “Tristeza” ya que cuando una viene, la otra la sigue de muy cerca. Es una señora pequeña y gibada. Usa una capa negra y apenas puede verse su cara. El rostro es tenebroso, tiene llagas y sus ojos negros te clavan con su mirada. Su herramienta es una pala muy grande que va a arrastrando a su paso. Muchas veces sé que se acerca porque puedo oír el ruido de



metal contra el suelo. Es muy mal educada, porque viene cuando quiere y no le importa si es de día o de noche. A veces aparece cuando estoy en el colegio, o cuando estoy haciendo mis tareas, cuando despierto en mitad de la noche o incluso cuando estoy haciendo mis comics. Su herramienta le es muy útil para cavar en mi pecho y hacer un agujero muy profundo. Pero no le basta con eso, si no que se aloja ahí hasta que se aburre y se va a cavar el pecho de otro niño. Por más que la echo y le digo en mi mente que se vaya, ella no escucha y sigue hiriéndome cada día más. El dolor a ratos se torna insoponible y eso a mí me da mucha rabia. No quiero ese dolor y ella no me deja! Cuando está “Angustia” alojándose en mi pecho, en el colegio suelo pelear, o ser insolente con mis profesores y negarme a hacer los ejercicios de Educación Física. Tengo rabia. Cuando estoy en casa, busco a mi hermano para pegarle muy fuerte ya que así me aseguro que él me devolverá el golpe y ya no me dolerá el pecho, sino la pierna o el brazo. Al menos puedo descansar por un rato.

Algunas veces cuando se presentaba de improviso en mi habitación, además de la usual pala traía consigo una cuerda gruesa con un nudo grande en la parte superior. Muchos años más tarde entendí que pretendía con eso. Es muy mala consejera.

Recuerdo un día cuando “Tristeza” había irrumpido en mi corazón, mi madre me levantó de la cama obligado y me llevó al doctor. Me dijo: Vamos donde un siquiatra Pelao, él te va a ayudar”. Yo no quería hablar, solo quería dormir.

Me senté frente a él y me hizo algunas

preguntas que contesté de mala gana. En algún momento me preguntó: ¿Te sientes triste? Yo respondí: A veces. Luego me dijo: Seguramente tienes angustia. Yo le dije que venía muy seguido a escarbar en mi pecho y que dejaba heridas abiertas imposibles de cerrar. Continué y le conté que también venía la energía que me hacía invencible y que podía tocar el cielo si quería.

Luego de un rato de conversación con el doctor, entraron mis padres. Percibí la preocupación en la cara del médico. Luego de un preámbulo un poco ambiguo, dijo: Lamento comunicarles que su hijo tiene “Trastorno Afectivo Bipolar Tipo 2”. En ese momento me quedé sólo con la palabra “bipolar” y me enfoqué en un cuadro que colgaba a las espaldas del doctor. Era un mapamundi y se podía ver claramente ambos polos. Los dos muy blancos, cubiertos de nieve. De pronto me maravillé al pensar que “bi” significaba dos, por lo que yo podría vivir en ambos polos sin ningún problema. Eso me hacía tan poderosos como un oso polar que tiene un pelaje grueso y que busca incansablemente su alimento. Además, debe hibernar por largos periodos hasta que comienza nuevamente el verano. Era fuerte y por eso podía resistir las inclemencias de ambos polos.

Todo ese sueño se desmoronó cuando escuché a mi madre llorar a mi lado. En ese momento supe que lo de Bipolar no era algo bueno, si no que algo malo.

Desde ese día mi vida cambió. Los desayunos no eran sólo un pan y leche, sino que cada mañana posaban sobre el plato dos pastillas: una azul y otra blanca. Mi madre se paraba frente a mí



supervisando que me las tragara.

Después de unos meses conocí a otro superhéroe. Éste se llamaba “Tranquilidad”. Sabía que la paz no venía desde mí, sino que de esas pastillas y que si las dejaba de tomar podría volver “Tristeza” y “Angustia”. Para mi sorpresa, si venía “Energía” tampoco era una buena señal. Eso me costó mucho entenderlo y aceptarlo porque me sentía muy bien con ella adentro del corazón.

Varios años más tarde, comprendí realmente qué era esta enfermedad y lo que había significado en mi vida y lo que me depararía para mi futuro. Me rebelé, sí, me rebelé contra ella. No quería aceptar que yo era “bipolar” y que esta enfermedad era crónica y que debía aprender a vivir con ella. Después de dejar tratamientos, tirar las pastillas a la basura y tantas cosas más, hoy la dejé entrar y la cuido como su fuera una mascota. Le construí una jaula para que no se escape, le doy la mejor comida para que se mantenga saludable y le construí juegos para que se entretenga.

Después de todo este tiempo puedo decir que soy Pedro y tengo Trastorno Bipolar. Nunca más soy bipolar antes que Pedro.

Miko

Comentarios

Para comprender el sentido que la paciente otorga a su estado citaremos un texto de Melanie Klein, “El duelo y su relación con los estados maníaco-depresivos” (1940), ya que consideramos este aporta conceptos que facilitan la comprensión del caso.

