

Trastornos del Ánimo

Volumen 1 • N° 1 • Año 2005

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

Revista de Trastornos del Ánimo

ISSN 0718-2015



La revista Trastornos del Ánimo publica artículos originales provenientes de trabajos de investigación, revisiones sobre temas de actualidad, estudios clínicos, informes breves, cartas al editor, comunicaciones personales. Acepta trabajos provenientes de áreas afines a la psiquiatría y psicopatología incorporando temáticas de profesiones vinculadas con el campo de la salud mental.

Representante Legal:

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Toda correspondencia y trabajos para su publicación deben ser enviados a los editores:

Fernando Ivanovic-Zuvic R.
Eduardo Correa D.
Callao 2970 Of. 604
Las Condes, Santiago - Chile
E-mail: ferlore@vtr.net

La revista Trastornos del Ánimo (ISSN 0718-2015) es publicada en forma semestral.

Producción:

Editorial IKU
María Cristina Illanes H.
E-mail: ediku@vtr.net

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

Editores / Editors in chief

Fernando Ivanovic-Zuvic R.
Eduardo Correa D.

Comité Editorial / Editorial Board

Renato Alarcón (USA)
Ricardo Araya (UK)
José Luis Ayuso (España)
Fernando Bertrán (Chile)
Francesc Colom (España)
Alberto Fernández (Perú)
Moisés Gaviria (USA)
Nassir Ghaemi (USA)
Enrique Jadresic (Chile)
Olavo Pinto (Brasil)
Reginald Rees (Chile)
Pedro Retamal (Chile)
Pedro Rioseco (Chile)
Luis Risco (Chile)
Graciela Rojas (Chile)
Hernán Silva (Chile)
Sydney Sizook (USA)
Sergio Strejilevich (Argentina)
Jorge Téllez (Colombia)
Eduard Vieta (España)

Corrección de Estilo

Lorena Seeger H.
Sarita Jordan P.
Natalia Roa V.

Traducción de Resúmenes

Claudia González L.

Índice/Index

EDITORIAL	5
 ARTÍCULOS ORIGINALES/ORIGINAL ARTICLE	
Límites de la bipolaridad: ¿Volver a Kraepelin? The boundaries of bipolar disorder: Returning to Kraepelin? <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	7
Evaluación de estructura de personalidad en pacientes bipolares eutímicos. Assesment of personality structure in bipolar disorders: Object relations test in euthymic bipolar subjects. <i>Luis Alvarado P., Ruth Weinstein A., Carolina Barraza L., Zorka Cervellino R. y Carolina Montalva W.</i>	20
La perspectiva bio-psico-social desde la neurobiología de los trastornos del ánimo. From neurobiology to the bio-psycho-social perspective in mood disorders. <i>Dagmar Holmgren G., Víctor Lermenda S. y Eduardo Correa D.</i>	28
Trastornos del ánimo en pacientes HIV + y SIDA. Mood disorders on HIV patients and AIDS. <i>Nicolas Carrión V. y Luis Risco N.</i>	37
Síndrome de ovario poliquístico. Una consecuencia del uso de ácido valproico? Polycystic ovary syndrome. A metabolic consequence of valproic acid use? <i>Tamara Villalba R. y Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	45
El litio como antisuicida. Lithium as an antisuicidal drug. <i>Eduardo Correa D. y Juan Carlos Martínez A.</i>	58
Estimulador de nervio vago en el tratamiento de la depresión refractaria. Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression. <i>Manuel Campos P.</i>	67
 ESTUDIOS CLÍNICOS/CLINICAL STUDIES	
Privación total de luz en estados mixtos. Total light deprivation in mixed episodes. <i>Eduardo Correa D., Luis Risco N. y Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	74
Tratamientos psicológicos eficaces en trastorno bipolar: Psicoeducación y terapia cognitivo conductual. Descripción de un caso clínico. Effective psychological treatments in bipolar disorder: Psychoeducation and behavioral-cognitive therapy. A case report. <i>Eduardo Correa D. y Pamela Núñez C.</i>	80

**INFORMES BREVES
SHORT REPORTS**

Actualización sobre el uso de levetiracetam en el tratamiento del trastorno bipolar. Update on the use of levetiracetam in the treatment of bipolar disorder. <i>Manuel Fuentes S.</i>	88
¿Psicoterapia en el trastorno bipolar? Psychotherapy in bipolar disorder? <i>Gloria Vásquez</i>	90
Terapia ocupacional en relación al comportamiento del enfermo bipolar. Occupational therapy in the behavior of bipolar patient. <i>Doris Safán</i>	92
ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ART AND MOOD DISORDERS Emile Cioran (1911-1995). Filósofo y escritor rumano <i>Natalia Roa V.</i>	94
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	96

EDITORIAL

Esta revista surge de la necesidad de contar con una publicación donde se canalicen las inquietudes acerca de los trastornos del ánimo, patologías que por su frecuencia e importancia, estimamos, ameritan un órgano de expresión periódico. Pretendemos que ella se convierta en una instancia eficaz para difundir los esfuerzos llevados a cabo por profesionales dedicados a estas materias, promoviendo así el compartir conocimiento, reflexión, discusión y diálogo tras la búsqueda de nuevas ideas tanto en la aproximación psicopatológica al paciente, como también en cuanto a nuevas alternativas de tratamiento.

El desafío que nos hemos propuesto como Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile es amplio y ambicioso. Esta revista no sólo pretende ser un instrumento de difusión de nuestra universidad, sino constituirse en un lugar de encuentro de todos aquellos que se interesan en estos temas, logrando traspasar así las fronteras geográficas, y adentrándose en la integración con profesionales de las más distintas latitudes. Las puertas están abiertas para todos aquellos que con espíritu constructivo, tolerante y entusiasta crean encontrar en estas páginas un genuino esfuerzo en la incansable tarea de búsqueda de la verdad, y deseen aportar a ella con trabajos originales, lo cual, en definitiva, redundará en beneficio directo de nuestros pacientes.

Sin duda que las enfermedades mentales provocan un alto grado de sufrimiento, dolor y frustración. Nuestros esfuerzos estarán dedicados a mitigar esta situación, implementando un espacio donde estas patologías sean abordadas desde una perspectiva que promueva el bienestar tanto físico como psíquico contenidos en los fundamentos del acto médico. Invitamos también a otros profesionales a participar de este proyecto reforzando el espíritu multidisciplinario que nos ha motivado en esta aventura. Intentaremos así alcanzar uno de los fines más altos de la humanidad, como lo es el atravesar por los misterios y designios ocultos de la naturaleza humana en el ámbito de la psicología normal y de la psicopatología para lograr la contemplación y goce del acto médico humanitario que tan profundas satisfacciones puede otorgar a aquellos que lo ejecutan.

El estudio y tratamiento de los trastornos del ánimo representa sólo una pequeña parte del total de las enfermedades mentales, mas en ellos se reúnen los mismos principios y fundamentos que guían el actuar de los profesionales dedicados a la salud mental.

Estas páginas reflejarán estas inquietudes en la condición en que hoy se encuentra el estado del arte, el cual se remonta a la época en que se establece la medicina como una rama del saber con un estatuto epistemológico propio, que ha sido validado hasta el día de hoy, según se comprueba en la praxis clínica. De este modo, la academia se complementa con la praxis del médico que en lo cotidiano enfrenta a los sujetos portadores de estas patologías, pues ambos deben dar cuenta del desafío que estas últimas imponen al profesional de la salud mental.

Se intentará recopilar trabajos originales, revisiones, casos clínicos, informes cortos, crítica a libros y artículos, además de aquellas inquietudes que vayan surgiendo espontáneamente. En este primer número hemos incorporado artículos de diversa índole. Es así como el ensayo "límites de la bipolaridad, ¿volver a Kraepelin?" destaca un tema de actualidad como es el determinar los bordes de los trastornos bipolares en relación a la esquizofrenia, alteraciones de la personalidad, etc, en base a las nuevas evidencias obtenidas principalmente del curso y evolución de estos trastornos. Este trabajo intenta aclarar los nuevos interrogantes surgidos de la ampliación que ha experimentado el concepto de bipolaridad en los últimos años y sus cercanías con otros trastornos.

Se inserta un trabajo original que describe empíricamente las características de personalidad

de bipolares eutímicos en una muestra de pacientes, destacando los aspectos psicopatológicos más relevantes.

Una visión de las interacciones entre la genética y ambiente es presentado enfatizando la íntima relación que surge como evidencia entre ambos constructos, naturaleza y cultura que se abordan desde la perspectiva bio-psico-social en los trastornos del ánimo.

Se describen los vínculos entre SIDA y alteraciones del ánimo, especialmente en depresiones y algunas manías, en una enfermedad que ha debutado en los últimos años.

En los aspectos terapéuticos, se aborda una complicación del ácido valproico que está en discusión, siendo afirmada por algunos y negada por otros, como es el síndrome de ovario poliquístico. El litio ha demostrado su utilidad como agente antisuicida luego de comprobar sus efectos por más de 50 años de uso clínico.

El estimulador vagal es una alternativa utilizada en casos de depresiones resistentes a fármacos, psicoterapia y otras modalidades terapéuticas biológicas. La privación total de luz es un procedimiento novedoso aplicado en pacientes cuya patología del ánimo es particularmente grave como ocurre en los estados mixtos.

Finalmente, se aborda un caso clínico donde se analiza la psicoeducación y terapia cognitivo conductual como estrategias complementarias al tratamiento farmacológico en una paciente bipolar con buena respuesta.

Posteriormente, se incluyen informes cortos que anuncian novedades recientes, así como breves descripciones acerca de acciones destacadas de algunos profesionales en estas materias.

Un área de arte y trastornos del ánimo pretende expandir nuestros conocimientos en otras áreas del saber como lo es la Literatura.

Pretendemos que el comité editorial juegue un rol de permanente crítica y estímulo con el fin de perfeccionar tanto los contenidos como el formato de la publicación y lograr así una mejor inserción en la literatura española de alcances más amplios, como es la red electrónica donde también estará presente en su versión virtual.

La permanencia en el tiempo es otra meta por alcanzar. Esta revista se ha propuesto publicar dos números anuales, de modo tal que pueda ingresar a los diversos sistemas de indexación tanto latinoamericanos como internacionales. Así, nuestros colaboradores tendrán la seguridad de que sus trabajos serán dados a conocer a la mayor parte de los estudiosos del tema con una amplia difusión nacional e internacional.

Hacemos un llamado a todos aquellos que deseen colaborar con la difusión de sus ideas a través de este nuevo medio de expresión. Nuestra acogida será siempre fraternal y afectuosa, esperando así responder adecuadamente a todas vuestras inquietudes.

Los Editores

Límites de la bipolaridad: ¿Volver a Kraepelin?

Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾

The boundaries of bipolar disorder: Returning to Kraepelin?

Nowadays, there is a controversy on the boundaries of bipolar disorder. The denominated "bipolar spectrum" includes different clinical entities such as some depressions, personality disorders, and minor mood changes. At the end of the XIX and the beginning of the XX century, Kraepelin described several manifestations and temporal evolutions of the disease, such as mixed states, personality disorders and mild mood fluctuations. Actually, Kraepelin has been revisited, recognizing his contributions to the present concept of bipolar spectrum, soft mood disorders and the relationships between monopolar and bipolar disorders.

Key words: *Bipolar disorders, Kraepelin, Bipolar spectrum.*

Resumen

En la actualidad existen controversias acerca de los límites en las enfermedades del ánimo, especialmente al considerar el denominado espectro bipolar que ha incorporado cuadros clínicos que tradicionalmente han sido vinculados con algunas depresiones, trastornos de la personalidad y fluctuaciones menores del ánimo. Kraepelin a fines del siglo XIX y a comienzos del XX describió diversas formas de evolución de la enfermedad tales como los estados mixtos, características de la personalidad y formas leves de presentación de los trastornos del ánimo. En la actualidad existe la tendencia a releer su obra y rescatar los aspectos que se aproximan al concepto de espectro bipolar, formas "soft" de presentación y relaciones entre formas monopolares y bipolares en búsqueda de una gran unidad en los trastornos del ánimo, lo que no es aceptado por los sostenedores de mantener las diferencias entre las formas monopolares y bipolares.

Palabras claves: *Enfermedad bipolar, Kraepelin, Espectro bipolar.*

Uno de los temas de mayor interés en la actualidad sobre los trastornos del ánimo lo constituye la discusión acerca de los límites y relaciones que se establecen entre las múltiples formas de presentación de estos cuadros clínicos tanto con otras entidades como entre sí. Este debate ha estado presente desde los inicios del pensar psiquiátrico y se mantiene vigente hasta nuestros días. Están aquellos que se inclinan a considerar las formas de presentación de estos desórdenes como for-

mando parte de entidades discretas, separables entre sí y con características disímiles, constituyendo unidades diagnósticas diferenciables tanto sintomáticamente como también evolutivamente con un sustrato genético, etiológico, presentación clínica, pronóstico y tratamiento diferentes para cada una de ellas. Por otro lado, se encuentran aquellos que mantienen la posición opuesta, señalando que entre estos desórdenes sólo se aprecian diferencias cuantitativas, con un mayor o menor grado de

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

participación de los elementos clínicos que las conforman y por lo tanto más cercanos a considerarlos como conformando un continuo entre las diversas formas de presentación. Este debate influye en las denominaciones y clasificaciones que han recibido los trastornos del ánimo en los diferentes países y corrientes psiquiátricas, por lo que en la actualidad se observa una gran diversidad de conceptualizaciones que en último término reflejan la disparidad de opiniones ante este complejo tema. Nuestra intención es revisar algunos de los conceptos mayormente utilizados, establecer su estado actual y compararlo con la obra de Kraepelin. Esta tendencia está también vigente en nuestros días donde se intenta revisar y buscar en las fuentes más primigenias del pensar psiquiátrico, como es la obra de Kraepelin, el trasfondo desde donde se realizó tal vez el mayor esfuerzo de la medicina por establecer un marco conceptual que reflejara en mejor forma la realidad clínica. La obra de Kraepelin significó un salto cuantitativo con respecto a sus predecesores y desde la cual, en mayor o menor grado, se respaldan las clasificaciones actuales.

Desde hace algunas décadas se considera a las depresiones como entidades independientes y diferentes de los cuadros bipolares. La existencia de alteraciones del ánimo fue observada desde la antigüedad, pues Hipócrates (siglo V a.C.) reconoció como cuadros clínicos a las manías y a las melancolías, aunque fue Areteo (siglo I d.C.) quien las integró como formando parte de una misma enfermedad en la cual se experimentaban ambos estados en forma alternada, donde la manía representaba la contraparte de la melancolía. Sin embargo, es preciso destacar que sus conceptos sobre los cambios anímicos eran más amplios que los actuales, incorporando múltiples cuadros como los de origen orgánico¹.

El reconocer a la manía y a la depresión como las entendemos hoy se debe a las observaciones de dos psiquiatras franceses en forma casi simultánea. Jean Pierre Falret (1794-1870), discípulo de Esquirol en La Salpêtrière de París en 1851 y Jules Gabriel Francois Baillarger (1809-1890) en 1854 describieron la "locura circular" y "la locura a doble forma", cuadros clínicos caracterizados por períodos de ataques regulares de depresión y exaltación del ánimo. Para Falret existía un intervalo entre

ambos momentos de la enfermedad que podía ser prolongado, mientras Baillarger dio menor importancia a este intervalo. Estos sujetos fueron considerados como portadores de ambas fases de la enfermedad y distintos de aquellos que presentaban sólo depresiones o sólo manías, siendo caracterizados por la regularidad en la aparición de estas fases y por la existencia de un intervalo lúcido en determinados casos. Además fueron separados de otros cuadros como la epilepsia, la parálisis general, el alcoholismo, con una evolución, epidemiología, etiopatogenia y pronósticos específicos para ellos. También se describieron hipomanías como formas leves de manías. De este modo, se afirma la unidad entre ambos estados, pero aun se mantienen formas independientes como depresiones y manías aisladas². Esta visión superó a la de los antecesores como Pinel (1801) y Esquirol (1838) quienes pensaban que las manías y las melancolías eran entidades separadas. Poco después, Kahlbaum en 1863 introdujo estos términos en la psiquiatría alemana, señalando que antes de Falret, Griesenger en 1845 ya había observado que un mismo paciente alternaba su estado anímico entre manías y melancolías, además de describir vínculos con las estaciones, asociando la melancolía al otoño e invierno y la manía con la primavera.

Posteriormente, la nosografía de Kraepelin resumida en las ocho ediciones de su Tratado de Psiquiatría representará una obra que influirá profundamente en la psiquiatría alemana, pero también con repercusiones en otros países. Los cuadros clínicos serán caracterizados y diagnosticados tomando en cuenta la evolución temporal de éstos considerando no sólo los síntomas, sino principalmente la enfermedad subyacente, favoreciendo la unidad entre diversas formas de presentación. De este modo, los cuadros clínicos serán clasificados en grandes entidades de características semejantes, aunque contengan diversas formas de presentación, pero que en su unidad fundamental poseerán los atributos esenciales que se desplegarán a lo largo del tiempo. Bajo estos parámetros Kraepelin diferenció y caracterizó al interior de las psicosis dos grandes grupos que junto a las paranoias quedaron circunscritos bajo el concepto de endógeno. La Psicosis Maníaco Depresiva y la Demencia Precoz fueron enfermedades donde mejor se apre-

cia el carácter unitario de las entidades kraepelinianas y que a pesar de sus múltiples formas de presentación corresponden a evoluciones, pronósticos y terapéuticas específicas para cada una de ellas.

El término bipolar, utilizado hoy para estos cuadros impresiona ser resultado de los trabajos de Leonhard (1957)²⁵, quien basándose en las teorías de Wernicke (1899) y Kleist (1925) elaboró una completa clasificación de las psicosis endógenas entre las cuales se encontraban la psicosis cicloides, la esquizofrenia y las psicosis afectivas. Estas últimas podían adoptar dos formas, las monopolaes y las bipolaes (trastorno maníaco-depresivo), que junto a las psicosis cicloides mostraban un curso generalmente favorable. Como se observa, este autor distinguió además de los actuales cuadros bipolaes y la esquizofrenia, otras entidades separables de aquellas, las psicosis cicloides, que no se encuentran en la actualidad en el DSM IV e ICD 10 o bien en el uso común de la psiquiatría. De este modo, de la tradición proveniente de autores como Wernicke, Kleist y Leonhard sólo ha permanecido el término bipolar y unipolar de amplia difusión en nuestra época. Entre los cuadros monopolaes están los episodios monopolaes depresivos y los monopolaes maníacos distintos de los bipolaes.

Una mayor profundización y separación entre depresiones unipolaes y bipolaes se debe principalmente a los trabajos de Angst en Suiza (1966), Perris en Suecia (1966) y Winokur en USA (1967), quienes no se inclinaron por una concepción unitaria de los desórdenes del

ánimo^{3,4} (Tabla 1). Uno de los elementos más destacables de la oposición bipolar-monopolar fueron las prevalencias de sexo entre ambas, siendo más frecuente la vinculación entre mujer y depresión endógena y bipolaridad en los hombres. La depresión unipolar difiere en genética, curso y personalidad premórbida con respecto a los bipolaes.

Existe una mayor presencia de familiares con antecedentes de manías en bipolaes, mientras los monopolaes depresivos poseen mayores antecedentes de cuadros semejantes, criterio ya empleado por Leonhard. Angst no concuerda con la postura de Leonhard y Kleist quienes mantuvieron los cuadros monopolaes maníacos como entidades separadas de la bipolaridad, sino que éstos fueron incorporados al círculo de la bipolaridad^{1,3}.

Angst señala que maníacos monopolaes habitualmente cursan por cuadros depresivos difíciles de diagnosticar o que no han sido lo suficientemente seguidos y estudiados para verificar la aparición de alguna depresión. Davenport y Nurnberger también llegan a conclusiones semejantes en sus series de pacientes señalando que los monopolaes maníacos son en realidad bipolaes donde el episodio depresivo se oculta debido a una anamnesis poco rigurosa⁵. Para Perris las manías monopolaes presentan un patrón genético semejante a la bipolaridad, por lo que deben ser consideradas como parte de éstas.

Las depresiones por las que cursan los bipolaes serían distintas de las depresiones de los monopolaes depresivos y cuyas características se mencionan en la Tabla 2. Por lo

Tabla 1. Diferencias entre bipolaes y monopolaes

	Bipolaes	Monopolaes
Edad de inicio	más precoz	más tardía
Número de episodios	mayor	menor
Duración del ciclo	más corto	más largo
Género	hombres igual que mujeres	más en mujeres
Abuso de drogas	más frecuente	menos frecuente
Control de impulsos	menor	mayor
Búsqueda de estímulos	mayor	menor
Separaciones, divorcios	mayor	menor
Antecedentes genéticos	mayor	menor

Modificado de Goodwin, 1990

Tabla 2. Diferencias clínicas entre depresiones bipolares y monopulares

Ansiedad	mayor en monopulares
Quejas somáticas	mayor en monopulares
Retardo psicomotor	mayor en bipolares
Agitación psicomotora	mayor en monopulares
Variaciones sintomáticas en distintos episodios	mayor en bipolares
Labilidad emocional en episodios	mayor en bipolares
Horas de dormir	mayor en bipolares
Episodios post parto	mayor en bipolares
Pérdida de peso	mayor en monopulares

Modificado de Goodwin, 1990.

Tabla 3. Diferencias entre bipolares I y bipolares II

	Bipolares I	Bipolares II
Tendencias a la cronicidad del episodio depresivo	menor	mayor
Antecedentes de cuadros de alteraciones del ánimo (mujeres)	menor	mayor
Alcoholismo (mujeres)	menor	mayor
Personalidad antisocial (hombres)	mayor	menor
Síndrome premenstrual	menor	mayor
Antecedentes familiares	mayor con familiares bipolares I	mayor con familiares bipolares II

Modificado de Goodwin, 1990

tanto, existen elementos para justificar una separación al interior de los cuadros de trastornos del ánimo en dos grandes grupos, los bipolares y monopulares, distinción que fue recogida por el DSM III en 1980 y está presente en las actuales clasificaciones como el DSM IV y el ICD 10.

Una mayor profundización en las formas de presentación de estas entidades lo constituye la separación de los cuadros bipolares en I y II. Esta división fue propuesta por Dunner y colegas en 1976⁶. Se basó en el hecho que algunos pacientes hospitalizados con sintomatología de depresión mayor presentaban, ya sea episodios de francas manías que requerían de hospitalizaciones, o bien se acompañaban de síntomas psicóticos, los que fueron denominados bipolares I. Por el contrario, otros pacientes depresivos hospitalizados presentaban sólo episodios de hipomanía calificados como tales, ya sea por la familia o por el propio paciente, que interferían con el desarrollo normal y adap-

tación social, pero que no alcanzaban una magnitud tal que requirieran alguna hospitalización por este hecho. Esta división entre bipolares I y II fue recogida por el DSM III y mantenida en posteriores clasificaciones. Sus principales características se muestran en la Tabla 3.