“Cualquier dolor causado por experiencias dolorosas, cualquiera que sea su naturaleza, tiene algo de común con el duelo, y reactiva la posición depresiva infantil. El encuentro y la superación de la adversidad de cualquier especie ocasiona un trabajo mental similar al duelo”⁽¹⁾

En este sentido, para lograr mayor *insight* respecto de su enfermedad, pensamos que la paciente se ve impulsada a la elaboración del duelo y de la herida narcisista que acontece tras percatarse a sí misma como enferma y “loca”. A nuestro parecer, esta herida se infringe ante la reaparición de su sintomatología, la necesidad de reposo médico y con la necesidad de asociar litio, cuyo significado para la paciente ya fue mencionado. Esta herida abre un proceso de duelo con respecto a la visión de sí misma, donde hasta aquel entonces, el diagnóstico de bipolaridad y la enfermedad se encontraban escindidos en su mundo interno y sólo presentes en un plano racional. En ese sentido, la elaboración de dicho duelo, implicaría una profundización desde una conciencia de enfermedad, hasta ese momento relegada en un plano más cognitivo, hacia una noción vivida y experimentada de enfermedad, que pueda entonces ser integrada por ella en su yo.

El comienzo y el final del cuento se vinculan a un yo que se ha visto enfrentado al dolor de la pérdida y el *penar* en el sentido que describe Melanie Klein. Entendiendo al *penar* como el sentimiento que surge en el yo frente a una pérdida. Se pena aquello que se ha querido, que se asume perdido en parte por nuestro propio actuar. Penamos al objeto amado que por algunos de nuestros propios impulsos agresivos contra



este mismo objeto, hemos perdido. En este caso, acontece la pérdida simbólica contra un objeto bueno interno, perdido frente al saberse enfermo.

En el caso de la paciente, tras la herida narcisista de verse enferma y dañada, acontece un ataque contra los objetos buenos internalizados, quedando estos “desinvestidos” de su capacidad amorosa y satisfactoria. Objetos que han sido suficientemente buenos y que se reflejan en su capacidad de estudio, su realización en el plano laboral de manera estable, el desarrollo de amistades significativas, el cuidado de su cuerpo, el talento para la escritura, etc.

Se podría interpretar que para la paciente este cuento, contado en tercera persona, de otro sexo, le otorga una distancia de sí misma y que a su vez, le permite conectarse con su vivenciar de manera menos amenazante, logrando así enfrentar, a sus 34 años, aquellas vivencias patológicas que comenzaron a sus 11 años. Este cuento le permitiría de manera menos hostil y mediante el uso del juego y la fantasía, entrar en ese espacio intermedio, desde donde puede detenerse a observar su vida, conectarse con sus experiencias y sentimientos y transformarlos en una historia que cobra cierta universalidad (en cuanto se vuelve aplicable a otros pacientes que padecen un TB).

Desde una perspectiva Kleiniana, podemos considerar que es a través de este cuento, que su yo puede elaborar la pérdida, llorar, expresar sus sentimientos y aliviar tensiones, y de manera inconsciente, descargar y expulsar fuera de sí, sentimientos y objetos “malos”. Logrando alivio para contactarse con sus objetos internos que es-

tán, como el protagonista del cuento, apesadumbrados, y así recuperar sus objetos “buenos” dentro de sí, que hemos mencionado con anterioridad.

Siguiendo a Melanie Klein, “*En esta etapa del duelo el sufrimiento puede hacerse productivo. Sabemos que experiencias dolorosas de toda clase estimulan a veces las sublimaciones, o aun revelan nuevos dones en algunas personas, quienes entonces se dedican a la pintura, a escribir o a otras actividades creadoras bajo la tensión de frustraciones y pesares.*”⁽¹⁾

En ese sentido, podríamos pensar que el trabajo de la integración y aceptación de su diagnóstico en su yo, es en cierta medida también, un proceso de duelo, que trajo en su estado de sufrimiento, como describe M. Klein, un hacer productivo, mediante la transformación a través de este juego literario del sufrimiento en una sublimación. Esto le permite una salida creativa y plausible ante situaciones de angustia, sufrimiento y el *penar*.

Para cerrar, quisiéramos mencionar que la paciente ha presentado una mejoría clínica en el plano sintomático, logrando mayor estabilidad anímica, regulando sus ritmos biológicos, con periodos libres de angustia y sin ideación suicida. Sólo de vez en cuando surgen días de pesar y angustia no explicable, que son ya cada vez menos intensos y menos frecuentes, los que a nuestro parecer, le permiten seguir elaborando su duelo respecto de su enfermedad, mostrando además un *insight* más pleno.

1. Melanie Klein, “El duelo y su relación con los estados maniaco-depresivos” (1940). Obras Completas Melanie Klein, Amor, Culpa y Reparación. Amorrortu.



Trastornos de la imagen corporal en el sexo masculino: el caso de Franz Kafka

Bodyimage disorders in males: the case of Franz Kafka and the anorectic syndrome

Rosa Behar A.¹, Marcelo Arancibia M.², Cristóbal Heitzer M.³

RESUMEN

El síndrome anoréctico masculino y sus subtipos restrictivo y bulímico, fue descrito formalmente por primera vez durante los siglos XVII y XVIII, por los médicos británicos Richard Morton y Robert Whytt, respectivamente. Al comparar por sexo, el cuadro presenta similitudes (edad de inicio, perfil clínico y comorbilidades) y diferencias (nivel socioeconómico, tipo de conducta compensatoria, focalización de la insatisfacción corporal, rasgos de personalidad, pronóstico, dinámica familiar e identidad sexual). Se efectuó

un análisis descriptivo de la literatura disponible en torno a los trastornos de la imagen corporal en el sexo masculino, presentando ilustrativamente la patografía de Franz Kafka. De la revisión realizada destacan variables correlacionadas con la insatisfacción corporal, maltrato infantil, aculturación occidental, medios de comunicación, afectos negativos (depresión, estrés), orientación sexual y características clínicas compatibles con dismorfofobia (particularmente anorexia inversa). La perspectiva terapéutica enfatiza la prevención primaria y estrategias orientadas a fortalecer el control emocional y la autoestima, la psicoeducación, la psicoterapia cognitivo-conductual y la farmacoterapia basada en pro-serotonérgicos.

Palabras clave: imagen corporal, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia nerviosa, Franz Kafka.

ABSTRACT

The masculine anorectic syndrome and its restrictive and bulimic subtypes was formally described for the first time during the XVII and XVIII centuries by the British physicians Richard Morton and Robert Whytt, respectively. The

1. Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
2. Escuela de Medicina, Fac. de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
3. Escuela de Medicina, Fac. de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Autor corresponsal: Rosa Behar, Médico Psiquiatra, Profesora Titular, Departamento Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Carvallo 200, Casilla 92-V, Valparaíso, Chile – Correo electrónico: rositabehar@gmail.com

Recibido: Junio 2015
Aceptado: Junio 2015

clinical picture shows similarities (age of onset, clinical profile and comorbidities) and differences (socio-economical status, compensative behaviours, focalisation of body dissatisfaction, personality traits, prognosis, family dynamics and sexual identities) comparatively between both sexes. A descriptive analysis of the available literature on male body image disorders was made. The review highlights variables correlated to body dissatisfaction, childhood abuse, western acculturation, mass media, negative affects (depression, stress), sexual orientation and dysmorphic-like symptoms (particularly reverse anorexia). The therapeutic perspective emphasises primary prevention and strategies addressed to enhance the emotional control and self-esteem, psychoeducation, cognitive-behavioural psychotherapy and pro-serotonergic drugs. The pathology of Franz Kafka as an illustrative case is included.

Key words: *body image, eating disorders, anorexia nervosa, Franz Kafka.*

INTRODUCCIÓN

Los antecedentes históricos del síndrome anoréctico masculino se remontan a 1689, cuando Richard Morton, médico inglés, narra el primer caso de anorexia nerviosa (AN) en un hombre, denominándola *nervous atrophy*. Se trataba del hijo del Ministro Reverendo Steele de 16 años, quien “cayó gradualmente en una total falta de apetito ocasionada por estudiar demasiado y por las pasiones de su mente, y posteriormente en una atrofia generalizada, consumiéndose poco a poco por espacio de dos años”. Posteriormente, Robert Whytt, médico escocés, en 1767

hace mención de un niño de 14 años que se volvió taciturno, comenzando a rechazar el alimento y en consecuencia reduciéndose sólo a “piel y huesos”. Tras varios meses de emaciación, súbitamente se transformó en un comedor compulsivo y continuó desarrollándose más robusto que nunca (1-4).

Al comparar clínicamente a portadores de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) masculinos y femeninos, destacan ciertas similitudes y diferencias: **(1)** la edad de inicio sería similar para ambos grupos; **(2)** nivel socioeconómico tendiente a estratos medios y altos, aunque en el hombre se ha planteado una leve propensión a extracciones más bajas; **(3)** rasgos fenomenológicos, psicopatológicos y conductuales semejantes, particularmente una excesiva preocupación por el peso y la silueta corporal y una distorsión de la auto-imagen, recurriendo la mujer a conductas compensatorias inapropiadas como el uso/abuso de laxantes y diuréticos, mientras que el hombre apunta preferentemente a la actividad física y al uso/abuso de esteroides (5-7); **(4)** los varones demuestran mayor sobrestimación de hombros, caderas y muslos, mientras que las mujeres focalizan su atención en torso, caderas y cintura (8); **(5)** en tanto las manifestaciones premórbidas, en los varones habría mayor proclividad a mostrar rasgos de personalidad depresivos y narcisistas y al sobrepeso, y en forma relativa menor motivación por la delgadez e insatisfacción corporal, en cambio, en las mujeres lo distintivo sería su tendencia a la obsesividad, competitividad, perfeccionismo y afán por lograr el éxito (9), exhibiendo éstas niveles de coeficiente intelectual en rango normal o superior; **(6)** la tempora-