Argumentos a favor de mantener la distinción entre bipolares I y II provienen recientemente de los trabajos de Judd y cols, quienes en un grupo de 135 sujetos con bipolaridad I y 71 con bipolaridad II seguidos por un plazo de 20 años se encontraron diferencias en ambos grupos para justificar su separación en dos entidades. Los bipolares II mostraron un curso más crónico de la enfermedad en términos de episodios de depresiones mayores y menores junto a comorbilidad ansiosa y fobias sociales simples. Además estos pacientes presentaban intervalos ínterepisódicos de menor duración, aunque las crisis en los bipolares I solían ser de mayor magnitud, más agudas y severas. Los bipolares I y II representan polos extremos

de manía en los primeros y de depresión en los segundos, de modo tal que desde el punto de vista metodológico las diferencias entre ambos grupos favorece mantenerlos como dos categorías separables⁷.

Otra forma de señalar esta distinción es la propuesta por Angst al referirse a estas formas clínicas mediante una terminología que intenta diferenciar las formas leves de las más intensas en las depresiones y manías. La fórmula Md y mD indican manías M y depresiones D que requieren hospitalizaciones, mientras m y d indican episodios diferentes a los normales, pero que no las requieren. De este modo, Dm es el equivalente a bipolar II. Angst también señala que las mujeres tienden a sufrir episodios depresivos, ya sea unipolares o bien Dm, mientras los hombres manías (grupos MD y Md). Las personalidades ciclotímicas pueden ser designadas como md y las depresiones unipolares D. De este modo, se describen diferentes formas de presentación tales como unipolares, bipolares, ciclotimias, hipomanías y depresiones menores. Todos estos grupos han sido incorporados en el capítulo de desórdenes del ánimo del DSM III R; pues previamente los trastornos ciclotímicos formaban parte de los trastornos de personalidad⁵.

Estas ciclotimias fueron descritas por Hecker en 1877 y fueron incorporadas por Kahlbaum junto a las distimias e hipertimias como desórdenes mentales parciales con un curso no degenerativo. Kretschmer las consideró formando parte del temperamento, mientras que otros como Schneider la utilizaron como sinónimo de enfermedad maniaco depresiva. Actualmente se consideran como formas leves de trastornos del ánimo.

Otro término de amplio uso y cuyos límites se ha intentado establecer tanto con los cuadros de alteraciones del ánimo como con las esquizofrenias lo constituyen los desórdenes esquizoafectivos.

Karl Kahlbaum fue probablemente el primero en describir trastornos independientes que poseían tanto síntomas de índole esquizofrénica como del ánimo, pero fue Kasanin en 1933 quien introdujo el término esquizoafectivo. Se estableció una discusión acerca de su lugar frente a la esquizofrenia y los trastornos del ánimo. En un comienzo y en las primeras clasificaciones se las consideró básicamente como esquizofrenias con síntomas anímicos, pero en

las actuales están más cercanas al polo de los trastornos del ánimo. Se ha propuesto también clasificarlos en formas unipolares y bipolares, siendo los trastornos esquizoafectivos bipolares los más cercanos a los cuadros bipolares con respecto a presentaciones unipolares¹.

Como se observa, existe históricamente una tendencia a diferenciar las formas de presentación de los cuadros anímicos en entidades diagnósticas delimitadas dando origen a una diversidad de formas de evolución con características disímiles y específicas entre sí, tendencia que se ha acentuado en los últimos años al describir nuevas formas clínicas, las que mantienen su independencia o bien podrían pertenecer a una sola entidad con una pluralidad de manifestaciones intercambiables entre sí.

Uno de los mayores expositores de la unidad de los trastornos del ánimo ha sido Kraepelin, al que se considera como uno de los fundadores de la psiquiatría tal como la entendemos en la actualidad. Dice Kraepelin:

“La locura maniaco-depresiva incluye algunas modificaciones del ánimo, algunas de ellas periódicas, algunas de ellas levemente mórbidas que deben ser consideradas como rudimentos de formas más severas y por otra parte sin una clara delimitación con la predisposición personal. En el curso de los años he llegado a estar convencido que todas las manifestaciones antes mencionadas sólo representan manifestaciones de un solo proceso mórbido” (1921)⁸.

Esta posición tendrá relevancia por la trascendente obra de este autor, ya que reúne en un solo concepto las múltiples formas clínicas de presentación de los cuadros de estado del ánimo, sin separar estados de excitación y de depresión junto a otras diversas formas de presentación. De este modo, la manía monopolar que en aquel tiempo era considerada por la escuela francesa como una entidad separada ya no fue considerada como una forma de presentación aislada, sino que fue descrita con las mismas características de las manías de la enfermedad maniaco-depresiva. Para Kraepelin estas formas clínicas quedaron aunadas en un solo concepto y sólo podían ser diferenciadas de la Demencia Praecox, que representó el otro polo de lo endógeno y separable de los cuadros de estados del ánimo. Estos debían también ser diferenciados de las etiologías orgánicas como la parálisis general y las psicopatías orgánicas.

Una clave para comprender el concepto kraepeliniano de estados del ánimo consiste en entender estas anomalías no sólo en consideración al estado anímico predominante, sino incluyendo variables cognitivas tales como ideofugalidad, enlentecimiento del pensamiento, etc, como también las perturbaciones de la motricidad en sus más diversas formas, tales como inhibición, excitación, hiperactividad, etc. De este modo, se establece como unidad diagnóstica un estado en el cual variados aspectos de la vida psíquica se afectan de diversa forma para dar origen a un determinado cuadro clínico de manía o depresión, donde todos estos elementos se comprometerán ya sea en forma armónica o disarmónica. Exaltación y depresión no son irreductibles entre sí, sino que muestran interacciones resultando en una clínica polimorfa y abundante en presentaciones, expandiendo este concepto a límites más amplios que la sola consideración del estado anímico del paciente por sí solo. Estos estados presentaban una similar evolución a lo largo del tiempo, aspecto fundamental en el diagnóstico longitudinal propuesto por Kraepelin, donde el tiempo mostrará las diferencias especialmente con la esquizofrenia, correspondiéndole a las formas clínicas agrupadas bajo el término de enfermedad maniaco-depresiva una evolución benigna y favorable que se contrapone con el curso devastador y deteriorante de la demencia praecox o actual esquizofrenia.

Esta fina separación en diversos aspectos de la vida psíquica que participan en las alteraciones del ánimo tales como pensamiento y motricidad le permitió formular un concepto central en estos desórdenes endógenos, como fue el reconocer las formas mixtas.

Estos estados representan formas de transición entre las manías y las depresiones donde se mezclan síntomas de depresión con excitación, dando origen a 6 formas clínicas según sean las diversas combinaciones entre ánimo, motricidad y pensamiento (Tabla 4). También Kraepelin distinguió formas permanentes de evolución de estos cuadros, siendo más frecuentes en mujeres y con un pronóstico menos favorable que la psicosis maniaco-depresiva clásica sin combinaciones de síntomas. Esta posición se alejaba de los postulados franceses tradicionales respecto a la permanente repetición de las fases, sólo maníacas o depresivas, la que fue mantenida por los opositores

a Kraepelin tales como Regis y Durand (1924), quienes no aceptaban a los estados mixtos como conformando entidades separables al interior de la locura maniaco-depresiva, ya que ambos estados no podían coexistir en un mismo paciente. Sin embargo, con respeto a la escuela francesa de Falret y Baillarger, Kraepelin mantendrá sus conceptos de quienes identificaron ambos momentos de la enfermedad como formando parte de una sola entidad, la locura circular y la locura a doble forma.

Dice Kraepelin refiriéndose a los estados mixtos: "con respecto a los estados mixtos, pueden formar parte de cambios de un estado a otro, pero también en forma independiente. Si surge un estado mixto, es probable que ocurra nuevamente una crisis similar, incluso luego de décadas de separación entre los episodios" y agrega: "el curso de estos estados pueden ser vistos como una forma desfavorable de locura maniaco-depresiva. Habitualmente surgen en etapas tardías de la enfermedad en los cuales existe la tendencia a la prolongación de las crisis" y añade: "estos estados mixtos poseen una gran peculiaridad y multiplicidad cuando consideramos los opuestos manías y depresiones como equivalentes, los que mutuamente se pueden reemplazar entre sí y aparecen unos con otros con extraordinaria frecuencia"⁸. Con esto Kraepelin destacó la importancia de tales estados, especialmente cuando surgen por primera vez, en cuyo caso el diagnóstico diferencial es complejo, lo que no deja de poseer relevancia en la medida que según Kraepelin la locura maniaco-depresiva debuta en un gran porcentaje bajo esta forma mixta de presentación. Este estado puede ser confundido con otros diagnósticos, incluyendo a la demencia praecox y a pesar de su peor evolución con respecto a las formas maníacas o depresivas clásicas se aparta del curso deletéreo de la esquizofrenia.

Tabla 4. Formas mixtas de Kraepelin

- | | |
|----|----------------------------------|
| 1. | Manía depresiva o ansiosa |
| 2. | Depresión excitada |
| 3. | Manía con pobreza de pensamiento |
| 4. | Estupor maniaco |
| 5. | Depresión con fuga de ideas |
| 6. | Manía inhibida |

Kraepelin junto a Wilhelm Weygandt, quien colaboró en la elaboración de este concepto, señalan su convencimiento que estos estados pertenecen al círculo de la locura maniaco-depresiva al mencionar: “Es frecuente observar un curso independiente en sujetos que previamente han experimentado cuadros maniacos o depresivos, e incluso luego de un estado mixto pueden volver a presentarse estos estados nuevamente”. “No existen bordes o límites entre las formas periódicas de la enfermedad y aquellas con un curso irregular de la enfermedad”⁸.

La aparición de delirios o alucinaciones no invalida este diagnóstico, sino por el contrario Kraepelin los enumera con frecuencia formando parte de estos episodios recalcando la proximidad de los contenidos con el estado del ánimo.

El concepto de locura maniaco-depresiva también incorpora a los estados depresivos monopulares conformando una unidad entre las diversas formas clínicas de los trastornos del ánimo. A partir de una crisis no es posible saber el curso que tomará la enfermedad, si será la única, o bien vendrán nuevas fases, por lo que dice Kraepelin: “por estas razones, me han llevado a pensar en la unidad de la locura maniaco-depresiva, puesto que se incorporan las formas circulares, periódicas o no, sino también las simples formas de manía y melancolía”. Dice Kraepelin refiriéndose a las depresiones en edades tardías: “Estamos por lo tanto forzados a concluir que las melancolías periódicas no son una enfermedad independiente, sino una forma de locura maniaco-depresiva. Su peculiaridad consiste en que aparece con especial preferencia bajo una predisposición depresiva y en edades más avanzadas”.

“En todas las series de estados depresivos en los años de la involución se concluye que éstas pertenecen a la locura maniaco-depresiva tanto por sus formas clínicas como también por su asociación tanto previo como posterior con fenómenos maniacos”. En éstas aparece ansiedad con abundantes delirios y un curso crónico con un estado de debilitamiento mental”. “Esta ansiedad reemplaza la inhibición motora, por lo que la melancolía tardía no puede ser separada de la locura maniaco-depresiva”⁸.

Algunas formas de paranoia también serán incorporadas al círculo de la locura maniaco-depresiva. Dice: “la paranoia periódica que cursa con ataques aislados con un curso favorable

y que está acompañada en forma invariable por fluctuaciones del ánimo, frecuentemente por estados transitorios de excitación, confusión o estupor, se puede observar en el curso de casos de locura maniaco-depresiva”. También hay casos de demencia praecox que evolucionan en forma periódica, pero por sus características deben ser separadas de la locura maniaco-depresiva⁸.

De este modo, Kraepelin unificó los cuadros de estados del ánimo en una sola entidad basándose en criterios clínicos y especialmente evolutivos. Cabe señalar que este autor no contaba con tratamientos eficaces para las patologías psiquiátricas, por lo que tuvo la oportunidad de observar su curso temporal sin introducir sesgos farmacológicos o terapéuticos, además de observar a pacientes por largos períodos hospitalizados, dados de alta a la comunidad y eventualmente reingresados al mismo centro asistencial. Las diversas ediciones de sus textos, especialmente en el tratado de psiquiatría, recogieron sus observaciones con seguimientos prolongados de los pacientes. Kraepelin a lo largo de las distintas ediciones de sus escritos fue modificando los criterios nosológicos en base a sus observaciones, además de tomar en cuenta la opinión tanto de sus alumnos como también de sus críticos, alejándose de posiciones dogmáticas, frecuentes en su época. De este modo, planteará sus inquietudes frente a algunas patologías y no dudará en cambiar su esquema si los datos u otras observaciones lo convencieran de la posición contraria a la por él mantenida en aquel momento. Honestidad, observación y rigor científico son características que se mostrarán en su monumental obra, por lo que algunos lo han destacado como el “padre de la psiquiatría”, ya que luego de sus trabajos esta especialidad de la medicina ya no fue la misma. Recogerá las opiniones más destacadas de sus contemporáneos, las analizará y agregará otras propias para configurar las grandes entidades diagnósticas. Es así como el concepto de endógeno, ya presente en su época en la obra de Möbius se consolidará como un término que señala las características fundamentales de algunas enfermedades, tales como la demencia praecox, los trastornos del ánimo, las paranoias, lo que está vigente hasta el día de hoy.

Estas apreciaciones se pueden también apli-

car a los desórdenes del ánimo. Sus conclusiones siguen el camino de la continua revisión de sus postulados y nuevos datos sobre las características de estos cuadros clínicos. Su discurso refleja esta posición, pues admite haber efectuado modificaciones sobre algunos temas y en oportunidades llegar al pleno convencimiento que su apreciación actual es el resultado de profundas cavilaciones sobre el tema, lo que señala en sus textos con un mayor grado de certidumbre. Por otro lado, algunas afirmaciones son puestas en calidad de observaciones provisionales aún por ser verificadas señalando en ocasiones sus dudas acerca de sus postulados. Así debe entenderse la obra de este autor, pues a modo de ejemplo, al referirse a los límites entre los cuadros anímicos y la esquizofrenia admite que sus bordes son estrechos y algunos pacientes son difíciles de ubicar en un determinado cuadro, existiendo formas de difícil sistematización. Menciona que los cuadros esquizoafectivos impresionan ser más frecuentes de lo que pensaba y esta observación queda consignada como tal en sus textos. Igual cosa sucede al estudiar la evolución de algunas depresiones que parecen distintas a las formas circulares. Finalmente, admite que todas conforman una unidad, pues llega al convencimiento de esto, pero nunca su actitud es fanática al respecto. Es probable que algunos seguidores hayan distorsionado su pensar con dogmatismos ajenos a su posición de permanente búsqueda de la verdad.

De hecho, Kraepelin modificó su pensamiento en las diversas ediciones de su tratado. Esto se aprecia en la incorporación de las depresiones al concepto de las enfermedades circulares, lo que le provocaba dudas hasta finalmente señalar: "La descripción de las melancolías es idéntica a las de las depresiones circulares y no cabe duda que las mejores descripciones de las melancolías se derivan de la observación de los casos circulares"⁸.

También dice: "En los episodios maníacos y depresivos que ocurren inesperadamente es muy raro encontrar casos de manías que se distinguen de las locuras circulares de las manías periódicas. Si la manía periódica es idéntica a la circular no podemos negarnos a la posibilidad que también la melancolía periódica o al menos algunos de sus casos, pueden ser entendidos como una forma de insanidad cir-

cular en el cual todos los episodios toman una forma depresiva tal como las manías periódicas poseen un tinte maníaco"⁸.

En la actualidad se encuentran posiciones de varios autores que intentan aproximarse al enfoque unitario de los trastornos del ánimo con argumentos que se aproximan a la obra de Kraepelin. Este es el caso del denominado espectro bipolar. Este término se apoya en dos argumentos. El primero proviene del mismo Kraepelin, pues como se ha mencionado, este autor unificó en un solo concepto los polos opuestos de la enfermedad, las manías y las depresiones admitiendo cuadros intermedios como los mixtos donde se comparten síntomas de ambos estados. Los estados de excitación extrema o ánimo elevado, las manías, están en un extremo y en el otro los episodios de tristeza, desánimo, anhedonia e inhibición representado por las depresiones. Se incluyen también episodios menos extremos de excitación, como las hipomanías. Kraepelin además incluyó en su concepto de locura maníaco-depresiva y en estrecha relación con lo anterior, tendencias premórbidas de mayor adaptación social como "estados fundamentales" en los cuales se reconocen características de la personalidad con vulnerabilidad para la aparición de los episodios maníacos, depresivos u otros.

Otro factor que influye en el actual concepto de espectro bipolar lo constituye el hecho que observaciones y seguimientos de estos pacientes han dado lugar a diversas formas clínicas de presentación al interior de los trastornos del ánimo, como son depresiones leves simples y mixtas, hipomanías simples y mixtas, cuadros esquizoafectivos con componentes de mixtura, cuadros maniacaes inducidos por el uso de fármacos, por drogas, alcohol, etc. De este modo, la realidad clínica se ha tornado compleja, con múltiples y polimorfas descripciones de variados cuadros clínicos que se han agregado a las tradicionales distinciones de depresiones monopolares y bipolares ampliando este concepto, pues la dicotomía monopolaridad-bipolaridad no incluye estas diversas formas de presentación. De este modo, a la subdivisión de bipolares I y II se han agregado otras formas de bipolaridad, III, IV etc, tal como ha sido descrito por Akiskal⁹. Estas diversas formas clínicas de diferente presentación y evolución han ampliado la participación de diversos subtipos de bipolaridad que ha hecho

renacer los conceptos kraepelinianos de cercanía entre estas diversas entidades reunidas en una sola unidad conformada por múltiples formas de presentación.

En la actualidad la definición de espectro bipolar incluye a bipolares I (Manías intensas), bipolares II (depresiones mayores con hipomanías), ciclotimias (hipomanías recurrentes con depresiones menores), hipomanías crónicas leves (hipertímicos), depresiones de inicio temprano, depresiones en temperamentos ciclotímicos, hipomanías y manías inducidas por fármacos, depresiones que responden a estabilizadores del ánimo, cuadros mixtos. Algunos de estos cuadros no están incluidos como tales en los manuales diagnósticos como el DSM IV, aunque podrían incorporarse como desórdenes bipolares no especificados.

La presencia de estos cuadros incluidos bajo el espectro bipolar ha elevado la cifra estimada para estos desórdenes desde el 1% tradicional hasta cifras del 5% de la población o incluso mayores. Al revisar el concepto de bipolaridad II, se ha encontrado que pacientes catalogados como portadores de depresiones mayores habían cursado por cuadros hipomaníacos leves que no se encontraban en una anamnesis superficial y que a partir de un cuidadoso análisis surgían ya sea desde el paciente como también especialmente por los familiares que observaban cambios anímicos de los cuales el paciente no tomaba nota.

En consonancia con la unidad diagnóstica propuesta por Kraepelin, vinculaciones entre bipolares I y II se han encontrado en la evolución de sujetos diagnosticados como portadores de cuadros depresivos mayores. Akiskal¹⁰ señala que depresiones mayores pueden virar tanto hacia bipolares I como bipolares II.

Analizando los antecedentes clínicos recogidos en un plazo de 11 años, aquellos que viraron a bipolares II mostraban previamente un inicio precoz del cuadro depresivo mayor, psicopatología polimorfa, altas tasas de abuso de drogas, dificultades maritales, académicas y laborales junto a actitudes sociopáticas, elementos presentes previo a la aparición de una franca hipomanía. En general estos pacientes poseían un curso tempestuoso con intervalos más cortos asintomáticos. Mostraban labilidad emocional como rasgo de carácter previo al episodio depresivo que aumenta durante el episodio depresivo mismo con una estrecha vin-

culación entre estado y carácter, lo que caracteriza a aquellos con mayores probabilidades de pertenecer al ámbito bipolar.

La depresión atípica se constituye en un antecedente de bipolaridad vinculada a la forma II. Sujetos portadores de depresiones con atipicidad, es decir, hipersomnias, aumento de apetito y de peso, sensibilidad interpersonal, ansiedad, somatizaciones, fobias, astenia se constituyen en pacientes vulnerables para desarrollar posteriormente cuadros bipolares ligados a las formas bipolares II¹¹.

Otro aspecto que ha aumentado la frecuencia de bipolares II se vincula a la duración de la hipomanía.

Algunos autores no están de acuerdo con la duración de cuatro días para un estado hipomaníaco propuesto por el DSM IV, sino que episodios de dos días e incluso de un día son frecuentes de encontrar en pacientes portadores de cuadros depresivos mayores.

Angst considera el tiempo mínimo de dos días para hipomanía en vez de los cuatro propuestos por el DSM IV, e incluso un solo día o episodios aún más cortos como los observados en los adolescentes donde surgen ciclos muy rápidos y cortos. La hipomanía es definida por Angst como un síndrome de duración sin un mínimo de tiempo en el cual se encuentra hiperactividad, irritabilidad, euforia acompañada de tres de los siete criterios del DSM IV con consecuencias sociales y subjetivas. Además se sospecha hipomanía en una depresión con síntomas hipomaníacos³.

De este modo, el concepto de hipomanía se ha extendido para incorporar casos en que lo más destacado no es sólo el ánimo exaltado y la euforia, sino la irritabilidad y la hiperactividad como síntomas predominantes, integrándose por lo tanto a este concepto una mayor cantidad de sujetos. La definición propuesta por el DSM IV coloca el acento en los cambios del ánimo, y a la duración mínima de cuatro días dándole una menor importancia a la hiperactividad. Akiskal ha propuesto a la hiperactividad como un síntoma obligatorio de hipomanía¹².

Otros síntomas propios de la hipomanía además de la euforia en los casos clásicos junto a la irritabilidad e hiperactividad es el tomar riesgos innecesarios como características del grupo soft vinculados al temperamento ciclotímico. En oportunidades estos estados no son

diagnosticados como una forma suave del espectro bipolar¹³.

Luego de los episodios de hipomanía el paciente presenta hipersomnia, depresión inhibida cuando cede en forma brusca. Episodios de hipomanía en oportunidades son difíciles de recordar por el paciente, por lo que el relato de los familiares es importante para ser comprobados. Los síntomas nombrados también forman parte de depresiones atípicas, donde la hipersomnia e hiperfagia y la sensibilidad al rechazo han sido vinculados a francos cuadros hipomaniacos o maniacos, por lo que este grupo se constituye en un factor de riesgo de bipolaridad.

El aplicar criterios más amplios para hipomanía no aumenta la frecuencia del total de cuadros de alteraciones del ánimo, sino que se reducen las depresiones mayores. Estudios como el llevado a cabo en Zurich en 2002 encontró un 5,3% de bipolares II y 17,1% de depresión mayor. Otros estudios más acuciosos llegan a cifras del 11% de BP II y un 11,4% de casos puros de depresión mayor, sugiriendo que la mitad de las depresiones mayores pueden corresponder a casos de bipolaridad³.

Ghaemi ha mencionado un 40% bipolares no diagnosticados¹⁴. Otro estudio con 537 pacientes identificó 39,8% de bipolares II en depresiones mayores³. Benazzi¹⁵ encontró 45% de BP II vs 55% de DM al considerar la hiperactividad como formando parte de la hipomanía. Simpson¹⁶ concluyó que BP II era la forma más afectada en familias de bipolares I y II.