lidad de la patología sería equivalente en ambos sexos, sin embargo, los varones consultarían por primera vez más tardíamente; (7) no habría evidencia de diferencias entre las complicaciones somáticas y psiquiátricas secundarias al desorden alimentario, empero, los hombres evidenciarían menor psicopatología general (10, 11); (8) los hombres mostrarían un mejor pronóstico evolutivo; (9) frente a la familia aglutinada en aras del progreso social y económico (12) observada en las mujeres anorécticas, los hombres provendrían preferentemente de familias disfuncionales y más prolíferas con una imagen paterna débil, pero en ambos destacaría la mayor interconexión de trastornos afectivos en familiares de primer grado, demostrándose habitualmente una madre ambivalente. Estas contingencias influirían particularmente en el sexo masculino, gatillando una dificultad en la asunción apropiada de la identidad y el rol sexual con marcado desinterés por el sexo opuesto, ansiedad frente al contacto sexual y alteraciones en la identidad genérica, estimándose por tanto, que la distribución de la homo y la bisexualidad se verificaría sobre todo en hombres portadores de AN (1, 13-22).

Benninoven *et al* (23) han observado que los pacientes bulímicos desean un cuerpo con menos proporción grasa, mientras que los anorécticos no ambicionan un cuerpo de mayor tamaño, aun encontrándose con uno de muy bajo peso.

Desde la óptica del conjunto y no de la particularidad nosológica, se realizará un análisis descriptivo de algunos conceptos vinculados a los trastornos de la imagen corporal en el sexo masculino,

mostrando como referencia ilustrativa el caso de Franz Kafka patentado en observaciones biográficas y literarias que han correlacionado su sintomatología depresiva con alteraciones de su imagen corporal.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda detallada de artículos disponibles, incluyéndose aquellos que a criterio de los autores mostraban evidencia respecto de la noción de alteración de imagen corporal en el hombre, con los trastornos específicos más representativos, considerando principalmente la anorexia nerviosa y el trastorno dismórfico muscular, por medio de la bases de datos Medline/PubMed, SciELO y textos de consulta especializados, abarcando referencias que van desde 1694 hasta el presente (2015).

EVIDENCIA

Factores relacionados con la insatisfacción corporal

En pacientes infantiles entre 9 y 12 años se ha pesquisado que tanto el índice de masa corporal como la insatisfacción corporal serían predictores de TCA en el hombre, con mayor atención hacia un cuerpo musculoso, constatándose que estos desearían, en contraposición a las mujeres, una mayor talla corporal. Asimismo, el maltrato infantil se correlacionaría con una mayor insatisfacción corporal y motivación por la delgadez en los hombres. En las poblaciones urbanas la insatisfacción corporal se vincularía con un ideal estético, mientras que en muestras rurales se relacionaría más bien con la autoestima (24-29). Estudios realizados

en países no occidentales, demuestran que en Emiratos Árabes hasta 58% de los adolescentes masculinos exhibirían insatisfacción corporal, ratificándose la aculturación en los TCA como síndromes ligados a la cultura occidental (30-34), pues las presiones socioculturales, sobre todo aquéllas emanadas desde los medios de comunicación (11, 35-37), propenderían a la internalización del ideal atlético en el hombre, primordialmente en relación con la exposición a imágenes de modelos masculinos musculosos generando depresión y baja autoestima (38-40), frente al estereotipo de delgadez incorporado por las mujeres. Por otra parte, se ha informado que también se asociarían a la insatisfacción corporal un alto índice de masa corporal, la presencia de afectos negativos, la tendencia a la comparación y la presión del medio para adelgazar, particularmente de los pares y de los padres, conllevando tanto una mayor restricción alimentaria y control ponderal como un comer compulsivo y nivel de actividad física aumentado o disminuido (34, 41-43).

Orientación sexual

En una muestra comunitaria homosexual se detectaron mayores niveles de insatisfacción corporal y prevalencia de algún TCA. La primera, centrada esencialmente en la musculatura, altura y adiposidad, fue predictor de estrés psicosocial, depresión, restricción alimentaria y preocupación por los alimentos (44-46). Conjuntamente, una población transexual masculina en contraste con hombres heterosexuales, evidenciaron mayor motivación por la delgadez, insatisfacción corporal y alteraciones bulímicas del comer; así, Alcón y Rodríguez (47) establecie-

ron que la disforia de género, según la nueva nomenclatura del DSM-5, se correspondería con una insatisfacción corporal en un grado intermedio entre la población general y clínica.

Trastorno dismórfico muscular

El trastorno dismórfico muscular o vigorexia (48) se ha vinculado a los TCA (49), recibiendo la denominación de anorexia nerviosa inversa, puesto que queda constituido por una serie de rasgos compartidos con la AN, teniendo como núcleo, la distorsión de la imagen corporal, expresada mediante la creencia de que la propia apariencia luce pequeña, delgada y débil, a pesar de una musculatura prominente, anhelando un cuerpo muscularmente más desarrollado, llegando a sentir intensas preocupaciones relacionadas al déficit percibido, consumiendo una gran cantidad de tiempo y energía con tales propósitos (50). En ambas afecciones se comprueba la práctica drástica y sistemática de ejercicios físicos que interfieren significativamente el rendimiento y funcionamiento laboral, ocupacional y familiar (50), con rígidas dietas alimentarias (51), cuyo incumplimiento generaría intensos estados emocionales de angustia y culpa que se mitigarían a través de conductas compensatorias que incluyen ejercitación y consumo adicional proteico y anabólico (52), con el consecuente riesgo de padecer comorbilidades físicas y/o psicopatológicas (53).

Implicancias terapéuticas

Al catalogarse como un amplio espectro al conjunto de trastornos de la imagen corporal en varones y no como un fenómeno aislado y específico, se

hace hincapié en que la intervención terapéutica temprana debiese enfocarse por medio de los padres a través de su psicoeducación, fundamentalmente a nivel de una prevención primaria que promueva campañas de estilo de vida saludable, la exposición monitorizada y selectiva a los medios de comunicación y el estímulo de actividades que aumenten el control emocional y la auto-valoración (23, 54, 55).

Por otra parte, si del trastorno dismórfico muscular se trata, también se contempla psicoeducación como un pilar del tratamiento, pasando por la formación de grupos de pacientes con sus equipos de entrenamiento y monitores, hasta medidas más específicas como la psicoterapia cognitivo-conductual y la farmacoterapia, preferentemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina). Se recomienda que a nivel de instructores físicos se instituyan como temáticas recurrentes en torno al reaseguramiento de la expresión emocional, la disuasión del pensamiento polarizado y el adecuado tamizaje de los mensajes provenientes de los medios masivos de comunicación focalizados en la silueta corporal e incluso herramientas aplicadas por la teoría del aprendizaje cognitivo-conductual, tales como la evitación del prejuicio de conclusiones respecto del pensamiento ajeno relacionados esencialmente con desórdenes de la esfera de la imagen corporal (56-58).

EL CASO DE FRANZ KAFKA

Antecedentes previos

Con una historia familiar que contaba con el suicidio de su bisabuela, un tío

abuelo conocido como el “tío lunático” y otros dos tíos señalados como “personas extrañas”, Franz Kafka nace en Praga en 1883 en el núcleo de una familia de clase media judía, y tras la muerte de sus dos hermanos pasará a ser el único hijo, experimentando soledad desde la infancia. Estos antecedentes son importantes al tratar de aproximarse comprensivamente a su patografía, pues refirió sentirse profundamente marcado por ser un europeo judío del Este, siendo la única proyección de sus padres. A diferencia de su progenitor, era considerado por sus cercanos como un ser introvertido, pasivo, sensible, frágil y tímido, delgado, de apariencia siempre limpia y ordenada. De adolescente fue catalogado como poseedor de una personalidad depresiva, asociada inclusive a características auto-líticas, psicodinámicamente representadas mediante la auto-devaluación observada en algunos de sus escritos:

“Siento como si estuviera hecho de piedra. Soy como mi propia lápida [...] Básicamente soy un incompetente... ser humano [...] Me imagino yaciendo en el piso, cortado en trozos de carne asada, y que con mi mano lentamente ofrezco cada trozo de carne a un perro...” (19, 59, 60).

En el perfil del modo de ser de Kafka destacaban principalmente rasgos compatibles con perfeccionismo, fanatismo por la verdad y la justicia en el contexto de una personalidad depresivo-anancástica, sobrellevando una constante lucha contra tres personas significativas de su vida: su padre, símbolo de masculinidad y fortaleza, caracterizado por Franz como “enérgico, alborotado y colérico”; su madre, invasiva y sobreprotectora, y la figura de su



novia, representación de la imposición ajena y falta de libertad vital que acababa. Kafka pensaba que la educación otorgada por sus padres se inspiraba en el egoísmo, tiranía y esclavitud, calificados por él como “anti-métodos” de enseñanza (61):

“Todo estaba bien hasta que mi madre se entrometió de nuevo en mi vida. Siempre tengo el sentimiento de ser perseguido por mis padres... ellos lo único que quieren es rebajarme a su nivel, a épocas pasadas de las que quise salir” (19).

La resistencia a ser masculino, fuerte y rudo como su padre y en cierto modo contra el control intrusivo de su madre y el yugo de su prometida Felicia, configuraba gran parte de la batalla existencial del autor, optando por no comer lo suficiente para alcanzar una apariencia débil, lo que le confería la sensación de control deficitaria en un proceso de individuación, con relaciones objetales distorsionadas. Es interesante recalcar que los desórdenes en el desarrollo psicosexual de Kafka son similares a los observados en hombres portadores de AN (17, 18, 62).