De este modo, al ampliar el concepto de hipomanía la frecuencia de bipolares II aumenta a expensas de la depresión mayor. Las consecuencias de encontrar casos de bipolaridad no tan evidentes como los bipolares I, de menores dificultades diagnósticas por la relevancia que adquiere el episodio de franca manía en contraposición a las dificultades de diagnosticar hipomanías amplía el margen de la bipolaridad. De este modo, estos hechos refuerzan las observaciones de Kraepelin, quien no pudo separar con exactitud bipolaridad con depresiones monopares ligando estos conceptos en una sola gran entidad, la locura maniaco-depresiva.

Cabe también destacar que el concepto de depresión mayor del DSM IV es amplio y más extenso que el de depresión melancólica que ha sido el más utilizado por la psiquiatría tradicional. Al ampliarse el diagnóstico de depre-

sión mayor pueden quedar incluidos sujetos con fluctuaciones del ánimo cercanos a la bipolaridad, con una mayor probabilidad de contener bipolares, los que se evidencian por medio de un estudio más detenido de su evolución.

Los sostenedores del concepto de espectro bipolar señalan que la realidad clínica está conformada por una cada vez mayor frecuencia de los cuadros mencionados, incluyendo las formas de presentación "soft" además de las duras o "hard". Las manifestaciones depresivas son las más frecuentes dentro de este amplio abanico de formas de presentación, pero las bipolares han adquirido mayor importancia y presencia en este espectro. La tradicional separación entre formas bipolares y unipolares ya no da cuenta por sí misma como la única aproximación a la amplia variedad de formas clínicas, especialmente bipolares. El concepto monopolar-bipolar que se encuentra en el DSM IV y en el ICD 10 tiene la desventaja de no incorporar formas más atenuadas.

Estas formas soft incluyen además estados ansiosos, desórdenes de la personalidad del cluster B y cuadros subclínicos. De este modo, el concepto kraepeliniano de unidad entre todas las formas clínicas incorporando las alteraciones de la personalidad ha adquirido nuevamente relevancia en consonancia con estas opiniones.

Por otro lado, la cercanía entre las diversas formas depresivas ha llevado a algunos autores a aplicar criterios cuantitativos para diferenciarlas, mediante un espectro depresivo, desde depresiones mayores, distimias y formas subclínicas de depresión¹⁷. Han sido clasificadas como un continuo, particularmente al incorporar sólo una categoría, como por ejemplo la severidad del cuadro, lo que avalaría esta continuidad entre las formas depresivas¹⁸.

Esta discusión recoge los tradicionales conceptos de diagnósticos dimensionales *versus* discontinuidad o acercamientos categoriales entre distintas entidades. Estos planteamientos surgen cuando las categorías se superponen entre sí, traslapándose en sus límites, con dificultades para incluirlas en grandes esquemas como el propuesto de bipolares I y II junto a los monopares depresivos¹⁹.

Las evidencias de un trasfondo genético que apoye al espectro bipolar ha sido propuesta por Kelsoe, quien señala la participación de fami-

liares y carga genética en diversos fenotipos que se combinan entre sí para manifestarse en las amplias formas de presentación del espectro bipolar²⁰.

Como se ha mencionado, los cuadros mixtos pueden manifestarse por medio de variadas formas clínicas, lo que dificulta su diagnóstico. Síntomas que forman parte de estos cuadros incluyen disforia o irritabilidad, agitación severa, ansiedad refractaria, excitación sexual duradera, insomnio intratable, impulsos u obsesiones suicidas, comportamiento histriónico con expresiones de sufrimiento genuino.

Esta sintomatología señala las amplias formas de presentación de los cuadros bipolares, incluyendo manifestaciones que de otro modo estarían en otras entidades diagnósticas. Del mismo modo, para diagnosticar bipolaridad II, no sólo es de relevancia la aparición de hipomanía, sino que síntomas tales como labilidad emocional, activación física o mental durante períodos de depresión, ansiedad social, intensa imaginación se vinculan al curso bipolar.

Los temperamentos descritos por Kraepelin también se asocian con bipolaridad, tal como es el caso del temperamento maniaco, irritable, ciclotímico. Algunos sujetos mantienen su temperamento sin mayores complicaciones, pero éste se constituye en una mayor vulnerabilidad para la instalación de un cuadro bipolar. Los ciclotímicos pueden evolucionar como bipolares I o II.

Existe además una vinculación entre los trastornos de la personalidad descritos en el DSM IV y la bipolaridad, planteándose el diagnóstico diferencial especialmente con los del cluster B, narcisistas, histriónicos y la personalidad limítrofe. Estudios de seguimiento muestran una estrecha relación entre trastornos de personalidad borderline y alteraciones del ánimo. En algunos se encuentran cifras mayores al 50% en sujetos limítrofes que en algún momento de sus vidas experimentan cuadros del espectro bipolar, constituyéndose en un factor de riesgo para tales episodios⁹.

Otras condiciones que se asocian a bipolaridad incluyen el abuso de drogas que alcanza cifras de comorbilidad del 60-50% en los bipolares I y II respectivamente. El trastorno de déficit atencional con hiperactividad se vincula en una frecuencia aproximada al 25% con cuadros bipolares.

La hipomanía inducida por fármacos en el tratamiento de las depresiones está incorporada al espectro bipolar respaldado por la evidencia que estos pacientes poseen una predisposición genética bipolar más frecuente que los monopoles depresivos. Son frecuentes no sólo la aparición de hipomanías, sino que estos cambios ocurren más frecuentemente en sujetos con depresiones bipolares II por sobre los monopoles depresivos, aspecto a ser considerado en familias con antecedentes de bipolaridad y que se muestran clínicamente sólo bajo condiciones farmacológicas por el uso de antidepresivos²¹. Los pacientes que tienden a presentar hipomanías con el uso de antidepresivos manifiestan inestabilidad emocional y el cuadro hipomaniaco se observa preferentemente en edades tardías. Akiskal ha denominado a este tipo bipolares III²².

Se han incluido bajo el concepto de espectro bipolar desórdenes bipolares menores caracterizados por la recurrencia de depresiones menores y breves acompañadas de episodios hipomaniacos. Las ciclotimias son una forma de presentación de estos casos, pues corresponden a distimias más hipomanías. Se puede sospechar su presencia en sujetos que experimentan depresiones leves con algunos síntomas hipomaniacos. Estos sujetos representan en algunas muestras al 3,2% con un 6,2% de sospechas, lo que junto a casos de hipomanías puras se puede llegar a cifras de un 12% comparada con el 13% de depresiones subsindrómicas³.

Todos estos factores amplían el concepto de espectro bipolar, especialmente al utilizar instrumentos adecuados para identificar casos ocultos de hipomanías tal como sucede en los bipolares II, junto a cuadros de depresiones menores y mayores que una vez analizados con mayor profundidad y empleando criterios menos rígidos como los propuestos por los manuales diagnósticos como el DSM IV, se amplía el número de bipolares o bien se encuentran sujetos en el límite de la bipolaridad con las consecuencias que estos hechos conllevan tanto para el pronóstico como especialmente para el tratamiento de estos cuadros clínicos.

Con respecto a los estados de ciclación rápida, existen evidencias que apoyan las ideas de Kraepelin a favor de considerar a estos cuadros como formando parte de la enfermedad

maníaco depresiva representando más bien una complicación de la enfermedad más que una entidad propia estable a lo largo del tiempo. Esto apoya más bien las vinculaciones entre los diversos cuadros en contraposición a ser entendidas como entidades particulares, separables y delimitables entre sí²³.

El concepto unitario de Kraepelin incorpora formas atenuadas, disposiciones de la personalidad como formas de inestabilidad del ánimo y también depresiones. Tal vez se podría decir que es demasiado amplio, pero tuvo el mérito de incorporar las múltiples formas que pueden adoptar las alteraciones del ánimo más allá de la actual dicotomía monopolaridad-bipolaridad que no incluye a otras formas de presentación.

Kraepelin no fue partidario de una unidad cuantitativa entre los cuadros clínicos. A pesar que diferentes formas clínicas pueden presentarse combinándose entre sí y no poseer sólo una forma de evolución, en la práctica tales formas clínicas mantienen una evolución propia con una tendencia a repetirse a lo largo del tiempo. Sin embargo, a pesar que Kraepelin observa evoluciones específicas y tendencias propias de algunos cuadros no deja de sorprenderse cuando comprueba que algunas formas clínicas pueden cambiar por otras, aumentando su sospecha que se trata de una sola gran unidad en los trastornos del ánimo.

Cuando se habla de “volver a Kraepelin” no se debe pensar en entidades únicas e invariables, o bien por el contrario, caracterizadas por continuos desplazamientos entre formas clínicas. Kraepelin mantuvo un enfoque categorial también al interior de los trastornos del ánimo, pero enfatizó sus vinculaciones, lo que llevó a incorporar a las depresiones en el total, dado que no logró distinguir auténticas formas monopulares de bipolares.

Estudios posteriores señalan que se debe tener en consideración que bajo el espectro bipolar algunas formas serían independientes de otras, especialmente al considerar la dicotomía monopolaridad-bipolaridad. El ampliar la bipolaridad incorporando casos de depresión monopolar apoya las ideas kraepelinianas, pero aun se pueden encontrar depresiones monopulares que permanecerían al margen de la bipolaridad^{1,3}.

Por otro lado y en apoyo a una diferenciación en unidades diagnósticas se encuentran evidencias de regularidad en algunas formas de

presentación. La forma de inicio de la enfermedad bipolar I posee consecuencias sobre la evolución posterior. La más frecuente es la depresiva, seguida por las mixtas y finalmente la maníaca. En general, la polaridad del inicio indica la probable evolución. Las formas depresivas y mixtas tienden a experimentar mayores intentos de suicidio y las formas mixtas junto a los cicladores rápidos una peor evolución²⁴.

Se debe considerar además que algunos estudios actuales se efectúan bajo criterios estadísticos, por lo que se encontrarán sujetos que pueden poseer evoluciones propias no consideradas bajo estrictos parámetros señalados en los test psicométricos, tal como sucede en algunas depresiones que luego evolucionan a bipolares I o II que tal vez bajo un estudio clínico fenomenológico riguroso no habrían sido considerados como tales. Kraepelin también efectuó estudios estadísticos, pero valorizó por sobre todo la clínica y las observaciones individuales. De este modo, cuando se lee a Kraepelin se encuentran observaciones clínicas de una diversidad de cuadros agrupados en una gran unidad de trastornos afectivos y también se logran reconocer formas soft ligadas a la personalidad o episodios menores depresivos o maníacos al interior de la bipolaridad.

Las investigaciones posteriores a Kraepelin profundizan algunos aspectos diferenciales al interior de las enfermedades del ánimo enriqueciendo su concepto y otorgando un mayor grado de complejidad al tema. Una forma de resolver estas inquietudes tal vez será contar a futuro con procedimientos que permitan conocer a través de marcadores biológicos la verdadera vinculación entre las distintas formas de presentación a que hace referencia tanto Kraepelin como las afirmaciones contenidas por los sostenedores del espectro bipolar y aquellos que manifiestan una mayor separación entre diferentes categorías.

Referencias

- 1.- Angst J. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19
- 2.- Gasto C. Historia. En: Vieta E, Gasto C. editores. *Trastornos Bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag 1997; 9-20
- 3.- Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disord* 2002; 4: 11-14
- 4.- Winokur G. Is There a common genetic factor in

- bipolar and unipolar affective disorder?. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 460-468
- 5.- Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990
 - 6.- Dunner D L, Gershon E S, Goodwin F K. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 31-42
 - 7.- Judd L, Akiskal H S, Schettler P, Coryell W, Maser J, Rice J, *et al*. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders?. *J Affect Disord* 2003; 73: 19-32
 - 8.- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Thoemmes Press, 2002
 - 9.- Akiskal H S. Subaffective Disorders: Dysthymic, Cyclothymic and bipolar II Disorders in the Borderline Realm. *Psychiatric Clinics of North America* 1981; 4: 25-46
 - 10.- Akiskal H S, Maser J D. Switching from unipolar to bipolar II. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123
 - 11.- Perugi G, Akiskal H S, Lattanzi L, Ceconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, *et al*. The high prevalence of "Soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 63-71
 - 12.- Akiskal H S, Hantouche E G, Bourgeois M L. Toward a refined phenomenology of mania: combining clinician-assessment and self report in the French EPIMAN study. *J Affect Disord* 2001; 67: 89-96
 - 13.- Hantouche E G, Angst J, Akiskal H S. Factor structure of hypomania: interperetations with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73: 39-47
 - 14.- Ghaemi S N, Sachs G S, Chiou A M, Pandurangui A K, Goodwin F K. Is bipolar disorder still underdiagnosed?. Are antidepressant overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-144
 - 15.- Benazzi F. Bipolar II depression in late life. Prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord* 2001; 251: 32-34
 - 16.- Simpson S G, Folstein S E, Meyers D A. The most common bipolar phenotype? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 901-903
 - 17.- Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: Diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 1997; 45: 31-40
 - 18.- Angst J, Ries K. Multi-dimensional criteria for the diagnosis of depression. *J Affect Disord* 2001; 62: 7-15
 - 19.- Akiskal H S. Validating "hard" and "soft" phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity?. *J Affect Disord* 2003; 73: 1-3
 - 20.- Kelsoe J. Arguments for a genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73: 183-97
 - 21.- Angst J. Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18: 140-154
 - 22.- Akiskal H S, Hantouche E G, Allilaire J F, Sechter D, Bourgeois M L, Azorin J M, *et al*. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65-74.
 - 23.- Kilzieh N, Akiskal H S. Rapid-cycling bipolar disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 1999; 22: 585-607
 - 24.- Perugi G, Micheli C, Akiskal H S, Madaro D, Socci C, Quilici C, *et al*. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar II patients. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 13-18
 - 25.- Leonhard K. *The Classification of Endogenous Psychoses*. New York: John Wiley & Sons, 1979

Evaluación de estructura de personalidad en pacientes bipolares eutímicos

Luis Alvarado P.^(1,2), Ruth Weinstein A.⁽¹⁾, Carolina Barraza L.⁽¹⁾,
Zorka Cervellino R.⁽¹⁾ y Carolina Montalva W.⁽¹⁾

Assesment of personality structure in bipolar disorders: Object relations test in euthymic bipolar subjects

*This paper presents an assessment of personality structure of bipolar II patients, evaluated by means of Philipson's Object Relation Test in a symptom-free interval. We hypothesized that they could show a pattern of permanent distortions in personality structure, which could be independent from mood switches. A sample of 35 type II bipolar patients was assessed. Special focus of interest were personality traits, defense mechanisms, patterns of attachment, basic anxieties and formal aspects of "scripts" in ORT. **Results:** Patients exhibited a pattern of low defensive functioning; schizoid, narcissistic and dependent personality traits; separation, paranoid and depressive anxieties; avoidant and clinging attachment and also a self-centered pattern of interaction. **Discussion:** Studied patients present a serious pattern of distortions in several domains of personality structure, which could be or not specific for bipolar patients. This seems to be a persistent pattern of distortion, enduring and mood switches independent. Our data seems to support the previous hypothesis, namely that bipolar patients exhibited severe personality disorders that could be even prior to the clinical onset of mood disorder.*

Key words: Bipolar disorder, personality, object relations, assessment.

Resumen

Introducción: Presentamos una evaluación de la estructura de personalidad en pacientes bipolares, que se encuentran en intervalo libre de síntomas anímicos. Nuestra hipótesis de trabajo es que estos pacientes presentan trastornos en distintas áreas del desarrollo de la personalidad, organizados como modificaciones estables del funcionamiento de la personalidad. **Muestra:** 35 pacientes bipolares II, evaluados en estado eutímico con el test de Relaciones Objetales de Philipson. Se evalúan las siguientes áreas: mecanismos defensivos, rasgos de personalidad, tipo de vínculos, ansiedades y modos de elaboración del material del test. **Resultados:** Los pacientes presentan un funcionamiento defensivo centrado en defensas primitivas, rasgos de personalidad predominantes son esquizoides, oral dependientes y narcisistas; las ansiedades más frecuentes son las ansiedades depresivas, de separación y paranoides. En cuanto a los vínculos que construye el paciente, estos son superficiales y evitativos, simbióticos y en los que la interacción está centrada en la demanda y la satisfacción. Se observan también vínculos de carácter vertical y autoritario. **Conclusión:** Los pacientes estudiados presentan serios trastornos en la integración de su personalidad, los que podrían configurarse un perfil relativamente específico para estos pacientes. Dado el carácter del presente estudio, no es posible establecer los factores causales de éstos déficit en el desarrollo de la personalidad.

Palabras claves: Trastorno Bipolar, personalidad, Relaciones Objetales, evaluación.

⁽¹⁾ Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile.

⁽²⁾ Departamento de Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Declaración de Intereses: este trabajo no tiene conflicto de intereses.

Introducción

La investigación en trastornos del ánimo sugiere preguntas psicopatológicas centrales, que necesitamos abordar para avanzar en su comprensión. Por ejemplo, la cuestión continuidad vs discontinuidad entre estados psicológicos normales (como transitorios sentimientos de tristeza y pesadumbre) y los síntomas anímicos propiamente tales¹, los modos posibles de concebir lo depresivo, a lo largo de un continuo o en categorías discretas; las relaciones entre personalidad y trastorno, pregunta transversal a toda la indagación psicopatológica.

Este trabajo aborda empíricamente el último tema. Sumariamente, estas relaciones han sido concebidas del siguiente modo²⁻⁴:

- Personalidad como factor patogenético y como factor de vulnerabilidad (modelo de la vulnerabilidad).
- Personalidad como factor patoplástico del curso y evolución.
- Personalidad como forma atenuada del trastorno depresivo (modelo de la expresión incompleta).
- Personalidad como constructo independiente del trastorno.
- Personalidad como complicación resultante del curso del cuadro.

Específicamente, esta investigación se ocupa de la primera cuestión: la personalidad (o trastorno de la personalidad) como posible factor de riesgo en el desarrollo del trastorno bipolar.

El tema ha sido planteado ya desde Kraepelin, quien plantea en la cuarta edición de su "Introducción a la Clínica Psiquiátrica"⁵ que la verdadera y profunda causa del cuadro debiera buscarse en un estado mórbido permanente, que *también subsistiría fuera de las crisis* (destacado nuestro). Este estado podría ser concebido como peculiaridades configuraciones de personalidad y permanecer en ese nivel o –bajo ciertas condiciones- constituir el punto de partida para el proceso mórbido.

El estudio Zürich⁶, pionero en cuanto estudio prospectivo, arribó a conclusiones diferentes (aunque utilizando pruebas no proyectivas) y no encontró diferencias extremas en la personalidad previa de los futuros bipolares y depresivos, comparados con normales.

Como vemos, el tema permanece abierto y nuestro estudio lo aborda mediante el uso de

pruebas proyectivas, que -aunque de difícil corrección y estandarización- permiten una mirada más incisiva en la estructura de personalidad.

Metodología

Descripción del estudio

Este estudio es una investigación exploratoria descriptiva, de corte transversal. Evalúa la estructura de relaciones objetales en pacientes bipolares eutímicos, con el propósito de establecer hipótesis que vinculen la organización de la personalidad con el trastorno del ánimo.

El análisis de los resultados incluye una comparación con los datos normativos provenientes de un estudio similar realizado en Buenos Aires⁷, dado que en nuestro país no disponemos de estudios similares que permitan comparar nuestros datos.

Sujetos

Se trata de una muestra intencionada, de 35 pacientes con el diagnóstico de trastorno bipolar II, provenientes del Programa de trastornos del ánimo ("Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak"). Los pacientes fueron inicialmente contactados por un miembro del equipo y evaluados en entrevistas individuales, para determinar su admisión en el estudio. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de trastorno bipolar II de acuerdo a los criterios del *DSM IV*. Esto implica que quedan excluidos los pacientes con diagnóstico provisorio o aquellos que con posterioridad a la evaluación recibieran un nuevo diagnóstico.
2. Edad entre 18 y 55 años.
3. Encontrarse en período interfásico en el momento de evaluación (Evaluación clínica e Inventario de Depresión de Beck, Escala de Manía de Bech).
4. Ausencia de deterioro psico-orgánico (*Test* de Retención Visual de Benton).

De 250 pacientes del programa, se seleccionó una muestra inicial de 100 (de acuerdo a criterio 2). Esta primera muestra fue evaluada clínica y psicométricamente para probar los criterios 3 y 4 (síntomatología manifiesta y deterioro psico-orgánico). Así seleccionada, la muestra final constó de 35 pacientes, 19

hombres y 16 mujeres, de edad media de 43 años y con 8,5 años promedio de escolaridad. La duración promedio de la enfermedad al momento de evaluación era de 12,5 años

Cumplidos los criterios de inclusión, la muestra fue evaluada mediante el *test* de Relaciones Objetales de Philipson (TRO), que describimos a continuación.

Descripción del Instrumento

El TRO fue desarrollado en la Clínica Tavistock de Londres por Herbert Phillipson⁹. Deriva en parte del *test* de Apercepción Temática de Murray (TAT), aunque en su construcción y método de análisis e interpretación, se han integrado elementos del *test* de Rorschach, en el sentido de incluir un análisis más formal de los datos obtenidos.

La estructura del *test*, selección de láminas y método de aplicación se fundamentan en la teoría de las relaciones objetales, derivada entre otros de los aportes de Klein, Fairbairn, Jacobson⁸⁻¹⁰. Uno de los objetivos del TRO es explorar la capacidad del paciente de establecer y mantener relaciones y experiencias satisfactorias con los demás, a partir del análisis de cómo están estructuradas estas relaciones en su mundo interno. En este sentido, es un buen predictor de la capacidad del paciente para una psicoterapia.

El *test* de Philipson consta de tres series (A, B y C), de cuatro láminas cada una, más una lámina en blanco. Cada una de ellas difiere en los grados de complejidad con que es presentado el ambiente físico y emocional. Así, mientras la serie A presenta un ambiente humano muy poco estructurado y espacios carentes de detalles, la serie B presenta situaciones y ambientes definidos, con bajas posibilidades de moldearlos de acuerdo a las necesidades defensivas. La serie C finalmente, presenta un medio humano rico y más realista que en las otras series, aunque menos definido que la serie B. También presenta abundante uso del color, lo que facilita la movilización de las emociones en el paciente. El color se presenta a veces de modo muy definido y en otras láminas difuminado, reduciendo así su impacto emocional. Esta serie permite un muy buen análisis de los tipos de control cognitivo del

paciente, desde el control omnipotente al control adaptativo.

Esta investigación definió operacionalmente 91 parámetros*, que evalúan distintos aspectos de las relaciones objetales. Estos fueron establecidos por criterio de jueces expertos. Un ejemplo de ello es el siguiente:

Ansiedad de separación: Esta variable se mide a través de verbalizaciones en las que el sujeto proyecta sentimientos de abandono y carencia afectiva dentro de un contexto vincular, percibiendo por lo menos a una figura de la lámina separada del resto de los personajes y en actitud de desvalimiento, el que también puede expresarse como indiferencia frente a la propia necesidad afectiva.

En este trabajo presentamos datos de las siguientes variables: 1) Rasgos de personalidad; 2) Mecanismos de defensa; 3) Ansiedades básicas; 4) Tipos de vínculo; 5) Producción de la historia. Un ejemplo más general: el concepto de ansiedad se refiere a una primaria relación emocional con un objeto, en la que predomina el temor al daño del Yo (ansiedades paranoides, de muerte y daño) o bien el temor al daño del objeto por la propia agresión (ansiedades depresiva, de separación).