Imagen corporal y conducta alimentaria

Se ha relacionado al ascetismo con los trastornos de la conducta alimentaria a través de la Historia de Occidente, como modo de vivir que contempla la abstinencia voluntaria de placeres sensoriales y físicos (63), comportando cuatro planos: agresión o motivación homicida, deseo de castigo o gratificación masoquista, motivación erótica o sexual e impulso autodestructivo o suicida (64), cuya etimología se vincula con la palabra griega *askesis* o “ejer-

cicio”. De esta manera, es importante analizar cómo el ascetismo se imbrica con la conducta alimentaria del autor y con la valoración de su auto-imagen, practicando baños de agua fría aun durante el invierno, ejercitándose físicamente, escribiendo durante la noche con las ventanas abiertas y negándose a la calefacción, pues ésta sólo consumía el aire fresco. Por otro lado, vivió como vegetariano, negándose también a otros eventos considerados como placenteros: vida sexual, fumar y beber alcohol (65), favoreciendo lo que para él era la actividad más sublime: la literatura, en detrimento de otros ámbitos que valoró como importantes, particularmente la filosofía y la música. De hecho, estos comportamientos se reflejan en algunas de sus obras, tales como “La metamorfosis” (1915), en donde Gregor Samsa tuvo que ayunar por no poder encontrar el alimento que requería, y “Un artista del hambre” (1922), cuyo protagonista fue motivado por su ambición para ser reconocido como el mejor ayunador de la historia (66), pudiendo también ser entendidos en el sentido de la protesta en contra de lo que vivió como familiar y socialmente impuesto, ya que por ejemplo se testifica que abandonó el vegetarianismo tras la disolución del compromiso con su novia (67). En su diario, Franz comenta sus fantasías vinculadas a la devoración masoquista, atracones bulímicos, repulsión por el alimento (68), a la vez que pensamientos centrados en el comer y el deseo que él satisfacía mirando la carne expuesta en las carnicerías. Además, se ha notificado que Kafka acostumbraba a masticar alimentos para luego escupirlos sin haberlos tragado (19).

Actualmente, es difícil dilucidar si las



conductas de Kafka responden realmente a un TCA, se enmarcan en el ámbito de un trastorno afectivo o si al mismo tiempo incluyen algún tipo de trastorno de personalidad, no obstante, algunos especialistas han propuesto que los TCA podrían hipotéticamente incorporarse en el espectro obsesivo-compulsivo y éste, al mismo tiempo, en la gran familia de los desórdenes del ánimo (69).

CONCLUSIONES

Desde sus primeras descripciones, se ha observado que los trastornos de la imagen corporal en el hombre exhiben similitudes y diferencias comparativamente con sus pares femeninas. Han sido mayormente reportados en las últimas décadas, debido en parte a la mayor información temática en ámbitos científicos y populares, a la aculturación occidental que focaliza su atención en el cuerpo y también a la apertura y aceptación más amplia de una diversidad sexual, configurándose como trastornos alimentarios clásicos, particularmente la AN, además del trastorno dismórfico muscular. Variados estudios informan que dimensiones como la insatisfacción corporal (conducente a diversos grados de distorsión de la imagen corporal) y la orientación sexual (homosexualidad y bisexualidad) serían los principales mediadores del fenómeno en el sexo masculino. El caso de Franz Kafka constituye un ejemplo paradigmático de la alteración de la imagen corporal, plasmándose notoriamente en su biografía y en sus obras, sobre quien se ha postulado la presencia de un TCA en el contexto de un trastorno afectivo y/o de una personalidad depresiva con alto contenido auto-destructivo.

REFERENCIAS

1. Andersen A. Males with eating disorders. Eating Disorders Monograph Series N°4. New York: Bruner, Mazel, Publishers, 1990.
2. Dally P, Gómez J, Isaacs A. Anorexia nervosa. London: William Heinemann Medical Books Ltd, 1979.
3. Morton R. Physiology or, a treatise of consumptions. London: Smith & Walford, 1694.
4. Whytt R. Observations on the nature, causes, and cure of those disorders which have been commonly called nervous, hypocondric, or hysteric which are prefixed some remarks on the sympathy of the nerves. Edimburgh: Becket, De-Hont, Balfour, 1764.
5. Woodside D, Bulik C, Thornton L, Klump K, Tozzi F, Fichter M. Personality in men with eating disorders. *J Psychosom Res* 2004; 57: 273-278.
6. Gila A, Castro J, Cesena J, Toro J. Anorexia nervosa in male adolescents: body image, eating attitudes and psychological traits. *J Adolesc Health* 2005; 36: 221-216.
7. McCabe M, Ricciardelli L. A longitudinal study of pubertal timing and extreme body change behaviors among adolescent boys and girls. *Adolescence* 2004; 39: 145-166.
8. Behar R. Trastornos de la conducta alimentaria: Clínica y epidemiología. En: Behar R, Figueroa G, editores. *Trastornos de la conducta alimentaria*. Segunda Edición. Santiago de Chile: Editorial Med-

- iterráneo, 2010. p. 121-147.
9. Behar R, Gramegna G, Arancibia M. Perfeccionismo e insatisfacción corporal en los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2014; 52: 103-114.
 10. Núñez-Navarro A, Agüera Z, Krug I, Jiménez-Murcia S, Sánchez I, Araguz N. Do men with eating disorders differ from women in clinics, psychopathology and personality? *Eur Eat Disord Rev* 2012; 20: 23-31.
 11. Elgin J, Pritchard M. Gender differences in disordered eating and its correlates. *Eat Weight Disord* 2006; 11: 96-101.
 12. Behar R. Corporalidad, sociedad y cultura en la etiopatogenia de las patologías alimentarias. En: Behar R, Figueroa G, editores. *Trastornos de la conducta alimentaria. Segunda Edición. Santiago de Chile: Mediterráneo, 2010. p. 75-94.*
 13. Barry A, Lippman S. Anorexia nervosa in males. *Post Graduate Med* 1990; 87: 161-165.
 14. Burns T, Crisp A. Factors affecting prognosis in male anorexics. *J Psychiat Res* 1985; 19: 323-328.
 15. Bruch H. *Eating disorders, obesity, anorexia nervosa and the person within.* London: Routledge & Keagan Paul, 1973.
 16. Crisp A, Burns T, Bhat A. Primary anorexia nervosa in the male and female: a comparison of clinical features and prognosis. *Br J Clin Psychology* 1986; 59: 123-132.
 17. Fichter M, Daser C, Postpischil F. Anorexic syndromes in the male. *J Psychiat Res* 1985; 19: 305-313.
 18. Fichter M, Daser C. Symptomatology, psychosexual development and gender identity in 42 anorexic males. *Psychol Med* 1987; 17: 409-418.
 19. Fichter M. Franz Kafkas Mager-sucht. *Fortschr Neurol Psychiat* 1988; 56: 231-238.
 20. Hall A, Delakunt J, Ellis P. Anorexia nervosa in the male: clinical features and follow up of nine patients. *J Psychiat Res* 1985; 19: 315-321.
 21. Hickie I, Mitchell P. Anorexia nervosa presenting in a prepuberal boy. *Med J Australia* 1989; 150: 155-158.
 22. Margo J. Anorexia nervosa in males. A comparison with female patients. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 80-83.
 23. Benninghoven D, Raykowski L, Solzbacher S, Kunzendorf S, Jantschek G. Body images of patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and female control subjects: a comparison with male ideals of female attractiveness. *Body Image* 2007; 4: 51-59.
 24. Gonçalves S, Silva M, Gomes A, Machado P. Disordered eating among preadolescent boys and girls: the relationship with child and maternal variables. *Nutrients* 2012; 4: 273-285.
 25. Petroski E, Pelegrini A, Glaner M. Reasons and prevalence of body image dissatisfaction in adolescents. *Cien Saude Colet* 2012; 17: 1071-1077.
 26. Mäkinen M, Puukko-Viertomies L, Lindberg N, Siimes M, Aalberg V. Body dissatisfaction and body mass in girls and boys transition-

- ing from early to mid-adolescence: additional role of self-esteem and eating habits. *BMC Psychiatry* 2012; 8: 12-35.
27. Cho A, Lee J. Body dissatisfaction levels and gender differences in attentional biases toward idealized bodies. *Body Image* 2013; 10: 95-102.
 28. Chow C, Tan C. Weight status, negative body talk, and body dissatisfaction: A dyadic analysis of male friends. *J Health Psychol* 2014; 1-10.
 29. Mayo C, George V. Eating disorder risk and body dissatisfaction based on muscularity and body fat in male university students. *J Am Coll Health* 2014; 62: 407-415.
 30. Prince R. Is anorexia nervosa a culture-bound syndrome? *Transcult Psychiatry* 1983; 20: 299-300.
 31. Schulte S, Thomas J. Relationship between eating pathology, body dissatisfaction and depressive symptoms among male and female adolescents in the United Arab Emirates. *Eat Behav* 2013; 14: 157-160.
 32. Goltz F, Stenzel L, Schneider C. Disordered eating behaviors and body image in male athletes. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35: 237-242.
 33. Brooke L, Mussap A. Brief report: maltreatment in childhood and body concerns in adulthood. *J Health Psychol* 2013; 18: 620-626.
 34. Ferrari E, Minatto G, Berria J, Silva S, Fidelix Y, Ribeiro R. Body image dissatisfaction and anthropometric indicators in male children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2014.
 35. Forney K, Holland L, Keel P. Influence of peer context on the relationship between body dissatisfaction and eating pathology in women and men. *Int J Eat Disord* 2012; 45: 982-989.
 36. Rodgers R, Paxton S, Chabrol H. Depression as a moderator of sociocultural influences on eating disorder symptoms in adolescent females and males. *J Youth Adolesc* 2010; 39: 393-402.
 37. Engeln R, Sladek M, Waldron H. Body talk among college men: content, correlates, and effects. *Body Image* 2013; 10: 300-308.
 38. Smith A, Hawkeswood S, Bodell L, Joiner T. Muscularity versus leanness: an examination of body ideals and predictors of disordered eating in heterosexual and gay college students. *Body Image* 2011; 8: 232-236.
 39. Cahill S, Mussap A. Emotional reactions following exposure to idealized bodies predict unhealthy body change attitudes and behaviors in women and men. *J Psychosom Res* 2007; 62: 631-639.
 40. Galioto R, Crowther J. The effects of exposure to slender and muscular images on male body dissatisfaction. *Body Image* 2013; 10: 566-573.
 41. Tylka T. Refinement of the tripartite influence model for men: dual body image pathways to body change behaviors. *Body Image* 2011; 8: 199-207.
 42. Hardit S, Hannum J. Attachment, the tripartite influence model, and the development of body dissatisfaction. *Body Image* 2012; 9: 469-