Metodología de análisis

Se utilizaron dos criterios de corte para evaluar la relevancia y significación de los resultados obtenidos:

1. **Criterio de significación estadística:** Mide el grado de presencia o ausencia del fenómeno encontrado, en porcentajes en cada lámina. Los siguientes fueron los criterios:

• Altamente significativo	71 - 100%
• Significativo	51 - 70%
• Levemente significativo	31 - 50%
• No significativo	0 - 30%

2. **Criterio de relevancia:** Está dado por el porcentaje en que apareció la categoría en relación al número de láminas en que se observó. Por ejemplo, ansiedad persecutoria se observó 85% en una lámina, 70% en dos y 46% en tres láminas (que es más relevante que observarlo sólo en una lámina). La naturaleza

* La lista detallada de los parámetros definidos puede solicitarse a uno de los autores principales (LA, RW).

misma de la prueba requiere un análisis global de los resultados y no sólo lámina a lámina.

Los parámetros establecidos fueron:

1. *Altamente relevante*: Criterio estadístico altamente significativo en tres o más láminas.
2. *Relevante*: Criterio estadístico altamente significativo en una o dos láminas.
3. *Relativamente relevante*: Criterio estadístico levemente significativo en dos o más láminas.
4. *Poco relevante*: Criterio estadístico levemente significativo en una lámina.
5. *No relevante*: Criterio estadístico no significativo en una o más láminas.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen las ansiedades prevalentes en la muestra. Para cada ítem se muestran 2 porcentajes: el primero, más global, muestra la frecuencia del indicador en el total de las láminas (100% indicaría que el indicador está presente en todas las láminas). El segundo porcentaje indica su prevalencia en láminas específicas.

Como se aprecia en la Tabla 1, las ansiedades predominantes en la muestra son las ansiedades depresivas (100%), de separación (88%), persecutorias (85%) y de enfermedad, muerte y daño (79%). Consideradas con criterios de relevancia, todas *se presentan de manera relevante* en la muestra, presentándose la *ansiedad depresiva de manera altamente relevante*. *Las ansiedades persecutorias casi cumplen los criterios para ser consideradas también altamente relevantes*.

Para complementar esta información, en la Tabla 2 presentamos el tipo de mecanismos de defensa predominantes.

En la Tabla 2, se presentan los mecanismos defensivos predominantes expresados en porcentaje del total de pacientes. Por ejemplo, 85% de defensas maníacas implica que el 85% de los pacientes las presenta en las láminas que las evalúan y así sucesivamente.

Como muestra la Tabla 2, los mecanismos predominantes y relevantes, considerados por ambos criterios, son los mecanismos defensivos más inmaduros y que implican una mayor distorsión de la realidad y menor adaptación a las relaciones interpersonales. *Todos ellos alcanzan criterios relevantes de significación*. En particular, *las defensas maníacas y la escisión, casi cumplen los criterios de alta relevancia*.

Los mecanismos de nivel alto, más centrados en torno a la represión, alcanzan una representación bastante menor: *formación reactiva y represión no alcanzan relevancia, desplazamiento y racionalización alcanzan relevancia relativa*.

Complementando esta información, la Tabla 3 presenta información respecto de los rasgos de personalidad de la muestra:

Como se desprende de estos datos, los rasgos de personalidad asociados a un nivel de funcionamiento más maduro (histérico y obsesivo) no alcanzan relevancia en esta muestra. Los rasgos narcisistas, esquizoides y oral dependientes (representativos de niveles más inmaduros de funcionamiento) son relativamente relevantes, siendo los rasgos oral-dependientes los que alcanzan mayor importancia.

Si ahora analizamos cómo enfatiza el paciente las interacciones entre los personajes

Tabla 1. Prevalencia de ansiedades en el total de las láminas y por láminas específicas

Ansiedades	Criterio de significación estadístico	Criterio de relevancia
Separación	88%	Relevante
Depresiva	100%	Altamente relevante
Persecutoria	85%	Relevante (+)
Enfermedad, muerte y daño	79%	Relevante
Dificultad en la elaboración de duelos	91%	Relevante
Transformación tríada en díada	88%	Altamente relevante

Tabla 2. Mecanismos defensivos presentes en la muestra (expresados en porcentaje del total)

Mecanismos de defensa	Criterio de significación estadístico (%)	Criterio de relevancia
Maníacas	85%	Relevante*
Escisión	88%	Relevante*
Proyección	79%	Relevante
Negación	88%	Relevante
Idealización primitiva	97%	Relevante
Identificación proyectiva	73%	Relevante
Disociación afectiva	48%	Relevante
Devaluación	76%	Relevante
Racionalización	88%	Relativamente relevante
Represión	58%	No relevante
Desplazamiento	61%	Relativamente relevante
Formación reactiva	58%	No relevante

Tabla 3. Rasgos de personalidad más frecuentes de la muestra

Rasgos de personalidad	Criterio de significación estadístico (%)	Criterio de significación
Narcisistas	67%	Relativamente relevante
Esquizoides	85%	Relativamente relevante
Orales-dependientes	91%	Relevante
Históricos	15%	No relevante
Obsesivos	26%	No relevante
Paranoides	27%	Relativamente relevante

de la historia y extrae de ello un tipo de vínculo, nos encontraremos con los siguientes datos (Tabla 4).

Respecto del modo como el paciente trabaja con los materiales que ofrece el *test*, en sus aspectos más formales (no de contenido de las historias), los resultados se presentan en la Tabla 5.

Esta tabla presenta resultados que muestran una elaboración escasa del material de la prueba (pobreza de contenidos) y en el que el conflicto presentado en la lámina es evitado o negado (ausencia de conflictos). Esto se observa en todas las láminas de la muestra, aunque sus rangos varían de serie en serie. Más interesantes aún son los datos respecto de la referencia temporal de las historias. En la gran mayoría de las láminas se observa

ausencia de una referencia temporal hacia el pasado (historias que muestren un antecedente de la situación actual) o hacia el futuro (historias con desenlace más allá de la situación expuesta). Al contrario, la mayor parte de los relatos de nuestros pacientes está exclusivamente centrada en el presente y se muestran como “instantáneas”, antes que como historias significativas. Es interesante señalar que la respuesta de *shock* se presenta en un elevado porcentaje de las láminas, indicando un fuerte impacto emocional frente al material de la prueba (demora en la reacción, baja en la calidad de la respuesta etc).

Como se desprende de estos datos, la mayoría de nuestros pacientes describe vínculos poco profundos de pseudo contacto, más bien evitativos, con escasa diferenciación (sim-

Tabla 4. Tipos de vínculo

Tipo de vínculo	Criterio de significación estadístico (%)	Criterio de relevancia
Vertical	76%	Relevante
Simbiótico	94%	Altamente relevante
Pasivo dependientes	97%	Relevante
Vínculo poco profundo	97%	Altamente relevante

Tabla 5. Elaboraciones de la historia como producción

Producción de la historia	Criterio de significación estadístico (%) (rango)	Criterio de relevancia
Pobreza de contenidos	91% (39-58%)	Relevante*
Ausencia de conflictos	100% (52-73%)	Relevante
Ausencia de pasado	97% (55-85%)	Relevante*
Ausencia de futuro	100% (52-76%)	Relevante
Ausencia de presente	9%	No relevante
Shock	76%	Relevante
Ausencia de conflicto	58%	Relevante

bióticos), y en los que la interacción está centrada en la demanda y su satisfacción (pasivo dependiente). En relación a esto, se muestra un grado importante de verticalidad vincular, en la que uno de los personajes es visto como dominante y el otro sometido. Es interesante notar que estos resultados se distribuyen de modo uniforme en las tres series de la prueba (A, B, C).

Discusión

Las relaciones entre trastornos del ánimo y personalidad parecen enfrentarse siempre a las mismas preguntas: ¿existe una relación entre personalidad y trastornos del ánimo? Si existe ¿de qué cualidad es esta relación? ¿La personalidad predispone a trastornos específicos o genera acaso una base inespecífica de vulnerabilidad, sobre la que actuarían los factores individuales constitutivos? ¿Cómo actúan los factores de riesgo y cuáles son para la depresión y el trastorno bipolar?¹¹⁻¹³.

La resolución de estas cuestiones ha topado siempre con problemas relativos al diseño posible

de la investigación clínica. La inmensa mayoría de los trabajos—incluyendo el nuestro— realiza evaluaciones *post facto*, lo que hace literalmente imposible determinar la personalidad premórbida o antecedente al inicio del trastorno anímico. Con nuestro diseño, es posible evaluar la personalidad una vez que el cuadro clínico se ha desarrollado, sin poder determinar a qué corresponde lo observado (un epifenómeno del cuadro, la personalidad premórbida, ajustes en la personalidad para afrontar mejor el cuadro, etc).

Presentadas estas consideraciones, discutamos los resultados de nuestro estudio. Como hemos señalado, el propósito de esta investigación fue evaluar la estructura y calidad de las relaciones objetales en pacientes bipolares II eutímicos. Los datos obtenidos permiten sostener la hipótesis inicial, i.e. que en estos pacientes existe patología en la estructura de personalidad.

¿Cómo podríamos caracterizar este patrón de perturbación?

En el nivel interpersonal y de relaciones objetales, los sujetos tienden establecer un

vínculo superficial, pasivo-dependiente y simbiótico. En este patrón, tienden a centrarse en la satisfacción de las propias carencias y necesidades no resueltas, estableciendo relaciones de baja reciprocidad y compromiso emocional. También es interesante la desviación perceptual que se produce frente a las situaciones triádicas, las que son transformadas en vínculos diádicos (por omisión o percepción simbiótica). También en las láminas de un personaje (referidas en parte al contacto con el mundo interno), tienden a percibir situaciones diádicas, añadiendo un segundo personaje idealizado y con el que no se establece un vínculo profundo. Esto indicaría la ansiedad generada por el contacto con el propio mundo interno.

En el mismo ámbito, los pacientes tienden a crear historias centradas sólo en el presente, lo que denota un mundo objetual estancado temporalmente, experimentado pasivamente y en carencia de una propositividad futura. Los personajes de las historias aparecen vagamente limitados, incluso desvitalizados y deshumanizados, con muy baja expresión afectiva en el relato.

En cuanto a las ansiedades básicas del grupo, las ansiedades depresivas, de separación y persecutorias están presentes de modo muy destacado, señalando una fragilidad en el vínculo y una dificultad para elaborar adecuadamente los duelos. Es pertinente aquí recordar que muchos trabajos, desde Bowlby para la depresión, hasta muy recientemente Mortensen y cols¹² para el trastorno bipolar, han señalado la temprana pérdida parental, especialmente la materna, como uno de los mayores factores de riesgo. Sabemos ya que la pérdida parental es patogénica en diversos niveles, desde la pérdida misma hasta la menor disponibilidad física y emocional del padre sobreviviente (segunda pérdida). Esto sin contar las modificaciones psicosociales, que suelen traducirse en cambios de trabajo, barrio, colegios etc (pérdida de amigos, de redes sociales ya creadas etc).

Nuestros pacientes presentan claras dificultades en la elaboración de duelos, a lo que contribuye su funcionamiento defensivo, en el que predominan las defensas más inmaduras, las que indican un menor grado de integración del yo y una mayor distorsión de la realidad intersubjetiva (negación, proyección, idealiza-

ción primitiva, devaluación). Además, al reforzar una relación hipomaniaca con el objeto (negación, devaluación, control omnipotente), dificultan elaborar los sentimientos depresivos y de pérdida, tanto del objeto como de aspectos de sí mismo. Así, la pérdida es negada, el objeto devaluado (o idealizado un sustituto) y esto conduce finalmente a un empobrecimiento en la integración del yo.

En suma, se trata en nuestros pacientes de personas con déficit específico en el desarrollo de la personalidad, observables en este caso a través de las relaciones interpersonales (su calidad, profundidad y diferenciación), la integración del yo (sentimiento de sí mismo, capacidad de experimentar y elaborar las experiencias de pérdida, duelo, enfermedad), la calidad y carácter de su propio mundo interno, etc.

La pregunta por la especificidad de estos hallazgos en pacientes bipolares II no puede ser respondida en esta investigación, aunque nos inclinamos a pensar que no se trata de un patrón específico y diferencial de estos pacientes, pues lo observado se corresponde gruesamente con una estructura límite de personalidad (en el sentido de Kernberg) y ha sido observado en otros trastornos psicológicos, como los trastornos alimentarios y el trastorno de pánico. Descriptivamente, se trata de pacientes con trastornos de personalidad predominantemente del *cluster B* (narcisista, límite e histriónico), aunque con marcados rasgos dependientes (que podrían también configurar un trastorno pasivo dependiente).

Pensamos que –tal como en las series complementarias freudianas– se trataría de un patrón inespecífico de vulnerabilidad, que requeriría el concurso de factores de disposición biológica y desencadenantes psicosociales para expresarse clínicamente. A pesar de ello, nuestros resultados sugieren que la hipótesis de severos trastornos de personalidad en pacientes bipolares eutímicos, parece plausible y merece un estudio más exhaustivo, pues podría ser uno de los factores de vulnerabilidad para el cuadro.

Referencias

- 1.- Aro H. Risk and protective factors in depression: a developmental perspective. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994; 377: 59-64
- 2.- Sass H, Juenemann K. Affective disorders, perso-

- nality and personality disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 418: 34-40
- 3.- Von Zerssen D. Personality and affective disorders. En: Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H (Eds.) *Contemporary Psychiatry*, Vol 3. Heidelberg: Springer Verlag, 2001
 - 4.- Tellenbach H. *Melancholie. Geschichte. Pathogenese.* Klinik. Heidelberg: Springer Verlag, 1961
 - 5.- Kraepelein E. *Einführung in die Psychiatrische Klinik.* Leipzig: Barth Verlag 1921
 - 6.- Angst J, Dobler-Mikola A. The Zürich Study: a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. II: The continuum between normal and pathological depressive mood swings. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1984; 234: 21-29
 - 7.- *El Test de Relaciones Objetuales* de H. Phillipson. Frank de Verthelyi R (Ed.) Buenos Aires: Ediciones Nueva Visión, 1966
 - 8.- Klein M: Some theoretical conclusions regarding the emotional life of the infant. En: Klein M, Heimann P, Isaacs S, Riviere J. *Recent developments in Psycho-Analysis.* London: Hogarth Press, 1952.
 - 9.- Fairbairn RD: *Psychoanalytic Studies of the personality.* London: Tavistock Publications Limited, 1952.
 - 10.- Jacobson E. *The self and the object world.* New York: International Universities Press, 1964
 - 11.- Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factor for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (suppl 418): 15-19
 - 12.- Mortensen P, Pedersen C, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1209-1215
 - 13.- Kraemer H, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, Moderators, and Independent, overlapping and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 848-856

La Perspectiva Bio-Psico-Social desde la neurobiología de los trastornos del ánimo

Dagmar Holmgren G.⁽¹⁾, Víctor Lermenda S.⁽¹⁾ y Eduardo Correa D.⁽¹⁾

From neurobiology to the bio-psycho-social perspective in mood disorders

Psychosocial issues are reviewed in accordance to neurobiological basis of Major Affective Disorders physiopathology, in particular in Bipolar Disorder. Familiar heritability, gender and age are related to bipolar onset. The links between stressful experiences and vulnerability for Affective Disorders and the intracellular mechanisms in signal transduction pathways that lead to structural abnormalities related with Affective Disorders are discussed as also the implications in therapeutic approaches.

Key words: *Affective Disorders, stressful events, neuroplasticity, vulnerability.*

Resumen

Se revisan aspectos psicosociales vinculados a las bases neurobiológicas de la fisiopatología de los Trastornos del Ánimo, en especial el Trastorno Bipolar. Se analiza el rol de la transmisión familiar, el género y la edad en el Trastorno Bipolar. La vulnerabilidad a los Trastornos del Ánimo guarda relación tanto con la genética como con los estresores psicosociales, siendo las alteraciones en las vías de transmisión de señales en las cascadas intracelulares, las responsables de las anomalías estructurales del Sistema Nervioso Central en los Trastornos del Ánimo, discutiéndose sus implicancias en la terapéutica.

Palabras claves: *Trastornos del ánimo, eventos estresantes, neuroplasticidad, vulnerabilidad.*

Dimensión psicosocial, modelo médico tradicional y psiquiatría

En las últimas tres décadas, a partir del modelo bio-psico-social de Engel¹ se ha postulado la idea de que lo biológico y lo social son procesos integrados e interactivos tanto en la salud como en la enfermedad. Esta mirada amplia ha significado un fuerte impacto en la manera de comprender la etiología, prevención y tratamiento de la enfermedad en medicina.

Conceptualmente este modelo reconoce la

existencia de dimensiones psicológicas y sociales en el paradigma biomédico de la medicina, y al hacerlo incluye el rol del stress, del soporte social y de las emociones, las cuales influyen tanto en la progresión como en el control de enfermedades tales como las cardiovasculares y el cáncer. Respecto a estas enfermedades, pone en evidencia la importancia de factores tales como la percepción de síntomas, la búsqueda de ayuda médica y la adherencia a tratamientos, entre otros. Como consecuencia, al modelo médico tradicional se incorporan intervenciones conductuales, reduc-

⁽¹⁾ Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval Almirante Nef.

ción del estrés y manejo de las consecuencias adversas de los tratamientos, cobrando relevancia la temática vinculada con la recuperación, adaptación a las enfermedades crónicas y su rehabilitación, así como la dimensión funcional, social, familiar y laboral².

No obstante los aportes de la perspectiva multisistémica al enfoque bio-psico-social en la práctica médica, dicha forma de entender la salud no se ha visto expresada con la frecuencia esperada en las publicaciones médicas, lo que ha dificultado las definiciones operacionales de salud y enfermedad. El considerar las variables psico-sociales en el campo médico no ha logrado modificar sustancialmente la visión médica tradicional sobre la enfermedad.

En este sentido, podemos observar que existen escasas publicaciones dirigidas por médicos. Por el contrario, resulta más frecuente encontrar artículos de investigación escritos por enfermeras en los cuales se abarcan las dimensiones psicológicas y sociales. Lo anterior se explica, probablemente. Si se tiene en cuenta el rol más integral de esta disciplina en torno al cuidado del enfermo y la importancia que en la misma se le otorga al bienestar general de éste como persona³.

La psiquiatría ha evolucionado en sus paradigmas, transitando desde el psicoanálisis en la primera mitad del siglo XX, a las teorías psicosociales y de la comunicación imperantes

en las décadas de los años 60 y 70. En los últimos 30 años ha surgido el impactante desarrollo de la aproximación biológica a los trastornos mentales. Sin embargo, resulta una paradoja que cuando irrumpe el análisis bio-psico-social de Engels, la medicina en general comienza a tener una mirada más social mientras que la psiquiatría se torna más biológica.

La forma como se impone la aproximación biológica en la psiquiatría actual, la inserta como una disciplina más del modelo médico tradicional. Sin embargo, (posteriormente) en los últimos años, la psiquiatría vuelve a poner un renovado énfasis en las variables psicosociales como elementos de importancia en la fisiopatología, prevención y tratamiento de las enfermedades mentales.

En los trastornos del ánimo se observa un creciente interés respecto de las variables psicosociales tanto en la etiología como en el abordaje terapéutico, como es el caso de la enfermedad bipolar. En el curso de estos últimos 30 años, esta enfermedad se ha situado paradigmáticamente en el eje del interés genético, neurobiológico, psicofarmacológico, imagenológico y psicosocial. Las publicaciones que se refieren a psicoterapia y variables psicosociales en el trastorno bipolar han aumentado desde menos de 10 en el periodo 1975 a 1979 a unas 200 en el periodo 2000 a 2004 (Figura 1).

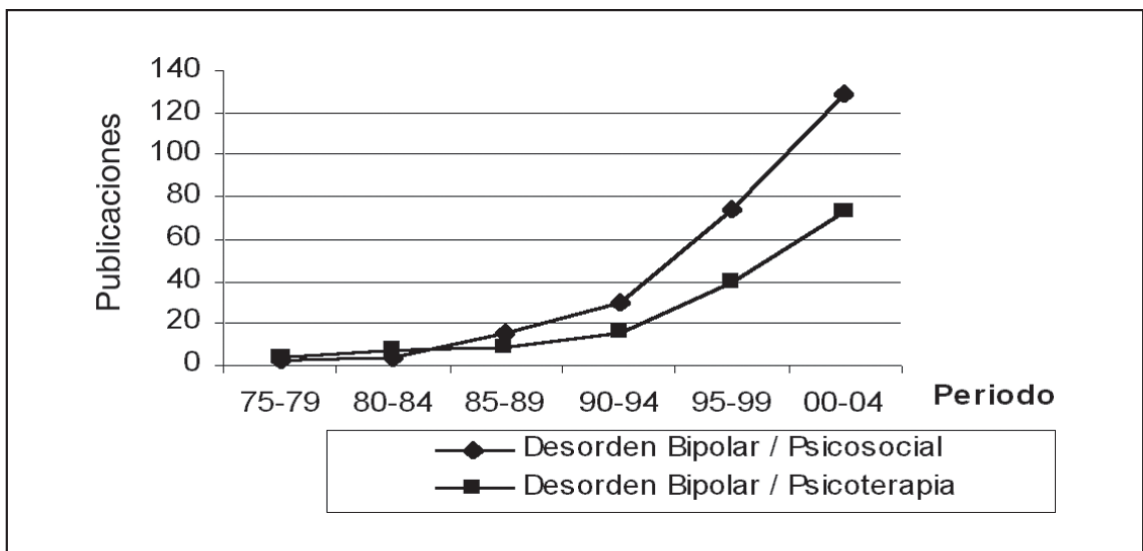


Figura 1. Criterios psicosociales y psicoterapia asociados a desorden bipolar. Número de publicaciones científicas en los últimos 30 años donde se asocian los criterios “Psicosocial” y “Psicoterapia” al diagnóstico de “Trastorno Bipolar” (Fuentes: Stanford University Press - High Wire Press / Medline Database).

La vulnerabilidad familiar

En los últimos años, los avances en el conocimiento de los circuitos neuronales, mecanismos neuroquímicos y de transducción de señales han establecido la contribución específica de los factores genéticos, así como las interacciones genético-ambientales involucrados en la fisiopatología de los trastornos del ánimo y que facilitarían la vulnerabilidad a la depresión y al trastorno bipolar.

La vulnerabilidad o la resiliencia en los trastornos del ánimo, de acuerdo a las líneas de investigación en curso, parece estar en relación a la interacción entre una vulnerabilidad genética, la exposición al estrés y la neuroplasticidad del sistema nervioso central.

Hoy en día no se discute la participación de la genética en la expresión de los trastornos del ánimo, siendo consecuencia probablemente del resultado de una herencia de tipo multigénica. La agregación familiar como expresión de la vulnerabilidad genética en los trastornos del ánimo es reconocidamente alta en distintas series y estudios. Ya en 1917 Ziehen propone que una historia familiar de trastorno del ánimo es el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de los trastornos bipolares al encontrar antecedentes positivos familiares en un 60% de los casos. El riesgo familiar global para trastornos del ánimo en parientes de personas con trastorno bipolar es del 51%⁴.