- 475.
43. Bucchianeri M, Serrano J, Pastula A, Corning A. Drive for muscularity is heightened in body-dissatisfied men who socially compare. *Eat Disord* 2014; 22: 221-232.
 44. Blashill A. Gender roles, eating pathology, and body dissatisfaction in men: a meta-analysis. *Body Image* 2011; 8: 1-11.
 45. Cella S, Iannaccone M, Ascione R, Cotrufo P. Body dissatisfaction, abnormal eating behaviours and eating disorder attitude in homo and heterosexuals. *Eat Weight Disord* 2010; 15: 180-185.
 46. Vocks S, Stahn C, Loenser K, Legenbauer T. Eating and body image disturbances in male-to-female and female-to-male transsexuals. *Arch Sex Behav* 2009; 38: 364-377.
 47. Alcón M, Rodríguez J. Body image in persons with gender dysphoria. *Medwave* 2015; 15: 6138.
 48. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
 49. Pope H, Katz D, Hudson J. Anorexia nervosa and "reverse anorexia" among 108 male bodybuilders. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 406-409.
 50. Olivardia R, Pope H, Hudson J. 'Muscle dysmorphia' in male weightlifters: a case-control study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1291-1296.
 51. Mosley P. Bigorexia: bodybuilding and muscle dysmorphia. *Eur Eat Disord Rev* 2009; 17: 191-198.
 52. Mangweth B, Pope H, Kemmler G, Ebenbichler C, Hausmann A, de Col C. Body image and psychopathology in male bodybuilders. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 38-43.
 53. Behar R, Molinari D. Muscle dysmorphia and eating behaviors in two male populations. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1386-1394.
 54. Jarry J. The meaning of body image for women with eating disorders. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 367-374.
 55. Derenne J, Beresin E. Body image, media, and eating disorders. *Acad Psychiatry* 2006; 30: 257-261.
 56. Pope H, Gruber A, Choi P, Olivardia R, Phillips K. Muscle dysmorphia: an under recognized form of body dysmorphic disorder. *Psychosomatics* 1997; 38: 548-557.
 57. Leone J, Sedory E, Gray K. Recognition and treatment of muscle dysmorphia and related body image disorders. *J Athl Training* 2005; 40: 352-359.
 58. Kanayama G, Barry S, Hudson J, Pope H. Body image and attitudes toward male roles in anabolic-androgenic steroid users. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 697-703.
 59. Kafka F. *Diaries 1910-1923*. New York: Schocken Books, 1988.
 60. Kafka F. *Letters to family, friends, and editors*. New York: Schocken Books, 1977.
 61. Kafka F. *Wedding preparations in the country and other posthumous prose writings*. University Park: Pennsylvania State University Press, 1974.
 62. Fichter M. *Magersucht und bu-*



Trastornos de la imagen corporal en el sexo masculino: el caso de Franz Kafka

- limia. Berlin: Springer-Verlag, 1985.
63. Huline-Dickens S. Anorexia nervosa: some connections with the religious attitude. *Br J Med Psychol* 2000; 73: 67-76.
64. Menninger K. *Man against himself*. New York: Harcourt, Brace & World Inc, 1938.
65. Fuchs R. Erinnerungen an Franz Kafka. In: Brod M, editor. *Über Franz Kafka*. Frankfurt: Fischer TaschenbuchVerlag, 1983.p. 367-369.
66. Kafka F. *Letters to Felice*. New York: Schocken Books. 1973.
67. Canetti E. *Der andere Prozess*. München: Carl Hanser Verlag, 1984.
68. Mitscherlich-Nielsen M. Psychoanalytische Bemerkungen zu Franz Kafka. *Psyche* 1975; 31: 60-83.
69. McElroy S, Phillips K, Keck P. Obsessive compulsive spectrum disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 33-51.



Instrucciones para los Autores

Instructions to Authors

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, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

8. Las tablas se presentan en hojas separadas, indicando la posición aproximada que les corresponde en el texto, se identifican con números arábigos y texto en su borde superior. Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales. Las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la Tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.

9. Denominamos “Figura” a cualquier ilustración que no sea Tabla (Ejs: gráficos, radiografías, registro EEG y EMG, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor

y del editor original para reproducirla en su trabajo. Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas, no como fotocopias. Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación y los métodos de tinción empleados.

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

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

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

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

I. Revistas

a. Artículo standard

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

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

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

b. Organización como autor

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

c. Volumen con suplemento

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

d. Numeración de páginas con números romanos

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

II. Libros y monografías

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

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

Kraepelin E. Maniac-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburg: Thoemmes Press, 2002.

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

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

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

c. Capítulo de libro

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

III. Otras fuentes

a. Material audiovisual

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

b. Material electrónico

Revista on-line

Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. Emerg Infect Dis [serial online] 2003 Sept [date cited]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol-9no9/03-0362.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.