Como en los adultos, el riesgo familiar de trastorno bipolar infantil incluye diversas formas de presentación, tales como depresión recurrente, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia, algunas formas de psicosis esquizoafectivas y psicosis episódicas. Carlson encontró una historia de trastorno bipolar o ciclotimia hasta en un 95% de pacientes con trastornos psiquiátricos infantiles.

El riesgo que tienen los hijos de bipolares de presentar la enfermedad varía entre el 25 al 38%, doblando este porcentaje cuando la presentan ambos padres.

Estudiando las dimensiones sintomáticas de la depresión, se reporta en hermanos afectados de depresión, una significativa correlación familiar positiva para la presentación de síntomas anímicos, angustia y retardo psicomotor, que sugiere una base familiar y genética, en la etiología de la depresión mayor⁵.

Revisiones meta-analíticas sobre estudios familiares en trastorno depresivo mayor (TDM), demuestran que los hijos portadores de depresión mayor poseen un mayor riesgo para este trastorno afectivo postulándose que la vulnerabilidad sería el resultado de la sumatoria de efectos genéticos y ambientales específicos para cada individuo⁶.

Se ha estudiado la agregación familiar en los subtipos crónico y episódico del TDM y sus relaciones con otras patologías. Los familiares de pacientes con TDM crónico tienen tasas más altas de trastornos bipolares (TB) que aquellos con antecedentes de TDM episódico y los parientes sin historia de enfermedad anímica.

La tasa de trastornos de ansiedad es significativamente mayor cuando está presente el antecedente familiar de TDM crónico en comparación a probandos sin historia de trastorno del ánimo.

Las tasas de abuso o dependencia de alcohol, es más alta para los parientes de distímicos, depresivos mayores crónicos y episódicos si se compara con los sujetos sin antecedentes familiares de depresión. Lo anterior sugiere que puede haber una susceptibilidad compartida tanto para el riesgo familiar de alcoholismo como para ambas formas de depresión crónica y episódica⁷.

Estresores psicosociales

La tesis de que la vulnerabilidad a los trastornos del ánimo sería el resultado de la sumatoria de efectos genéticos y ambientales específicos para cada individuo se refuerza por la observación DE que sólo el 50% de los pacientes con TB tienen historia de la enfermedad en familiares de primer grado, por lo que debería necesariamente considerarse la importancia de lo ambiental sobre la expresión genética y que esta situación influya en la aparición y progresión de la enfermedad bipolar. Se postula por tanto un modelo convergente entre la genética y lo ambiental en los trastornos del ánimo. De este modo, la herencia como la experiencia provocarían modificaciones en las condiciones bioquímicas y expresiones conductuales⁸.

Desde la perspectiva ambiental, en la etiología del TDM se ha evaluado la participación

de la adversidad psicosocial, la que influye en el neuroticismo como también en la variable género. Así, sujetos con altos niveles de neuroticismo muestran mayor vulnerabilidad frente a los efectos adversos de los eventos estresantes⁹. Se ha evaluado el impacto del alto neuroticismo en padres de familias con TB, lo que afectaría el ambiente familiar aumentando el riesgo en la adaptación en los hijos, resultando en una mayor vulnerabilidad a los trastornos del ánimo que la población general.

En general, los padres con trastornos del ánimo muestran un pobre funcionamiento psicosocial, débil rol parental, mayor vulnerabilidad a eventos estresantes de vida y dificultades para el enfrentamiento de problemas. Estas deficiencias en el funcionamiento psicosocial que se observan en familias de pacientes bipolares establecería una vía de transmisión intergeneracional del riesgo no genético para la enfermedad¹⁰.

Observaciones recientes¹¹ muestran que el efecto del sexo femenino sobre la probabilidad de inicio de una depresión es particularmente mayor frente a la exposición a eventos estresantes de baja intensidad. La prevalencia de la depresión en la mujer duplica a la de los hombres durante la edad reproductiva sin embargo, respecto al riesgo de enfermar, hay una fuerte relación entre el género y la exposición a eventos estresantes considerando esta relación en un contexto longitudinal.

En sujetos no expuestos a eventos estresantes, las mujeres duplican la prevalencia de TDM. Sin embargo, este mayor riesgo desaparece al ser expuestos a eventos estresantes moderados o severos. En otras palabras, la diferencia de género existente estaría limitada a poblaciones no expuestas a eventos vitales o cuando ellos son leves. En pacientes bipolares se observa altas tasas de desempleo, educación inconclusa, soltería y malas condiciones de habitabilidad. La presencia de estos estresores psicosociales pueden precipitar nuevas fases de la enfermedad¹². Los pacientes bipolares muestran disfunción psicosocial, la que estaría en relación con la duración de la enfermedad y las hospitalizaciones frecuentes. Mientras las recaídas y la remisión incompleta se relacionan con un bajo apoyo social, la completa y sin recaídas en el primer año se asocia con un buen apoyo social¹³.

Las mayores dificultades en el ajuste social se dan en áreas de trabajo y descanso. Es frecuente observar baja autoestima aún después de la remisión de una fase¹⁴. Particularmente en mujeres bipolares, las fases depresivas son más frecuentes que en hombres y una proporción significativa de estos episodios son precedidos por eventos vitales negativos.

Problemas somáticos de salud y conflictos en la familia se reportan con mayor frecuencia como factores que preceden nuevas fases depresivas¹⁵.

El suicidio de un familiar se asocia significativamente con riesgo alto de manías y episodios mixtos que determinan hospitalizaciones, desempleo, divorcios. Matrimonios recientes muestran un riesgo moderado.

Cuando eventos estresantes preceden a las fases maníacas esta susceptibilidad a estresores vitales no parece cambiar a lo largo de la vida¹⁶.

Neuroplasticidad del SNC

Considerando la evidencia que sustenta la genética involucrada en la susceptibilidad a los trastornos del ánimo, y con el fin de precisar los mecanismos genéticos implicados, la investigación se ha dirigido a identificar genes relacionados con las vías a las que se les reconoce una probable importancia fisiopatológica. Actualmente los genes que centran mayor atención se relacionan con mediadores de procesos intracelulares implicados en la neurogénesis, muerte celular, neuroplasticidad, producción de factores neurotróficos y otros mecanismos moleculares más primitivos, involucrados en el dolor y el placer, los que a su vez están vinculados a funciones mentales superiores como el control del ánimo¹⁷.

Se ha estudiado en pacientes bipolares el tejido cerebral *post mortem* en muestras sanguíneas, encontrándose anomalías en los mecanismos de transducción de señales a nivel intracelular afectando a subunidades de proteína G, protein-quinasa A, protein-quinasa C y de las cascadas intracelulares de transmisión vía *ERK* (*Extracellular signal-regulated kinase*) y *MAPK* (*Mitogen-activated protein kinase*)¹⁸.

Aunque aún no se cuenta con resultados concluyentes, existe evidencia que sugiere que las alteraciones en los sistemas de segundos

mensajeros, ocupan un rol importante en la fisiopatología del TB. La confirmación de estos hallazgos e investigación podrán explicar estas anomalías al interior de la célula. Actualmente se estudian las vinculaciones entre estrés y genes relacionados a la transducción de señales, anormalidades en neuroimágenes y alteraciones en la plasticidad estructural.

Las alteraciones funcionales en las vías de señalización podrían estar asociadas a cambios en la expresión génica, la que es necesaria para la mantención de la viabilidad y función celular.

Otro de los elementos involucrados con la etiología de los trastornos del ánimo es el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*). El *BDNF* es una neurotrofina que se encuentra fundamentalmente en la neo-corteza, hipocampo y amígdala y que parece afectar mecanismos involucrados en la formación celular, muerte celular y/o neuroplasticidad. El *BDNF* es una de varias moléculas, tal como el glutamato y el *CREB*, que parecen estar implicadas en la sobrevida neuronal¹⁹.

Estudios recientes postulan un polimorfismo en la molécula pro-*BDNF* en el TB, lo cual abre la oportunidad de estudiar la relación estrés-genes relacionados a la transducción de señales, anormalidades en neuroimágenes, alteraciones en la plasticidad estructural y vulnerabilidad a los trastornos del ánimo²⁰.

Alteraciones estructurales del SNC

Las alteraciones en las vías de transducción de señales intracelulares que participan de los procesos encargados de la sobrevida celular, conducirían sucesivamente, a fenómenos de atrofia y de apoptosis neuronal.

En pacientes con depresión unipolar y bipolar, estudios imagenológicos han demostrado cambios morfométricos que sugieren la presencia de estos fenómenos de atrofia cortical y/o muerte celular en algunas estructuras funcionales del cerebro²¹. Se ha observado reducción del volumen de materia gris en áreas medial y orbital de la corteza prefrontal (CPF), estriado ventral e hipocampo y aumento de volumen del tercer ventrículo. En estudios de neuroanatomía patológica se observa reducción del volumen cortical, de la glia y menor tamaño neuronal en CPF subgenual, dorsal-anterolateral y orbital,

así como de la amígdala. Como es conocido, las estructuras mencionadas tienen un rol específico en el procesamiento emocional.

Se desconoce si estos déficit corresponden a anormalidades del desarrollo que confieren vulnerabilidad a episodios anímicos, mediante cambios compensatorios a procesos patogénicos o bien secuelas de episodios anímicos recurrentes.

En el TDM se postula la activación de áreas que median la respuesta emocional. Las áreas que inhiben la expresión emocional poseen anormalidades histológicas que podrían interferir con la modulación de la respuesta emocional o al estrés. En el TDM la elevación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del metabolismo en la amígdala se correlacionan positivamente con la severidad de la depresión. Se han descrito anormalidades en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa de estructuras límbicas y corteza prefrontal.

El FSC y el metabolismo también están aumentados en la corteza orbital y tálamo medial. FSC y metabolismo están disminuidos en CPF dorso medial y dorsal antero-lateral.

Áreas de la CPF orbital y medial reducirían la respuesta endocrina y autonómica a los estresores y amenazas extinguiendo la respuesta conductual a estímulos ambientales.

En DM, anormalidades histopatológicas en las áreas enumeradas sugieren una disminución de la capacidad de estas estructuras para mediar estas funciones. Esta disfunción de la CPF contribuiría al desarrollo del TDM.

Estas evidencias imagenológicas y funcionales cerebrales en trastornos del ánimo involucran a las cascadas intracelulares y a la expresión génica de los circuitos anátomo-funcionales relacionados a la respuesta emocional en la fisiopatología de los desórdenes afectivos (Figura 2).

Desde el punto de vista evolutivo, los desórdenes afectivos pueden manifestarse en etapas tempranas. Hacia finales de la adolescencia, se reportan tasas de TDM de un 25%, que coincide con la prevalencia en adultos²¹. En el desorden bipolar un 20 a 25% de los pacientes, presenta un inicio de la enfermedad anterior a los 19 años^{22,23}.

Durante la adolescencia, factores neurobiológicos amplifican la respuesta al stress. En esta etapa del neurodesarrollo se observa un aumento en las proyecciones dopaminérgicas

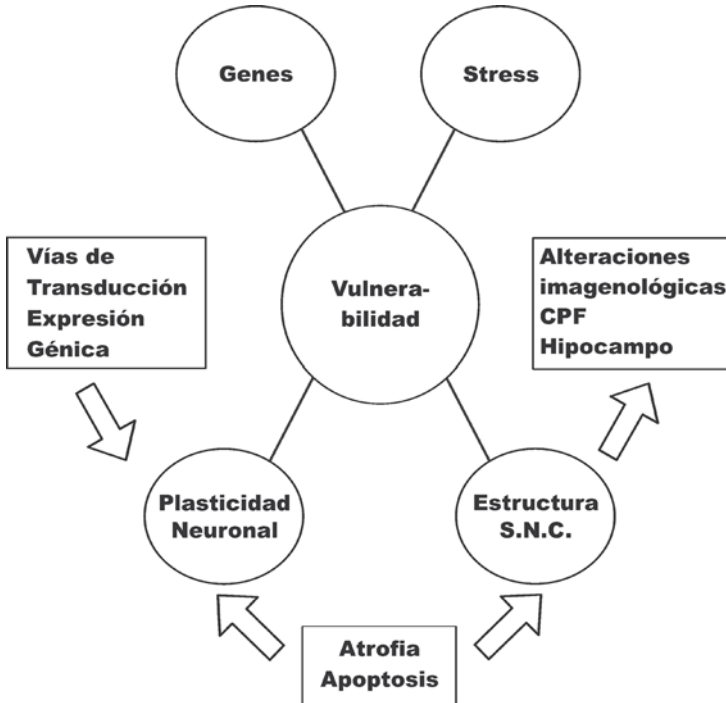


Figura 2. Factores que interactúan en la vulnerabilidad a los trastornos del ánimo.

hacia la CPF. En mujeres adolescentes, esto se evidencia por un aumento del estrógeno circulante, aumento de la respuesta al stress y una disminución del umbral para la disfunción cortical.

Estas condiciones neurobiológicas determinan durante la adolescencia mayor susceptibilidad a un juicio empobrecido con bajo *insight*, al desarrollo de adicciones y mayor vulnerabilidad a presentar desórdenes psiquiátricos²⁴.

Las anomalías en estas estructuras parecen emerger durante épocas críticas del neurodesarrollo como es la pubertad. La corteza prefrontal sufre substanciales cambios estructurales y del desarrollo funcional durante la adolescencia.

Estudios con resonancia nuclear magnética (RNM) en sujetos sanos demuestran aumento en la preadolescencia y descenso en la post adolescencia de la materia gris cortical prefrontal, lo que estaría en relación con lo observado en primates que muestran cambios sinápticos progresivos prepuberales y en CPF en la adolescencia²⁵.

Estructuras subcorticales como la amígdala, ganglios basales y tálamo estarían estructural y funcionalmente maduras y completas en la pubertad.

En el bipolar adulto, déficit de control ejecutivo de las emociones e impulsos involucran a la CPF Ventral y las conexiones subcorticales hacia la amígdala, el estriado y el tálamo.

Neuroimágenes en adultos demuestran anomalías funcionales y estructurales en CPF Ventral durante episodios agudos y en períodos inter episódicos en TB. Se ha constatado disminución de la actividad de CPF Ventral en euforia, depresión y eutimia en pacientes bipolares.

Como las estructuras subcorticales completan su neurodesarrollo en la pubertad y las prefrontales en la adolescencia tardía o adultez temprana, la vulnerabilidad a anomalías funcionales o estructurales pre frontales se hacen evidentes en forma más tardía.

Las implicancias clínicas para el TB desde la perspectiva del neurodesarrollo debe considerar a los marcadores biológicos como conductuales más cercanamente relacionados a los procesos subcorticales en la detección y curso temprano del TB y estrategias de tratamiento dirigidas a los mecanismos subcorticales que poseen la potencialidad de influir en el neurodesarrollo de la CPF.

La mayoría de los trastornos que dependen de disfunciones subcorticales en la infancia,

mejoran por la influencia de la maduración PF. En el TB en cambio, las anomalías en el desarrollo PF se reflejan en la aparición de alteraciones en conductas complejas emocionales y dificultades de planificación características de la presentación adulta del TB²⁵.

Implicancias Terapéuticas

El procesamiento de señales intracelulares que regulan procesos funcionales, cognitivos y psicológicos están vinculados con eventos neuroplásticos en las estructuras que participan del control emocional. En ratas se ha estudiado el impacto del estrés a nivel de la CPF, observándose, luego de la administración de corticoesteroides una disminución de las dendritas distales en la CPF Medial.

Uno de los más conocidos efectos del estrés crónico consistente en su acción sobre las neuronas del hipocampo provocando remodelación dendrítica con atrofia neuronal entre la segunda y tercera semanas de exposición al estrés. Cambios estructurales en el giro dentado y capas de células piramidales se observan después de un mes de exposición a esta noxa.

Es conocido el efecto deletéreo de los glucocorticoides sobre la plasticidad y morfología neuronal, así como su importancia en la fisiopatología de los trastornos del ánimo.

El estrés posee un efecto regulador sobre la plasticidad neuronal, la neurogenesis hipocámpal y las cascadas de los factores de crecimiento neuronal²⁷. El estrés psicosocial crónico induce remodelación morfológica en hipocampo y cambios conductuales, algunos de los cuales pueden prevenirse con uso de serotonérgicos, anticonvulsivantes y litio. El uso permanente de estos fármacos protege el hipocampo de efectos deletéreos del stress sobre la activación glutamatérgica.

Puesto que el efecto de la terapia antidepresiva, el del litio y los estabilizadores del ánimo, se expresan sobre las vías que regulan la supervivencia de las células, puede desde esta perspectiva, comprenderse mejor la fisiopatología de los trastornos afectivos en relación con deficiencias a nivel de la neuroplasticidad o resiliencia celular.

El litio aumenta la neurogénesis en el giro dentado, lo que estimula la actividad neuronal

que junto a un ambiente enriquecido mediante el aprendizaje y ejercicio promueven y a la vez dependen de la plasticidad neuronal.

El efecto antidepresivo estaría mediado por el crecimiento de nuevas neuronas hipocámpales²⁰.

Esto enfatiza el rol neuroprotector del litio en regiones selectivas del hipocampo, en el modelo animal de la fisiopatología de los desórdenes del ánimo. El tratamiento con litio previene efectos del stress en regiones selectivas del árbol dendrítico²⁷.

El ácido valproico también posee un efecto neuroprotector que junto al litio se explicaría a nivel de una modulación de la expresión génica en las cascadas de señales intracelulares.

Litio y valproato alterarían la expresión temprana de genes *c-fos* y *c-jun*, factores transcripcionales que promueven la síntesis de proteínas. Además ambos fármacos estimularían la proteína activadora 1 (*AP-1*), lo que sugiere una estimulación de la expresión de genes específicos. Los genes implicados en los factores transcripcionales incluyen genes para proteínas cito-protectoras como la *Bcl-2*. Otro mecanismo neuroprotector que comparten litio y valproato es a través de la inhibición de PKC, inhibiendo la actividad de factores de susceptibilidad a la apoptosis, y, por otro lado, estimulando la actividad de proteínas antiapoptóticas como *Bcl-2*.

Por otro lado, en el trastorno bipolar se postula la presencia de actividad neurodegenerativa en áreas específicas del cerebro, como el hipocampo. Se ha reportado disminución de la corteza para-hipocámpal en pacientes que han cometido suicidio²⁸.

Desde la perspectiva de la terapéutica, las intervenciones psicosociales, en particular la psicoterapia, deben considerar la presencia de deficiencias crónicas y estables en la memoria verbal y de las funciones ejecutivas en el desorden bipolar, lo que contribuiría a prevenir o reducir el daño cognitivo disminuyendo el efecto de la disfunción cognitiva en los pacientes bipolares²⁹.

Conclusiones

La evidencia en relación a la influencia de los factores estresantes psicosociales sobre la

neuroplasticidad, los mecanismos de vulnerabilidad, resiliencia y su interacción con la genética, perfilan el advenimiento de nuevos paradigmas biopsicosociales sobre los desórdenes afectivos como el trastorno bipolar y en general sobre la enfermedad mental. El conocimiento de los circuitos neuronales, los mecanismos neuroquímicos y de transducción de señales involucrados en la fisiopatología de los trastornos afectivos, ha permitido una mejor comprensión acerca de la contribución de los factores genéticos, estresores psicosociales y las interacciones genético ambientales que favorecerían la vulnerabilidad en los trastornos afectivos.

La neurobiología sale al encuentro de las variables psicosociales otorgándoles una renovada dimensión de validez. Es así como la terapéutica de los desórdenes afectivos de acuerdo al estado actual del conocimiento neurobiológico, debe considerar las intervenciones farmacológicas con acciones que involucran lo psicosocial. Esta situación justifica la incorporación de programas de rehabilitación neuropsicológica en el abordaje del trastorno bipolar no sólo para mejorar la calidad de vida, sino también para influir sobre la evolución de la enfermedad misma y disminuir la disfunción cognitiva que la acompaña.

Siendo la farmacoterapia la base del tratamiento, el trastorno bipolar se constituye en una enfermedad psiquiátrica respecto de la cual se observa un creciente interés por la investigación sobre la efectividad de los tratamientos psicosociales combinados con la medicación.

Estas nuevas perspectivas bio-psico-sociales de los trastornos del ánimo, encuentra fundamentos ahora desde la investigación en neurobiología y enriquece el abordaje de estas patologías, aportando un modelo comprensivo que valida la intervención multisistémica integrando estrategias biológicas y psicosociales como la psicoterapia y la psicoeducación junto a la farmacoterapia. En las últimas décadas el importante desarrollo de la orientación biológica en la psiquiatría no ha disminuido el interés en el fortalecimiento del rol de las variables dependientes del ámbito psicosocial.

El modelo neurobiológico que unifica las experiencias ambientales con los fenómenos intracelulares que conducen a cambios en las estructuras relacionadas al control emocional en el sistema nervioso central, da por supera-

dos antiguos antagonismos entre perspectivas excluyentes desde la orientación biológica, psicológica o social, lo cual plantea nuevos desafíos y mejores expectativas para el beneficio de estos pacientes.

Referencias

- 1.- Engel G. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-136
- 2.- Suls J, Rothman A. Evolution of the biopsychosocial model: prospects and challenges for health psychology. *Health Psychol* 2004; 23: 119-125
- 3.- Alonso Y. The biopsychosocial model in medical research: The evolution of the health concept over the two last decades. *Patient Educ Couns* 2004; 53 (2): 239-244
- 4.- Faedda G L, Baldessarini R J, Suppes T, Tondo L, Becker I, Lipschitz DS. Pediatric-Onset Bipolar Disorder: A Neglected clinical and Public Health Problem. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3: 171-195
- 5.- Koszun A, Moskvina V, Brewster S, Craddock N, Ferrero F, Gill M, *et al.* Familiarity of Symptom Dimensions in Depresión. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 468-474
- 6.- Sullivan P F, Neale M C, Kendler K S. Genetic epidemiology of Mayor Depresión: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552-1562
- 7.- Klein D N, Shankman S A, Lewisohn P M. Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 646-653
- 8.- Post R M, Weiss S R, Leverich G S, Smith M, Zhang L X. Sensitization and kindling-like phenomena in bipolar disorder: implications for psychopharmacology. *Clin Neurosci Res*, 2001; 1: 69-81
- 9.- Kendler K S, Kuhn J, Prescott C A. The Interrelationship of neuroticism, Sex, and Stressful Life Events in the Prediction of Episodes of Mayor Depresión. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 631-636
- 10.- Ellenbogen M A, Hodgins S. The impact of high neuroticism in parents on children's psychosocial functioning in a population at high risk for mayor affective disorder: a family environmental pathway of intergenerational risk. *Dev Psychopathol* 2004; 16: 113-136
- 11.- Kendler K S, Kuhn J, Prescott C A. The Interrelationship of neuroticism, Sex, and Stressful Life Events in the Prediction of Episodes of Mayor Depresión. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 631-636
- 12.- Abood Z, Sharkey A, Webb M, Kelly A, Gill M. Are patients with bipolar disorder socially disadvantaged? *Bipolar Disord* 2002; 4: 243-248
- 13.- Johnson L, Lundstrom O, Aberg-Wistedt A, Mathe A A. Social Support in Bipolar Disorder: Its relevance to admission and relapse *Bipolar Disord* 2003; 5: 129-137
- 14.- Blairy S, Linotte S, Souery D, Papadimitriou G N, Dikeos D, Lerer D B, *et al.* Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study *J Affect Disord* 2004; 79: 97-103

- 15.- Christensen E M, Gjerris A, Larsen J K, Bendsten B B, Larsen B H, Rolf H, *et al.* Life events and onset of a new phase on bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5 (5): 356-361.
- 16.- Kessing L V, Agerbo E, Mortensen B. Major Stressfull life events and other risk factors for fist admissions with mania *Bipolar Disord* 2004; 6: 122-129
- 17.- Orden C A, Rich M E, Schork N J, Paulus M P, Geyer M A, Lohr J B, Kuczenski R, Niculescu A B. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1007-1029
- 18.- Bezchlibnyk Y, Young L T. The Neurobiology of Bipolar Disorder: Focus on Signal Transduction Pathways and the Regulation of Gene Expresión *Can J Psychiatry* 2002; 47: 135-148
- 19.- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy J L. The Brain Derived Neurotrophic Factor Gene Confers Suceptibility to Bipolar Disorder: Evidence froom a Family-Based Association Study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-655
- 20.- Charney D S, Manji H K. Life stress, genes and depression: Multiple pathways lead to increase risk and new oppotunities for intervention. *Sci STKE* 2004; 16: re5
- 21.- Kessler R C, Avenevoli S, Ries K, Mood Disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 1002-1014
- 22.- Ballenger J C, Reus V I, Post R M. The atypical clínical picture of adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 602-609
- 23.- Hsu G L K, Starzynski J M Mania in adolescence. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 596-599
- 24.- Arnsten A F T, Shansky R M. Adolescent vulnerable period for stress induced prefrontal cortical function. Introduction to part IV *Ann NY Acad Sci* 2004; 1021: 143-147
- 25.- Blumberg H, Kaufman J, Martin A ,Charney D S, Krystal J H. Significance of Adolescent neurodevelopment for the neural ciruity of bipolar disorder *Ann NY Acad Sci* 2004; 1021: 376-383.
- 26.- Chambers R A, Taylor J R, Potenza M N. Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescente a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1041-52
- 27.- Wood G E, Young L T, Reagan L P, Chen B, McEwen B S. Stress induced structural remodeling in hippocampus. Prevention by L ithium Treatment *P Nat Acad Sci* 2004; 101: 3973-3978
- 28.- Brunello N. Mood stabilizers: protecting the mood... protecting the brain. *J Affect Disord.* 2004; 79: S15-S20
- 29.- Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthimic Status in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-277

Correspondencia a:
Dagmar Holmgren
Hospital Naval
Subida Alessandri s/n
Fono: 56-32-573002
E-Mail: dagmarwin@gmail.com

ARTÍCULO ORIGINAL

Trastornos del ánimo en pacientes HIV + y SIDA

Nicolás Carrión V.⁽¹⁾ y Luis Risco N.⁽¹⁾

Mood disorders on HIV patients and AIDS

The mood disorders show up as a frequent expression of the effect in the Central Nervous System's HIV infection, specially as Major Depression. The HIV/AIDS population's characteristics, the antiviral treatment and the frequent comorbidity make specially difficult to achieve a proper therapy without provoking lateral effects or pharmacological interactions. Despite this, it is justified to offer a pharmacological treatment in mood disorders, because it would report a benefit in life quality and therapy compliance, less rates in urgency attentions, incomes in general hospitals and involved economic resources. In the therapeutic management of the depressive disorders, the ISRS are the election because of its effectiveness and low perfil in lateral effects. Novels antidepressants drugs may be a good alternative when were available more information supporting its security and efficacy in this group of patients. In relation of the management in Mania, Lithium is still the first choice as a mood stabilizator, due its neurocognitive protection function, weight gain and its hematopoyetic effect, even tough it is less toleread in this group than in general population. Valproic acid is not widely accepted because its probably stimulating action in viral replication and for its interaction with Zidovudine. Carbamazepine would not be elected because it is more likely to induce hematologic and dermatologic side effects, and its multiple interaction with other drugs commonly used in AIDS/HIV patients. In last place, there is need to obtain more information from new researchs for find the fisiopathology in mood disorders in HIV population and follow up works with larger groups to lead for the best pharmacologic choice in clinical response and lower adverse effects.

Key words: Mood disorders, AIDS, HIV.

Resumen

Los trastornos del ánimo se presentan como una expresión frecuente del efecto de la infección por el HIV en el Sistema Nervioso Central, en especial la depresión mayor. Las características de la población HIV+/SIDA, su tratamiento antiviral y la importante comorbilidad, hacen que sea especialmente difícil realizar un manejo farmacológico adecuado sin incurrir en costo de efectos adversos e interacciones medicamentosas. Pese a lo anterior se justifica el tratamiento farmacológico de los trastornos anímicos por beneficios reportados en calidad de vida, adherencia a terapia antirretroviral, disminución en consultas y hospitalizaciones en servicios de urgencia, y en el costo económico asociado. En la línea del manejo terapéutico de los Trastornos depresivos aparecen como primera alternativa los ISRS por su efectividad y bajo perfil de efectos adversos. Los antidepressivos noveles podrían significar una alternativa atractiva en el momento en que se disponga de más información relativa a su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes. En cuanto al manejo de las manías, el Litio constituye el estabilizador de elección por su rol protector

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

en el deterioro neurocognitivo, estimulación de la función hematopoyética y en la ganancia de peso, aún cuando su tolerancia es menor que en la población general. El Valproato es cuestionado por un efecto promovedor de la replicación viral *in vitro* y por su interacción con AZT. La Carbamazepina no debiera preferirse al representar riesgo importante por efectos adversos dérmato y hematológicos, además de su importante interacción con medicamentos antirretrovirales. Por último, falta investigación para definir con más claridad la neurofisiopatología de los Trastornos anímicos por HIV y ensayos con poblaciones mayores buscando los esquemas que representen la mejor alternativa en bajo costo de efectos adversos e interacciones farmacocinéticas y un alto beneficio por efectividad en respuesta.

Palabras claves: Trastornos del ánimo, SIDA, HIV.

El HIV es un retrovirus identificado en 1984. Los virus de esta clase contienen RNA como material genético, así como la enzima transcriptasa reversa requerida para la transcripción de RNA a DNA dentro de la célula huésped humana. Una vez que el RNA viral es transcrito a DNA humano a través del proceso de replicación, es capaz de ocasionar un importante daño especialmente por disfunción de la inmunidad mediada por células.

De acuerdo a la clasificación aún vigente del Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta de 1993 para los estadios de la infección por HIV y SIDA en adultos y adolescentes (Tabla 1), los elementos determinantes en la categorización de estadios son el recuento de Linfocitos T y la expresión clínica de la enfermedad, referida a la presencia de infecciones oportunistas y de enfermedades neoplásicas típicas. Los pacientes asintomáticos o con síntomas no característicos de SIDA y con un recuento de Linfocitos T superiores a 200/μl, se consideran como HIV+. Todos los pacientes con recuento de células T menores 200 cel/μl con y sin expresión clínica se con-

sideran SIDA. Esta clasificación es también útil para la aproximación diagnóstica en los Trastornos del Ánimo.

Patogénesis de la enfermedad neurológica inducida por HIV¹⁵

En una fracción considerable de pacientes con HIV o SIDA, la infección se asocia con una variedad de problemas neurológicos que no son dependientes de infecciones oportunistas. Estos incluyen alteraciones motoras, deterioro cognitivo y cambios de la conducta en diversos grados de severidad. El término *HIV asociado a Demencia* es utilizado para referirse a este conjunto de síntomas neurológicos, particularmente en su forma más severa, el Trastorno Motor-cognitivo Menor, más común en la actualidad desde el advenimiento de la terapia de alta actividad antirretroviral.

El virus ingresa tempranamente al cerebro en el curso de la infección. El sistema nervioso central es considerado un reservorio del virus. Las diferencias encontradas entre las secuen-

Tabla 1

	Categorías clínicas		
	A	B	C
Cel T (cel/μl)	HIV aguda (primaria) o linfadenopatía generalizada persistente; Paciente asintomático	Paciente es sintomático, pero su condición no cumple los criterios de las categorías A o C	Paciente tiene una condición indicadora de SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200 - 499	A2	B2	C2
< 200 ^p	A3	B3	C3

cias de nucleótidos y las características biológicas de los virus VIH-1 aislados en los cultivos de células sanguíneas y las cerebrales de un mismo individuo sugieren que el cerebro puede albergar el virus durante años. Para entrar a las células el virus HIV-1 debe primero ligar con el receptor CD-4, propio de Linfocitos T, de macrófagos, de monocitos sanguíneos y de células dendríticas.

Se cree que el HIV-1 ingresa al SNC en células inmunes infectadas o como virus libre, cruzando la Barrera Hematoencefálica (BHE) y la barrera del Líquido Cerebroespinal (LCE). Éste último fenómeno se produciría por pinocitosis a través de las células endoteliales de la red microvascular neuronal, y estaría mediado por la actividad de una proteína Kinasa activada por mitogénesis. Las células endoteliales con partículas del virus HIV-1, por un mecanismo de "up-regulation", exhibirían la molécula de adherencia intercelular ICAM-1, la cual facilitaría la migración de leucocitos, monocitos, macrófagos y virus libres a través de la BHE. En adición, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), una citoquina proinflamatoria secretada por macrófagos infectados, aumenta la permeabilidad de la BHE por acción de la Guanilato Ciclasa y la Tirosín Kinasa.

Mecanismos de enfermedad Neuronal inducido por VIH-1

Ingreso del virus al SNC: Una teoría que intenta explicar la entrada del virus HIV-1 al SNC es la del *Caballo de Troya*, la que implica la intervención de Monocitos infectados ingresando al cerebro y que tardíamente se diferencian en macrófagos, fenómeno similar a lo conocido en la inmunodeficiencia felina inducida por virus, la inmunodeficiencia simiana inducida por virus y la Leucemia de Células T por virus tipo I, en el ser humano.

Infección celular: No hay consenso acerca de los mecanismos subyacentes en la enfermedad neuronal por HIV-1, motivo por el cual éste problema sigue siendo objeto de constante investigación. Existen dos modelos predominantes y ambos coinciden centralmente en la infección cerebral de los macrófagos y la microglía y en el rol de la subsecuente actividad celular derivada de la infección. Los macrófagos y las células microgliales son los

tipos celulares que más frecuentemente son infectadas en el SNC durante todos los estadios de la infección. Estas células son consideradas como las responsables de producir enfermedad neurológica por producción de virus neurotóxicos o proteínas virales, o en forma alternativa liberando compuestos endógenos como respuesta del huésped a la infección viral.

Las proteínas virales, incluida la glicoproteína de envoltura 160 (gp 160), sus productos no covalentes gp 120 y gp 41 y la proteína transactivadora, tienen el potencial de neurotoxicidad. En concentraciones bajas, gp 120 puede lesionar cultivos neuronales. Tal efecto se había considerado por largo tiempo como directo de la proteína sobre la neurona. Actualmente hay evidencia que apunta en dirección a que son necesarios intermediarios como las citoquinas inflamatorias y metabolitos del ácido araquidónico para que se produzca la neurotoxicidad; estas sustancias son producidas por macrófagos y microglía cuando se exponen a la gp 120.

Otro interesante modelo es el que propone que los astrocitos que expresan la glicoproteína CXCR4 ocasionan lesión neuronal por toxicidad. La óxido-nitro sintetasa es inducida en astrocitos expuestos a la gp 120. La producción de óxido nítrico puede deteriorar la capacidad del astrocito de proteger a la neurona de daño.

El deterioro derivado de la acción de las citoquinas y de las proteínas de cápsula viral ocasionan lesiones estructurales dendríticas y axonales que interfieren en la función normal de las neuronas, con las consecuentes manifestaciones del Trastorno Cognitivo-motor Menor.

Epidemiología

Distintos estudios¹ revelan una prevalencia de trastornos del ánimo, incluyendo distimia, depresión y ansiedad generalizada, de 50% en una muestra de 2.846 pacientes, portadores y SIDA. Los trastornos del ánimo son habitualmente no diagnosticados y no tratados². El diagnóstico se complica por la interferencia con los síntomas propios de la enfermedad como la anergia y anhedonia, así como por el uso de sustancias³⁻⁵.

Para depresión la prevalencia en la población general HIV+ y SIDA va del 5 al 20%^{4,6-8}. Para la población femenina con HIV+ y SIDA, que suele ser la menos estudiada, la prevalencia en estudios antes del año 2000 fue reportada entre un 1,9% a un 35%⁹⁻¹². En una revisión de 2001, de un total de 765 mujeres HIV+y SIDA, un 42% presentó sintomatología crónica para depresión y 35% para síntomas depresivos de presentación episódica¹³. En una revisión que comprendió 93 mujeres HIV+y SIDA y 62 HIV- sin abuso de sustancias para evitar la adición de depresión asociada a consumo, la prevalencia para episodio depresivo mayor en las pacientes HIV+ y SIDA fue de un 19,4% y de 4,8% en aquellas HIV-¹⁴.

Respecto de la prevalencia de depresión en la población masculina se observa que es similar entre homosexuales tanto en HIV+ y SIDA como HIV-, y mayor que en aquellos heterosexuales HIV+, SIDA y HIV-^{1,15,16}.

En una revisión de un grupo de 112 pacientes HIV+ con SIDA, 61 HIV+ sin SIDA y 84 homosexuales HIV-, la prevalencia para depresión mayor osciló entre el 5 al 10%. Cuando se discriminó por recuento de CD4 y éste era menor de 500, la prevalencia para cualquier trastorno del ánimo se encontraba entre el 15 al 20%¹⁷.

La prevalencia de Manía parece ser notoriamente menor que la de depresión. Entre los pacientes HIV+ sin SIDA es de 1,2% y para los pacientes SIDA aumenta a un 4,3%¹⁸.

Cuadro clínico: Las manifestaciones depresivas pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad. Síntomas habituales como anergia, astenia, adinamia, baja de peso pueden confundirse y solaparse con los propios de la enfermedad infecciosa, dilatando el diagnóstico y postergando el tratamiento. Se asocia habitualmente una baja a la adherencia en la medicación antirretroviral favoreciéndose la aparición de infecciones oportunistas y un aumento en las consultas a servicios de urgencia¹⁹. Pacientes sin episodio anímico previo pueden debutar con una depresión mayor y aquellos con distimia previa a la infección por HIV, suelen presentar depresión doble.

Respecto del cuadro clínico de la manía, los distintos autores señalan que es útil diferenciar en este grupo de pacientes las manías primarias de las secundarias o "manías SIDA".

Característicamente las primarias tienen historia familiar y personal de episodios anímicos previos a la infección por HIV, son tempranas en el curso de la infección y generalmente no se asocian a deterioro cognitivo. En los pacientes con manía secundaria o manía SIDA no hay antecedente de episodio anímico previo ni familiar, se instalan habitualmente en forma tardía dentro del curso de la enfermedad, cuando el recuento de CD4 por lo general se sitúa bajo 200, tienen una presentación más severa y se asocian tardíamente con manifestaciones típicas de demencia^{20,21}.

Tratamiento: Es habitual que los pacientes HIV+ presenten a menudo reacciones adversas e interferencias medicamentosas dependientes de la terapia antirretroviral, la terapia antibiótica profiláctica y la de enfermedades médicas asociadas. Es también conocido que éstos pacientes son menos tolerantes a los psicofármacos. A pesar de lo anterior es necesario el manejo farmacológico de los trastornos del ánimo en esta población, lo que se justifica plenamente pues con ello se logra disminución en las consultas a servicios de urgencia e incidencia de infecciones así como disminución en el costo económico que constituyen las complicaciones.

Como beneficio adicional la disminución de los síntomas depresivo los individuos tienen un impacto positivo en la percepción de su estado de salud, en la satisfacción del paciente y en la adherencia al tratamiento²².

Antidepresivos

Tricíclicos:

Mediante su actividad en los receptores 5HT y NA se muestran efectivos, observándose respuesta en el 75% dentro de las primeras seis semanas, pero con una alta tasa de abandono por ser generalmente mal tolerados. Debido a su acción en los receptores H1, M1 y alfa 1, los efectos colaterales como mareo, hipotensión ortostática, sedación diurna, constipación, visión borrosa, taquicardia y boca seca son especialmente inconvenientes en estos pacientes, entre otras razones porque se facilita la infección por *Cándida albicans*. La Imipramina resulta ser el principal Tricíclico empleado en los ensayos²³.

ISRS:

Considerando como mecanismo de acción la activación de los receptores 5HT1A, presentan respuesta similar que los Tricíclicos pero con menor incidencia de efectos adversos, mejor tolerancia y menor abandono. Para Fluoxetina, Paroxetina, y Sertralina se ha observado buena respuesta y tolerancia, y tasa de abandono inferior al 25% a las 8 semanas^{24,25}.

Los síntomas más repetidos, atribuibles a la activación de los receptores 5HT2 y 5HT3 y que fueron reportados por aquellos pacientes que no toleraron bien el tratamiento, fueron agitación, insomnio y ansiedad. Los pacientes HIV+ presentan una mayor incidencia de síndrome serotoninérgico²⁶. Esto se correlaciona con la inhibición de la actividad del sistema enzimático CYP450, por efecto de inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa reversa, con la resultante alza en los niveles del ISRS provocando más dificultad en la titulación con estos antidepresivos²⁷. Pese a ello, los ISRS constituyen la primera alternativa en pacientes SIDA y HIV+ con depresión por su efectividad, seguridad en adherencia a tratamiento y perfil de efectos adversos, contando además con el mayor respaldo en ensayos clínicos. No habría diferencia sustancial en cuanto a eficacia y seguridad entre Fluoxetina, Sertralina y Paroxetina.

Antidepresivos nóveles

En general se advierte una buena respuesta y un perfil bajo de efectos adversos. Sin embargo, pueden haber dificultades con interacciones medicamentosas. Se hace necesario contar; sin embargo, con más ensayos randomizados y doble ciego, en grupos mayores para contar con más evidencia al respecto. A continuación revisamos algunos aspectos referidos a algunos de estos fármacos en particular:

Mirtazapina: Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico para receptores 5HT1A y bloqueador para los 5HT2 y 5HT3. Características positivas de este antidepresivo dual en el grupo de pacientes HIV estarían relacionadas con su eficacia sobre síntomas depresivos (acción sobre 5HT1) y además el que induciría aumento de peso e inhibiría las náuseas gracias a la unión a receptores para

Histamina tipo 1 (H1). En lo negativo potenciaría la anergia por sedación, también consecuencia de la estimulación de los receptores H1.

Venlafaxina: Inhibidor de la recaptura de Serotonina y Noradrenalina. Poco efecto inducción / inhibición sobre CYP450, con menor riesgo de interacción. La advertencia es que por ser metabolizada por el CYP450 2D6 debería manejarse cuidando los niveles plasmáticos cuando se administra Ritonavir, inhibidor de este subtipo de la enzima, por el aumento en el riesgo de un síndrome serotoninérgico.

Bupropión: Inhibidor de la recaptura de Noradrenalina y Dopamina, constituyendo una buena alternativa a pacientes intolerantes a antidepresivos serotoninérgicos. Resulta positivo su efecto activador en pacientes habitualmente anérgicos. Un posible aspecto negativo en estos pacientes sería la alteración de su farmacocinética en presencia de los antirretrovirales Ritonavir, Efavirez y Nelfinavir por inducción de CYP450 2B6.

Nefazodona: Inhibidor de la recaptura de Noradrenalina y Serotonina con efecto antagonista del receptor de Serotonina 5HT2. Buena respuesta y pocos efectos adversos.

Los aspectos negativos serían la potencial interacción con inhibidores de la proteasa y el riesgo de inducción de hepatitis por un mecanismo aún no esclarecido, en pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones hepáticas por compartir el mismo perfil de riesgo para infección por virus Hepatitis B.

Terapia no tradicional: El *Hypericum perforatum* o yerba de San Juan por su efecto serotoninérgico podría provocar respuesta antidepresiva. Sin embargo, es un potente inductor enzimático de CYP450 3A4, ocasionando reducción marcada de niveles de Indanavir, un inhibidor de la proteasa (Tabla 2).

Psicostimulantes: Dado lo prevalente de la anergia como síntoma cardinal, se ha utilizado Metilfenidato y Dextroanfetamina, con buena respuesta²⁸. El cuestionamiento sobre su uso está dado por la posible baja peso y el peligro de abuso.

Terapia hormonal: Dada la condición de hipogonadismo que con frecuencia se presenta

Tabla 2

Antidepresivo	Mecanismo de acción	Respuesta/Beneficio	Efectos adversos / interacción
Tricíclicos (Imipramina)	5HT y NAH1, alfa1, M1	Buena (> 75%) Alta tasa de abandono	Boca seca, mareo, sedación diurna, constipación, hipotensión ortostática, taquicardia
ISRS (Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina)	5HT1, 5HT2, 5HT3	Comparable a Tricíclicos Menos efectos adversos	Agitación, insomnio, ansiedad, síndrome serotoninérgico
Venlafaxina	5HT1, NA	Buena	Mayor riesgo de síndrome serotoninérgico al usar Ritonavir
Mirtazpina	NA, 5HT1, bloqueador 5HT2 y 5HT3	Buena. Incrementa peso e induce sueño	Sedación diurna y potenciación de anergia
Bupropión	NA y Dopamina	Buena, activador	Interacción con Efinvarez, Nelfinavir y Ritonavir
Nefazodona	NA y 5HT1, antagonista 5HT2	Buena, bien tolerado	Interacción con inhibidores de la proteasa, potenciación riesgo hepatitis

en estos pacientes, esteroides masculinos como la Dehidroepiandrosterona y la Testosterona se han utilizado con buena respuesta en el ánimo, comparable a la de antidepresivos, la libido y en el incremento de masa muscular.

Estabilizadores del ánimo: Para el manejo farmacológico de las manías tanto primarias como secundarias se requiere de éste tipo de medicamentos. Se debe tener en cuenta algunas observaciones respecto de las características de cada uno para evitar en lo posible las interacciones o potenciaciones de efectos adversos que provocan.

Litio: Es reconocida su eficacia en manía aguda y como profiláctico en Trastorno Bipolar; además en este grupo de pacientes existirían algunos beneficios adicionales como el rol protector de deterioro neurocognitivo por evitar el daño citoestructural²⁹, Everall y Bell en 2002, investigaron los efectos protectores del Litio contra la toxicidad mediada por la proteína de envoltura gp120 del HIV. Utilizando cultivos celulares de hipocampo de ratones expuestos a Litio y gp120, fueron determinados como marcadores de daño celular las proteínas-2 asociadas a microtúbulos (MAP-2), proteína

ácida fibrilar glial, además de parámetros histopatológicos de los cultivos. La exposición previa de los cultivos celulares al Litio reducía significativamente la neurotoxicidad asociada a gp120 según los parámetros previamente mencionados, lo que no ocurría cuando se empleaba el Litio en forma posterior a la exposición a la proteína de envoltura. Estos hallazgos permiten concluir que el uso profiláctico de Litio podría prevenir la instalación y desarrollo del deterioro cognitivo asociado a infección por HIV. Además puede considerarse como beneficiosa la función de promoción de la actividad granulopoyética y de síntesis de citoquinas necesarias contra infecciones por DNA virus. El Litio no favorece la replicación viral asociada a actividad de la transcriptasa reversa. El defecto principal del Litio es su mala tolerancia acentuada en estos pacientes, potenciando la náusea, los vómitos y la alteración en las deposiciones.

Carbamazepina: No representa una alternativa segura dado que los niveles plasmáticos de por sí difíciles de predecir, se vuelven aún más erráticos en éstos pacientes por las frecuentes interacciones medicamentosas. Además, es relevante el hecho de que los pacien-

tes HIV/SIDA presentan con mayor frecuencia las reacciones adversas dérmicas que comprenden desde rash cutáneo hasta necrólisis epidérmica. Por otro lado, aumenta el riesgo de que se presenten los efectos adversos hematológicos como agranulocitosis, potenciándose el efecto leucopenizante del HIV. La Carbamazepina es metabolizada principalmente por CYP450 3A4 e induce al sistema CYP450 3A, lo que implicaría interacción cruzada con los medicamentos antirretrovirales como el Indinavir.

Valproato: Aún cuando es el medicamento más utilizado al enfrentar un cuadro de etiología orgánica, hay diferencias entre los distintos autores respecto de los riesgos de su empleo en este tipo de pacientes. En experiencias con ratones se ha concluido que presenta una función neuroprotectora³⁰. Por otro lado, otros autores sostienen que favorecería la replicación viral por inhibición de la glutamato reductasa, enzima clave en la síntesis del glutatión, el cual cumple un rol en la regulación de los procesos de la transcripción y expresión del HIV. Paralelamente la replicación en células T se ve aumentada en pacientes con tratamiento de Valproato, independientemente de los niveles de glutatión. En contraparte con lo anterior se sostiene que los niveles que promoverían la replicación viral son tóxicos *in vivo*, porque los autores no consideraron la fracción unida a proteínas plasmáticas, por lo que es improbable que este efecto tenga lugar. Un inconveniente del cual si se tiene claridad es el efecto de inhibición de la glucoronización hepática del AZT, por lo que se facilita la llegada en niveles tóxicos al LCR, potenciándose los efectos colaterales como las náuseas, vómitos y mareo.

Antipsicóticos: Los antipsicóticos típicos provocan efectos adversos como los síntomas extrapiramidales por efecto de la estimulación de los receptores D2, con mayor frecuencia en pacientes HIV+/SIDA. Los Antipsicóticos atípicos son efectivos y bien tolerados en psicosis y manía, conclusiones que ya están probadas para Risperidona y para Clozapina^{31,32}.

Benzodiazepinas: Estos medicamentos también presentan con mayor frecuencia efectos adversos. La somnolencia y la anergia son habituales, pero la desinhibición en pacientes

psicóticos o maníacos referida como efecto paradójico se presenta con mayor incidencia que en la población no HIV/SIDA. Se describen, al igual que en la población general, la amnesia anterógrada y la inhibición de la actividad neurocognitiva. Por todo lo anterior se recomienda el uso de benzodiazepinas acotado en tiempo y dosis.

Psicoterapia: Se mantienen las indicaciones que en pacientes no HIV/SIDA con trastornos del ánimo. Es demostrado que la psicoterapia en forma preventiva contribuye a mejorar la adherencia.

Referencias

- 1.- Bing E G, Burnam M A, Longshore D, Fleishman J A, Sherbourne C E, London A S, *et al.* Psychiatric disorders and drugs use in among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 721-728
- 2.- Evans D L, Staab J, Ward H, Lesser J, Perkins D O, Golden R N, *et al.* Depression in the medically ill: management considerations. *Depress Anxiety* 1996-97; 4 (4): 199-208
- 3.- Norman S E, Chediak A D, Freeman C, Kiel M, Méndez A, Duncan R, *et al.* Sleep disturbances in men with asymptomatic immunodeficiency (HIV) infection. *Sleep* 1992; 15: 150-155
- 4.- Perkins D O, Lesser J, Stern R A, Baum S F, Liao D, Golden R N, *et al.* Somatic symptoms and HIV infection: relationship to depressive symptoms and indicators of HIV disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1776-1781
- 5.- Regier D A, Farmer M E, Rae D S, Locke B Z, Keith S J, Judd L L *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drugs abuse. *JAMA* 1990; 264 (19): 2511-2518
- 6.- Atkinson J H Jr, Grant I, Kennedy C J, Richman D D, Spector S A, McCutchan J A. Prevalence of Psychiatric disorders among men infected with, human immunodeficiency virus: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 859-864
- 7.- Lipsitz J D, Williams J B, Rabkin J G, Remien R H, Bradbury M, el Sadr W, *et al.* Psychopathology in male and female intravenous drug users with and without HIV infection. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1662-1668
- 8.- Stern R A, Singer N G, Silva S G, Rogers H J, Perkins D O, Hall C D, *et al.* Neurobehavioral functioning in a nonconfounded group of asymptomatic HIV-seropositive homosexual men. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1099-1102
- 9.- Boland R J, Moore J, Schuman P. The longitudinal course of depression in HIV-infected women (abstract). *Psychosomatics* 1999; 40: 160
- 10.- Goggin K, Engelson E S, Rabkin J G, Kotler D P. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorder

- ders in human immunodeficiency virus positive (HIV+) women: an exploratory study. *Psychosom Med* 1998; 60: 11-16
- 11.- McDaniel J S, Fowlie E, Summerville M B, Farber E W, Cohen-Cole S A. An assessment of rates of psychiatric morbidity and functioning in HIV disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 346-352
 - 12.- Taylor E R, Amodei N, Mangos R: The presence of psychiatric disorders in HIV-infected women. *J Couns Dev* 1996; 74: 345-351
 - 13.- Morrison M F, Petitto J M, Ten Have T, Gettes D R, Chiappini M S, Weber A L, *et al.* Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 789-796
 - 14.- Ickovics J R, Hamburger M E, Vlahov D, Schoenbaum E E, Schuman P, Boland R J, *et al.* HIV Epidemiology Research Study Group. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001; 285: 1466-1474
 - 15.- Williams J B, Rabkin J G, Remien R H, Gorman J M, Ehrhardt A A. Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. II. Standardized clinical assessment of current and lifetime psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 124-130
 - 16.- Rabkin J G, Ferrando S J, Jacobsberg L B, Fishman B. Prevalence of axis I disorders in an AIDS cohort: a cross-sectional, controlled study. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 146-154
 - 17.- Evans D L, Perkins D O. The clinical psychology of AIDS. *Curr Opin Psychiatry* 1990; 3: 96-102
 - 18.- Ellen S R, Judd F K, Mijch A M, Cockram A. Secondary mania in patients with HIV infection. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 353-360
 - 19.- Carney R M, Freedland K E, Eisen S A, Rich M W, Jaffe A S. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995; 14: 88-90
 - 20.- Lyketsos C G, Hanson A L, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh P R, Treisman G J. Manic syndrome early and late in the course of HIV. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 326-327
 - 21.- Treisman G, Fishman M, Schwartz J, Hutton H, Lyketsos C. Mood disorders in HIV infection. *Depress Anxiety* 1998; 7: 178-187
 - 22.- Elliott A J, Russo J, Roy-Byrne P P. The effect of changes in depression on health related quality of life (HRQoL) in HIV infection. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24: 43-47
 - 23.- Rabkin J G, Rabkin R, Harrison W, Wagner G. Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 516-523
 - 24.- Elliot A J, Karina K K, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Uldall K K, Roy-Byrne P P. Randomized, placebo controlled trial of paroxetine *versus* imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 367-372
 - 25.- Ferrando S J, Goldman J D, Charness W E. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of depression in symptomatic HIV infection and AIDS. Improvements in affective and somatic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19: 89-97
 - 26.- De Silva K E, Le Flore D B, Martson B J, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS*. 2001; 15: 1281-1285
 - 27.- Fumaz C R, Tuldra A, Ferrer M J, Paredes R, Bonjoch A, Jou T, *et al.* Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz *versus* protease inhibitors-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 244-253.
 - 28.- Fernández F, Levy J K, Samley H R, Pirozzolo F J, Lachar D, Crowley J, *et al.* Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 53-67
 - 29.- Everall I P, Bell C, Mallory M, Langford D, Adame A, Rockestein E *et al.* Lithium ameliorates HIV-gp120-mediated neurotoxicity. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21: 493-501
 - 30.- Dou H, Birusingh K, Faraci J, Gorantla S, Poluektova L Y, Maggirwar S B, *et al.* Neuroprotective activities of sodium valproate in a murine model of human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *J Neurosci* 2003; 23: 9162-9170
 - 31.- Singh AN, Gollodge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997; 42: 489-493
 - 32.- Zirulnik L. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999; 14: 128-131

Correspondencia a:
 Nicolás Carrión
 Fernando Lazcano N° 1265 Depto 32 B, San Miguel.
 Fono: 09-8719364
 E-mail: carrionvergara@yahoo.com

Síndrome de ovario poliquístico: ¿Una consecuencia del uso de ácido valproico?

Tamara Villalba R.⁽¹⁾ y Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾

Polycystic ovary syndrome. A metabolic consequence of valproic acid use?

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent endocrine disorder characterized by ovulatory dysfunction and hyperandrogenism. It is thought to have a higher prevalence in women with epilepsy and perhaps bipolar disorder. **Objective:** To summarize and analyze the currently known relations between valproate and reproductive endocrine disorders in bipolar and epileptic females. **Methods:** A manual search and review of english and spanish published studies and reviews at the Medline and Ovid databases, from 1990 to February 2005. Using the key terms: **valproic acid, valproate, polycystic ovary syndrome, polycystic ovary, obesity, hiperinsulinism, hiperandrogenismo, bipolar disorder and epilepsy.** **Results:** The most likely explanations for endocrine disorders related to valproate are: (1) direct influence of an epileptogenic lesion, epilepsy, or valproate on the endocrine control centers in the brain; (2) the effects of valproate on peripheral endocrine glands; (3) the effects of valproate on the metabolism of hormones and binding proteins; and (4) secondary endocrine complications of antiepileptic drugs related to weight changes or changes in the insulin sensitivity. A regular monitoring of the reproductive function at the visits is recommended, including questioning about menstrual disorders, fertility, weight, hirsutism, and galactorrhoea. Particular attention should be paid to patients on valproate, obese patients, or in those who are experiencing significant weight gain. **Conclusions:** The evidence of a reproductive endocrine disorder during the treatment with valproate, alerts the clinician to evaluate very closely the therapy, in order to ensure that the possible benefits of its use are greater than the cumulative side effects. The possible benefits of a change in the treatment must be balanced against mood stabilization or seizure control.

Key words: Polycystic ovary, valproic acid, bipolar disorder.

Resumen

Contexto: El síndrome ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino frecuente, caracterizado por disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo. Se cree que podría presentarse con mayor frecuencia en mujeres con epilepsia o trastorno bipolar del ánimo. **Objetivo:** Resumir y analizar las relaciones entre el valproato y los trastornos reproductivos en mujeres bipolares o epilépticas. **Método:** Revisión manual de las publicaciones relacionadas con ácido valproico, valproato, ovario poliquístico, síndrome de ovario poliquístico, obesidad, hiperinsulinismo e hiperandrogenismo, bipolaridad y epilepsia, publicadas en Inglés o español en las bases de datos Medline y Ovid desde 1990 a febrero de 2005. **Resultados.** Las posibles explicaciones de los trastornos endocrinos y su relación con fármacos antiepilépticos son: 1) influencia directa de una lesión epileptogénica, epilepsia, o efectos del ácido valproico en los centros cerebrales de control endocrino; 2) efectos

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

del ácido valproico sobre las glándulas endocrinas periféricas; 3) los efectos del ácido valproico en el metabolismo hormonal y sus proteínas transportadoras y 4) complicaciones endocrinas secundarias relacionadas con modificación del peso y la sensibilidad a la insulina. Como recomendaciones se debe realizar monitorización regular del funcionamiento reproductivo, incluyendo la exploración sobre trastornos menstruales, fertilidad, peso, hirsutismo, y galactorrea. Se debe prestar especial atención a las pacientes en tratamiento con valproato, en aquellas obesas o en las que presenten incremento significativo de peso. **Conclusiones:** Ante la evidencia de un trastorno endocrino reproductivo, durante el tratamiento con ácido valproico, este se debe evaluar el mismo, a fin de asegurar que el beneficio que aporta es mayor que los efectos secundarios acumulativos. Los beneficios posibles de una modificación en el tratamiento deben ser sopesados con relación a la estabilidad del ánimo o en el control de crisis convulsivas en el caso de la epilepsia.

Palabras claves: Ovario poliquístico, ácido valproico, enfermedad bipolar.

Introducción

El ácido valproico (VPA), ha sido utilizado por más de treinta años en el tratamiento de la epilepsia y es hoy uno de los fármacos anticonvulsivantes (FAC) más prescritos en el mundo. Tiene un amplio espectro de actividad anticonvulsivante (AC) y efectividad en epilepsias parciales, generalizadas, así como en síndromes epilépticos específicos¹. Adicionalmente, se utiliza en otras enfermedades como los trastornos bipolares en sus diversas formas de presentación; siendo útil en cuadros en los cuales otros estabilizadores poseen un menor efecto, como los ciclos rápidos, episodios mixtos y en el manejo de pacientes agitados o agresivos²⁻⁶.

Pese a la efectividad del VPA, su uso provoca varios efectos colaterales de importancia. Algunos autores consideran que tendría un rol causal en la génesis de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en el 60% de las mujeres epilépticas⁷⁻⁹. Esta vinculación podría deberse al uso de VPA o bien al trastorno convulsivo de base continúa siendo motivo de controversia⁷⁻¹².

Síndrome de Ovario Poliquístico

Definición

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una causa importante de irregularidad menstrual e hiperandrogenismo y fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935¹³, caracterizado por amenorrea, ovarios poliquísticos y/o

hirsutismo u obesidad. La definición del síndrome ha cambiado en los últimos años debido a la gran variedad de características clínicas, histológicas, bioquímicas y ultrasonográficas que presenta; no existiendo a la fecha un consenso al respecto.

Epidemiología

Estudios de prevalencia de SOP, estiman la frecuencia en la población general de mujeres en edad fértil entre el 4 y 7%, llegando en algunos estudios a 11%. La variabilidad en los resultados no permite establecer una correlación con las características raciales de la población, sin embargo, se estima algo más frecuente en la población caucásica.

Presenta elevada comorbilidad con otras endocrinopatías. Cerca del 50% de las mujeres con SOP, padecen además diabetes mellitus y obesidad.

También se ha asociado a epilepsia, presentándose en el 10,5% a 26% de las mujeres que la padecen¹⁴⁻¹⁵.

Etiopatogenia

La etiopatogenia es controvertida. Debido a la presentación familiar de SOP y la agregación de hiperandrogenismo en familiares de primer grado de pacientes que presentan el síndrome, se planteó una posible susceptibilidad genética de tipo autosómico dominante o multifactorial; sin embargo, los datos a la fecha no son concluyentes.

Actualmente, se cree que en el origen de este síndrome participan, por un lado, un aumento en los pulsos de LH/GnRh (hormona

luteinizante/ factor liberador de gonadotropinas hipotalámicas); por otro, una producción excesiva de andrógenos en el ovario y las glándulas suprarrenales. En tercer lugar un síndrome de resistencia a la insulina. Actualmente, la relación entre estas tres hipótesis no está establecida y no se puede diferenciar cuál de ellas es el desencadenante inicial del síndrome. No obstante, una vez puesto en marcha el proceso, estas alteraciones se interconectan de tal manera que contribuyen a perpetuar el cuadro clínico. En realidad, estos tres factores pueden desempeñar papeles variables en distintas pacientes que tienen en común un mismo síndrome clínico, lo que apunta, por tanto, a un origen multifactorial. Analizaremos someramente cada una de estas hipótesis.

La hipótesis inicial consideró un trastorno del eje hipotálamo-hipofisario como el origen del SOP y se conoce como hipótesis de la LH. La mayoría de las mujeres con SOP tienen aumentada la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH. Según esta teoría, los pulsos rápidos de hormona luteinizante reflejan una secreción sin freno de ésta hormona en el período postpuberal. El SOP, resultaría de una insensibilidad relativa del pulso generador de GnRH al efecto inhibitorio del estradiol (E2) y la progesterona. Como consecuencia, en la pubertad no se producirían los cambios cíclicos en la frecuencia de los pulsos de GnRH y secreción preferencial de FSH impidiendo la debida maduración ovárica.

La teoría periférica, o hipótesis ovárica, busca la causa del SOP en una producción excesiva de andrógenos ováricos, que es la anomalía fundamental del síndrome. Deriva de los estudios *in vitro* que demuestran en las mujeres con SOP, un incremento de la concentración de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), un precursor de los andrógenos.

Este incremento en la respuesta de la 17-OHP implica que existe una alteración en la regulación enzimática por el citocromo P450c17 en las células tecaes ováricas. El P450c17 esta relacionado con la biosíntesis de andrógenos y tiene actividad 17-hidroxilasa y 17,20 liasa. La actividad incrementada de estas enzimas se traduce en la conversión exagerada de progesterona a 17-OHP por la 17-hidroxilasa y de 17-OHP a androstenediona por la 17,20 liasa ante el estímulo de las gonadotropinas.

Las células tecaes de las mujeres con SOP producen un exceso de andrógenos después de estimularse, cuando se comparan estos resultados con los de sus hermanas sanas.

Otra evidencia a favor de la teoría ovárica es la presencia de pequeños folículos, con cocientes elevados de andrógenos/estrógenos. Así mismo, el hecho de que las células granulosas se estabilicen y respondan a estímulos en el SOP, permite aseverar que la FSH podría bloquearse en el ovario.

Por último, la hipótesis insulínica se justifica por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo característicos del síndrome metabólico que se han asociado al desarrollo de OP e hiperandrogenismo.

El hiperinsulinismo provoca la aparición de SOP a través de dos mecanismos: por un lado la menor liberación de SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales) y en segunda instancia la estimulación de la esteroidogénesis ovárica a través de la insulina, el aumento del IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina) y disminución de su proteína transportadora (IGFBP-1). Estos estimulan a las enzimas 17 hidroxilasa y 17, 20 liasa, cuyos efectos ya hemos mencionado. Estos eventos se relacionan con un incremento de la fracción libre de testosterona. *In vitro* se ha demostrado que la insulina induce producción androgénica por las células tecaes, lo que supone un estímulo para su hipertrofia^{16,17}.

Los ovarios poseen sus propios receptores de insulina y por medio de una acción directa sobre los mismos, se podría favorecer una inducción enzimática en la síntesis de andrógenos, especialmente en pacientes con sobrepeso. Se sabe que el 50% de las pacientes con SOP muestran alteraciones de la fosforilación en el receptor de la insulina¹⁶.

Al contrario, las mujeres con ciclos menstruales regulares, aunque presenten hirsutismo, hiperandrogenemia y OP, poseen niveles plasmáticos de insulina normales.

El papel de la resistencia a la insulina en la etiopatogenia del SOP se demuestra también de forma inversa, ya que al asociar fármacos sensibilizadores a la insulina, como metformina y troglitazona, se observa una mejoría en el hiperandrogenismo, con la disminución de los niveles plasmáticos de testosterona.

Dado que no todas las mujeres insulinoresistentes presentan SOP, se supone existirían

factores hereditarios predisponentes que facilitarían la presentación del mismo. Menos probable es que la insulina actúe sobre los pulsos de secreción de LH y sobre la esteroidogénesis en la glándula suprarrenal.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SOP son heterogéneas (Tabla 1). Entre ellas, el hiperandrogenismo y la anovulación son las características más relevantes tal como fue definido por el NIHC. Las anomalías menstruales típicamente se manifiestan en el periodo prepuberal y la menarquia puede ser tardía. La anovulación crónica en el SOP esta asociada a cambios en la secreción de gonadotropinas que se presentan como oligomenorrea (8 a 10 ciclos menstruales/año) o amenorrea (ausencia de ciclo menstrual por tres o más meses) antes

de la menopausia. Los ciclos son generalmente anovulatorios y resultan en muchos casos en infertilidad. Entre las mujeres que se embarazan existe un elevado riesgo de aborto espontáneo, diabetes gestacional e hipertensión inducida por el embarazo.

El hiperandrogenismo se presenta clínicamente como hirsutismo, acné o alopecia de patrón masculino. Otros síntomas de mayor virilización secundaria al exceso de andrógenos son la profundización de la voz y la clitoromegalia, los que además deben hacer sospechar neoplasias productoras de andrógenos.

Las manifestaciones de laboratorio del hiperandrogenismo dependen del tipo de andrógenos cuantificados. Así, en el 90% de las mujeres con SOP los niveles de andrógenos séricos proceden del ovario, de la corteza suprarrenal o de ambos (Tabla 2).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de SOP*

Ginecológicas: anomalías menstruales, oligomenorrea, ciclos anovulatorios con problemas de fertilidad, hemorragia posmenopáusica vaginal y mayor incidencia de cáncer de endometrio, ovarios y, probablemente, de mama

Dermatológicas: acné en diferentes variedades (simple, quístico o rosáceo, *acantosis nigricans*, dermatitis seborreica)

Endocrinológicas: signos de virilización, como obesidad centrípeta, hirsutismo (aumento del vello terminal en labio superior, mentón, área periareolar, parte baja de línea alba), alopecia, clitoromegalia, incremento de la libido, hipotrofia mamaria, aumento de la masa muscular y tonos graves en la voz

Síndrome cardiovascular dismetabólico, definido por: Dislipemia: triglicéridos por encima de 140 mg/dL, o HDL-colesterol por debajo de 40 mg/dL, o tamaño de partículas de LDL-colesterol inferior a 0,260 mm

Resistencia a la insulina: glucosa plasmática rápida superior a 110 mg/dL, o diabetes mellitus 2

Obesidad: índice de masa corporal superior a 25 kg/m², cociente cintura/cadera mayor de 0,85, o cintura mayor de 100

Otras: elevación de la concentración de ácido úrico en suero o Niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno

* modificado de Fatterweit¹⁸.

Tabla 2. Niveles Séricos de Andrógenos en mujeres con SOP*¹⁹

Andrógeno	Ovario	Andrenal	Conv. periférica
Dehidro-epi-andro-tenediona sulfato (DHEA-S)	< 5	> 95	0
Androstenediona (A)	60	35	5 (a partir de DHEA-S)
Testosterona (T)	60	5	35 (de A)
Dihidrotestosterona (DHT)	0	0	100 de A y T
3 andros – tenediol glucurónico	0	0	100 de DHT

* valores en porcentaje de producción en diferentes localizaciones

* modificado de De Vane¹⁹.

La elevación de la testosterona libre es el indicador más sensible para determinar la presencia de hiperandrogenemia; debido a que los niveles elevados de insulina, frecuentes en el SOP y los niveles elevados de andrógenos inhiben la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Otras anomalías frecuentes son la elevación de la hormona luteinizante (LH), cuya ausencia no excluye una anomalía neurosecretoria o el diagnóstico de SOP, ya que sus niveles varían según la fase del ciclo menstrual, la actividad ovárica, el uso de anticonceptivos orales y el horario o frecuencia en la toma de muestra.

También se observan, estradiol sérico normal y concentraciones altas de estrona circulantes; intolerancia oral a la glucosa (> 35%) o bien diabetes mellitus tipo 2 (> 10%), tanto en pacientes delgadas como en las obesas.

Diagnóstico

En 1990, en Estados Unidos, a través de la National Institutes of Health Conference on PCOS (NIHC)^{13,20-21} se estableció como criterios mínimos para el diagnóstico de SOP la presencia de: 1) disfunción ovulatoria (oligomenorrea o amenorrea); 2) evidencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia de patrón masculino) o a través de laboratorio (niveles séricos elevados de andrógenos) y 3) exclusión de otras endocrinopatías capaces de producir hiperandrogenismo o irregularidad menstrual (hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, hiperplasia adrenal o síndrome de Cushing).

Recientemente en 2003, se revisaron los criterios diagnósticos en función de un consenso entre la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, exigiendo para el diagnóstico de SOP el cumplimiento de por lo menos dos de los siguientes tres criterios: 1) oligo o anovulación; 2) hiperandrogenismo clínico o documentado mediante laboratorio y 3) OP a examen ultrasonográfico y exclusión de otras causas etiológicas posibles²².

Estos criterios restringen el espectro fenotípico de SOP, en relación a la definición de la NIHC, ya que el 20 a 25% de las mujeres que ovulan regularmente presenta OP a la evaluación ultrasonográfica.

SOP y OP

El diagnóstico de SOP, no exigía hasta 2003 la presencia de OP detectada mediante ultrasonografía, ya que mientras 80 a 100% de las mujeres con SOP son portadoras de OP, también lo presentan el 20 a 25% de las mujeres sanas.

Los criterios ultrasonográficos para OP también han cambiado desde su primera descripción en 1986 (presencia de 8 o más quistes subcapsulares de 2 a 8 mm de diámetro, dispuestos alrededor o dentro del estroma ovárico engrosado). Actualmente se define el OP como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro, en cada ovario, o un incremento de volumen ovárico $\geq 10 \text{ ml}^{22}$.

Epilepsia y SOP

Algunos autores han sugerido que la epilepsia podría jugar un rol intrínseco en la génesis del SOP^{10,16,23}, mediante descargas epilépticas de la amígdala al hipotálamo que pudieran afectar la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)^{10,16}, aumentando la frecuencia pulsátil de la misma, lo que promovería la secreción incrementada de LH en relación a la de FSH, produciendo una elevación en la relación LH/FSH^{16,24}.

En este sentido, se ha reportado que el 20% de las mujeres con epilepsia del lóbulo temporal presentan SOP, el 25% de las mujeres con convulsiones parciales complejas y el 5% de aquellas con epilepsia generalizada^{15,16}.

Algunos estudios han demostrado un incremento en la frecuencia del pulso de LH mayor en los focos de localización izquierda que en los de localización derecha; por lo que el SOP será más frecuente en casos de descargas epilépticas en regiones temporo-límbicas izquierdas por sobre las derechas^{16,25}.

A su vez, los ciclos anovulatorios también predisponen y podrían gatillar descargas convulsivas límbicas, debido al descenso en los niveles de progesterona²³, hormona que incrementa el umbral convulsivo y que se encuentra disminuida en mujeres anovulatorias, incluidas aquellas con SOP; a lo que se suma la exposición de las estructuras temporo límbicas a estrógenos, que tienen un efecto proconvulsivante¹⁰.

Estas descargas temporolímbicas también pueden reducir los niveles séricos de dopamina, con un incremento secundario en la secreción de LH y prolactina por la hipófisis^{10,23}.

Trastornos bipolares y SOP

Si bien se han postulado diversos mecanismos implicados en la génesis de síntomas de SOP, tanto en la epilepsia como en el trastorno bipolar del ánimo, la evidencia apunta a la confluencia en ambas enfermedades en el uso de ácido valproico.

La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes epilépticas y menos en bipolares; pasaremos a revisarlos a continuación.

Ácido Valproico: ¿Un fármaco causante de SOP?

El valproato, es un ácido graso de cadena ramificada simple, que se une ampliamente a proteínas en cerca el 90% en el rango terapéutico habitual. La unión a proteínas varía según la concentración plasmática, con una fracción libre cercana al 15% en nivel plasmático de 100 µg/ml, la que aumenta a 30% en un nivel de 150 µg/ml.

Los efectos colaterales del uso de ácido valproico son numerosos, para el tema que nos atañe, uno de los efectos es el aumento de peso que se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes, con una ganancia ponderal que oscila entre el 3 y 71% y pérdida de cabello y alopecia en 13 a 24% de los sujetos²⁶.

Los mecanismos patogénicos relacionados con el incremento de peso secundario al uso de VPA, no son del todo conocidos. Se ha planteado la inhibición de la β oxidación, el desplazamiento del palmitato en su unión con la albúmina o cambios en el gasto energético y apetito a través del ácido gama amino butírico (GABA) en el hipotálamo.

La disfunción hepática también es frecuente (40%) en formas leves a moderadas usualmente dosis dependientes y reversibles. Con menor frecuencia se ha reportado pancreatitis, especialmente en los niños.

Ácido Valproico, bipolaridad y sobrepeso

Como se mencionó anteriormente, el ácido valproico induce con frecuencia aumento de peso, insulinoresistencia y obesidad, problema de salud pública que adquiere cada día más importancia, especialmente en los países desarrollados. En Estados Unidos un porcentaje cercano al 50% de la población es obesa o presenta sobrepeso²⁷.

Si bien el espectro de las consecuencias clínicas del incremento de peso son bastante amplias, la insulinoresistencia y sus efectos en el sistema reproductivo son de especial importancia, al estar altamente vinculada con la obesidad central y el síndrome metabólico. Recientemente, se ha planteado la hiperinsulinemia inducida por el uso de VPA como causa de síndrome metabólico u obesidad central, alteraciones lipídicas y síntomas de SOP e hiperandrogenismo.

Debido a que el apetito y la actividad física son afectados por los episodios de manía o depresión en pacientes bipolares, el número de episodios y el tiempo transcurrido desde la presentación de la enfermedad podrían influir en forma importante en la prevalencia de obesidad en estos pacientes²⁸.

Elmslie y cols, concluyeron que las mujeres bipolares presentan con mayor frecuencia sobrepeso y obesidad central, con mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. Aumento que estaría relacionado con el tratamiento y no con la enfermedad, siendo independiente de la edad, el número de episodios afectivos y el tiempo de padecimiento²⁸.

Enfermedades psiquiátricas, Ácido valproico e insulinoresistencia

Desde 1920 se observó que las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la entonces psicosis maníaco depresiva, hoy trastorno bipolar del ánimo, se asocian con insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2.

Inicialmente se planteó una relación intrínseca entre ambas. Hoy en día la controversia persiste. Se sugiere que la obesidad y el sobrepeso se relacionan con el trastorno de ánimo bipolar en función de su tratamiento, involucrando mecanismos posiblemente hormonales y ligados al sexo, con repercusión en el peso, resistencia a insulina, metabolismo de la glucosa y cambios en el sistema reproductivo²⁹.

Rasgon y cols³⁰ mostraron datos de un estudio en el que se evaluó la asociación de insulinoresistencia y trastorno bipolar, sugieren que la insulinoresistencia (45%) es frecuente entre las mujeres bipolares, sin tomar en cuenta el tratamiento estabilizador del ánimo que empleen. Tienen, sin embargo, una validez incierta debido a la elevada tasa de sobrepeso en la muestra (40%) y la ausencia

de reporte del número de mujeres delgadas que presentando insulinoresistencia recibían un determinado tipo de medicación.

El ácido valproico, como ácido graso, podría incrementar el flujo de ácidos grasos en el hígado, incrementando la gluconeogénesis, que eventualmente induciría una mayor producción y liberación de insulina.

Luef y cols³¹, encontraron que las pacientes tratadas con VPA tenían niveles más altos de insulina en comparación con aquellas tratadas con CBZ. Más aún entre las que recibían VPA, el 61% presentaba esteatosis hepática al examen ultrasonográfico, comparado con el 21% de aquellas tratadas con CBZ. Este acumulo de grasa intrahepática ha sido observado en pacientes con insulinoresistencia y con un peso corporal elevado y pudiera ser un factor de riesgo asociado al desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

No queda claro, sin embargo, si la insulinoresistencia precede al aumento de peso o es una consecuencia del mismo.

La leptina, un producto del gene OB, es considerada una señal que regula el peso corporal y el gasto energético a través del péptido Y, que estimula el consumo de alimentos y disminuye la termogénesis en el hipotálamo³². Existe una fuerte correlación entre los niveles de leptina, el IMC y el porcentaje de grasa total. La obesidad podría asociarse a una pobre sensibilidad a este compuesto, que aumentaría en forma proporcional al incremento de grasa. Así mismo, tanto los sujetos delgados como los obesos insulinoresistentes presentan niveles séricos elevados de leptina, la que aumenta en forma posterior y proporcionalmente al nivel de insulina³².

Pyvanen y cols³² demostraron que la obesidad ocurre en el mismo porcentaje de mujeres con epilepsia tomando VPA que en aquellas normales, pero con niveles de insulina mayores a similares IMC y sin diferencias significativas en los niveles de leptina; sugiriendo un rol causal del VPA antes que el de la obesidad en el desarrollo de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo insulino dependiente.

En este estudio también se evidenció que los sujetos delgados en tratamiento con ácido valproico, presentaban niveles más altos de insulina sérica que los controles, lo que significaría que la insulinoresistencia vista en pacientes obesos no resulta sólo del incremento

de peso sino probablemente de un efecto propio del VPA.

Ácido valproico, bipolaridad y trastornos endocrino reproductivos

Al igual que en la epilepsia, se ha reportado una mayor prevalencia de trastornos reproductivos en mujeres con trastornos bipolares. Un estudio de Matsunaga y Sarai³³ sugirieron que podría existir una relación entre estos trastornos psiquiátricos y las anomalías hormonales asociadas al SOP.

Rasgon y cols^{16,34}, evaluando pacientes bipolares encontraron que el 59% de las mujeres en tratamiento estabilizador del ánimo presentaron ciclos menstruales de mayor duración y el 18% franca oligomenorrea. Las anomalías del ciclo menstrual precederían a la presentación del trastorno anímico así como el uso de anticonceptivos orales (35%), sugiriendo que las mujeres bipolares tendrían una predisposición subyacente a ciclos menstruales más largos o anormales.

En 2000, Rasgon y cols³⁵ evaluando la relación SOP VPA en el tratamiento del trastorno bipolar, tomo en cuenta las características clínicas y hormonales de SOP en 22 mujeres con trastorno bipolar que recibían monoterapia con litio, VPA o terapia combinada Litio-VPA. Todas las pacientes en monoterapia con litio o terapia combinada y el 60% de las pacientes en monoterapia con VPA reportaron trastornos menstruales. Ninguna de ellas cumplía los criterios de SOP, tal como fue definido por la NIH; razón por la que concluyeron que no existía asociación significativa entre el SOP y el tratamiento con Litio o VPA en mujeres bipolares.

Otro estudio en mujeres bipolares fue conducido por O'Donovan y cols²⁹. Las mujeres que recibían VPA tuvieron un rango significativamente mayor de trastornos menstruales (47%) que las mujeres que no recibían tratamiento con VPA (13%), sin diferencias significativas en los IMC de los grupos e estudio, o los parámetros de laboratorio. Estimaron que el SOP estaba presente en el 41% de todas las mujeres tratadas con VPA en el trabajo.

Debido al diseño metodológico del estudio, no es posible afirmar una mayor prevalencia de SOP en mujeres que recibieron tratamiento con VPA, ni establecer una relación causal entre uno y otro.

Mc Intyre y cols³⁷ evaluaron mujeres bipolares

que recibían monoterapia con VPA o litio por lo menos durante 2 años evaluando los efectos del tratamiento en los parámetros metabólicos, hormonales y reproductivos. Incluyeron mediciones de hormonas que normalmente están alteradas en las mujeres con SOP, tales como FSH, LH y SHBG. Se reportó irregularidad menstrual en el 50% de las mujeres tratadas con VPA y 15% de las mujeres tratadas con litio, siendo más frecuentes en las obesas (IMC > 25 kg/m²) que en las delgadas. Todos los parámetros lipídicos estuvieron dentro de los rangos de referencia. Los niveles de testosterona libre y androstenediona fueron significativamente mayores que los rangos de referencia en las pacientes tratadas con VPA, estando la LH elevada en ambos grupos de tratamiento.

Concluyeron que estos datos preliminares sugieren que el VPA puede modificar en forma adversa la regulación reproductiva y resultar en algunos aspectos del síndrome metabólico en mujeres bipolares. Entre algunas limitaciones del estudio, destacan el diseño de corte transversal, el tamaño reducido de la muestra y la ausencia de un grupo de control.

Estudios en pacientes epilépticas

Una asociación entre el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico y el uso de fármacos anticonvulsivantes (FAC) fue sugerida inicialmente por Isojärvi y cols⁷ basados en la observación clínica de mujeres con epilepsia, quienes recibiendo FAC presentaban anomalías menstruales.

Estos investigadores continuaron su estudio original, con una serie de investigaciones para evaluar el impacto de los fármacos anticonvulsivantes en las mujeres con epilepsia. Estos estudios examinaron varios síntomas aislados de SOP, tales como la irregularidad de los ciclos menstruales e hiperandrogenismo en mujeres con epilepsia, pese a que ninguno de estos estudios reportó la prevalencia de SOP tal como era definido por la NIH en 1990 (Tabla 3).

Concluyeron que la ganancia de peso asociada al tratamiento con VPA puede conducir al desarrollo de un síndrome metabólico, incluyendo hiperinsulinemia, que se ha visto puede estimular OP y síntesis de andrógenos^{7-9,12,38}.

Los datos relacionados con la ganancia de peso y sus efectos en la función reproductiva son contradictorios, sugiriendo, que las muje-

res con epilepsia pudieran reaccionar en forma diferencial al tratamiento con VPA, en términos de ganancia de peso y por ello estar más predispuestas a desarrollar síndrome metabólico, hiperinsulinemia, OP e hiperandrogenismo. En forma alternativa, las mujeres con epilepsia pueden tener una anomalía reproductiva subyacente causada por factores independientes del tratamiento con VPA anomalía que sería agravada por la ganancia de peso. Sin embargo, la habilidad para determinar si el VPA o cualquier anticonvulsivante es directamente responsable de la producción de trastornos reproductivos observados, es difícil, debido a que sólo un estudio reportó anomalías menstruales en mujeres con epilepsia que no recibían tratamiento.

Otras investigaciones han intentado replicar los hallazgos de la serie de estudios de Isojärvi y cols (Tabla 3)^{7-9,12,38-39}. Los estudios de Murialdo⁴⁰, Bauer¹⁴, Bilo y cols¹⁵ concluyeron que la presentación de anomalías menstruales, hirsutismo y OP no se relacionan con el tratamiento anticonvulsivante^{14-16,40}.

Luef y cols⁴¹ compararon la frecuencia de síntomas de SOP en 43 mujeres con epilepsia que habían sido tratadas por al menos 3 años con VPA u otro anticonvulsivante. Los niveles de DHEA fueron mayores en las mujeres tratadas con VPA, pero los niveles de testosterona no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento, con FSH levemente elevada en pacientes que recibían otros FAC no VPA⁴¹. La presencia de niveles elevados de DHEA pudiera estar vinculada con producción de andrógenos por la corteza suprarrenal, indicando en forma indirecta algún efecto del VPA sobre las enzimas de la mismas y más específicamente sobre la enzima P450c17 que tiene funciones de 17 hidroxilasa y 17,20 liasa^{32,42}.

En un segundo estudio de 105 mujeres que recibían FAC por lo menos durante dos años, Luef y cols⁴³ detectaron OP en 25% de las pacientes tratadas con VPA con un peso corporal e IMC significativamente mayores en este grupo tratado con VPA, así como los niveles de glucosa postprandial, insulina, proinsulina y péptido C. Los autores concluyeron que pese a las diferencias metabólicas entre las pacientes recibiendo VPA, no había aumento significativo de trastornos menstruales o de la incidencia de OP que en las mujeres tratadas con FAC.

Tabla 3. Uso de fármacos anticonvulsivantes en pacientes epilépticas

Autor/año	N	Diseño	Medicación	SOP %	OP %	AM%
Isojärvi y cols 1993 ⁷	238	Controlado de corte transversal	VPA	NA	43	45
			CBZ	NA	22	19
			VPA + CBZ	NA	50	25
			Otro	NA	11	13
			S/tto.	NA	NA	0
Isojärvi y cols 1996 ⁹	65	corte transversal	VPA	NA	NA	NA
			CBZ	NA	NA	NA
Murialdo y cols ⁴⁰	101	corte transversal	Politerapia	NA	12	5
			CBZ	NA	21	20
			VPA	NA	0	18
			Poli+ VPA	NA	40	38
			Poli no VPA	NA	13	23
Bauer y cols 2000 ¹⁴	93	corte transversal	VPA	11	NA	39
			CBZ	10	NA	45
			> 1 FAC	0	NA	25
			s/medicación	10,5	NA	42
Bilo y cols 2001 ¹⁴	50	corte transversal	FAC + VPA	23	38	38
			FAC no VPA	24	29	45
			No FACs	31	31	25
Isojärvi y cols 2001 ⁴⁴	72	corte transversal	VPA	NA	62	NA
			CBZ	NA	14	NA
Luef y cols 2002 ⁴³	105	corte transversal	VPA	9	23	23
			Otros FAC	5	29	33
Morrell y cols 2002 ⁴⁵	94	corte transversal	VPA	NA	35	NA
			LMG	NA	38	NA
			Politerapia	NA	30	NA
			GBP	NA	33	NA
			CBZ	NA	29	NA
			PHT	NA	23	NA

Morell y cols⁴⁶ llevaron a cabo un estudio en 94 pacientes con epilepsia, no encontraron asociación estadística significativa entre el uso de ningún FAC y ciclos anovulatorios; sin embargo, se observó una mayor frecuencia de ciclos anovulatorios (39%) en las mujeres que recibían VPA (22%). Adicionalmente, las mujeres con epilepsia generalizada idiopática (EGI) presentaban niveles de testosterona libre y relación LH/FSH mayor.

En otro estudio Morrell y cols⁴⁵ concluyeron que en comparación con el tratamiento con LMG, el VPA está asociado a ganancia de peso y mayores niveles de andrógenos en mujeres con epilepsia. Sugirieron que estos datos son concordantes con la visión de que el hiperandrogenismo observado en pacientes

epilépticas tratadas con VPA, constituiría un efecto secundario del uso del fármaco, siendo el uso de LMG más apropiado para el tratamiento de mujeres epilépticas en quienes los aspectos endocrinos, metabólicos o reproductivos sean una preocupación. Este grupo incluiría a mujeres con preocupaciones por la ganancia de peso, diabetes, hirsutismo, SOP, disfunción menstrual o infertilidad.

Otros estudios

El mecanismo preciso de acción del VPA en la esteroidogénesis es difícil de aclarar, tanto en humanos como en estudios en animales. Por ello, algunos investigadores estudiaron los efectos del fármaco en la esteroidogénesis

utilizando cultivos de células porcinas ováricas^{42,47-48}.

En 2003 Taubol y Gregoraszcuk⁴², basados en un modelo animal particularmente bueno, por las similitudes con la fase lútea del ciclo ovárico humano⁴⁹; cocultivaron células tecales y granulosa que fueron expuestas a VPA en concentraciones de 100 a 250 µg/ml, con y sin estímulo de LH o FSH, suplementación de testosterona como sustrato para secreción de estradiol y evaluación separada de posible inducción de proliferación celular y de un posible efecto apoptótico.

Concluyeron que el VPA, afecta directamente la esteroidogénesis, en forma dosis dependiente y según el estadio de maduración folicular (mayor efecto a menor estadio de maduración). Así mismo, es capaz de aumentar significativamente la secreción de testosterona basal e inducida por LH; disminuir la secreción de estradiol, con escasa influencia de la FSH en la misma; disminuir la conversión de testosterona a estradiol y estimular la apoptosis de folículos pequeños y medianos.

Los hallazgos de alteraciones en la esteroidogénesis fueron significativos y dependientes de la dosis; sugiriendo que la acción del VPA podría estar mediada, al menos en parte, por un efecto sobre la actividad de la P450c17 aromatasas, modificada por el aporte hipofisario de gonadotropinas.

Demostraron también, que tanto en los folículos pequeños (propios de la fase folicular temprana y media del ciclo ovárico) como los medianos (fase folicular tardía y fase lútea) el VPA puede actuar como un agente apoptótico, no sólo incrementando la testosterona como hormona apoptótica sino también a través de un aumento en la actividad de la captasa 3. La acción proapoptótica podría estar mediada además por una remoción de estradiol del sistema⁴⁹.

Los resultados de un estudio previo de los mismos autores, sugerían que el VPA podría inhibir la conversión de testosterona a estradiol en cultivos celulares. Efecto no reversible al remover el VPA.

Al tratarse de estudios *in Vitro*, no es posible establecer si la irreversibilidad de los efectos en la esteroidogénesis podría o no mejorar o empeorar *in vivo*. Los hallazgos de Vainionpaa y cols en 1999, sugerirían que el hiperandrogenismo incrementa con el desarro-

llo puberal y el tiempo de tratamiento con VPA en niñas epilépticas entre 8 y 18 años⁶. Hallazgos compatibles con los de El-Khayat et al y Mikkonen et al^{50,51}.

Estudios más recientes, sugieren cambios en la expresión génica, con un incremento de la expresión de mRNA o de sus señales de transducción, en las células tecales ováricas⁵². En este sentido, Nelson y cols, en un estudio reciente concluyeron que la biosíntesis ovárica de andrógenos resultaría de modificaciones en la acetilación de histonas en la cromatina, lo que aumentaría la transcripción de genes esteroidogénicos⁵³.

Discusión

La evidencia sugiere que los síntomas aislados y el SOP son más frecuentes en mujeres con epilepsia o bipolares que en la población general. Los efectos de duración de la exposición a FAC en el desarrollo de trastornos reproductivos no ha sido establecida en forma definitiva, pero al igual que sus efectos estabilizadores del ánimo, podrían existir modificaciones intracelulares y extracelulares a largo plazo, tanto el sistema endocrino reproductivo como en la regulación del metabolismo de la glucosa.

En la mayoría de los estudios en los que se evaluó la LH, no se encontraron cambios significativos relacionados con el uso de VPA, pero respondiendo a la hipótesis insulínica, la elevación de esta hormona podría ser posterior y tardía en relación a los demás cambios metabólicos. La búsqueda específica la presencia de LH elevada implica buscar una similitud etiológica entre SOP, VPA Epilepsia o trastorno bipolar del ánimo, siendo más probable que los síntomas de SOP presentes en estas mujeres respondan a más de un mecanismo generando síntomas de SOP (síndrome similar al SOP) relacionados con el uso de FAC especialmente VPA antes que desencadenando un SOP propiamente dicho.

Los posibles mecanismos implicados en la aparición de síntomas de SOP relacionados con el uso de VPA, serían los siguientes:

- Aumento de peso en mujeres predispuestas puede desencadenar insulinoresistencia.
- Existe la posibilidad de que exista un bloqueo en la síntesis de estradiol a partir de

la testosterona, compatible con la presencia de SOP en mujeres delgadas.

- En pacientes con epilepsia el uso de FACS inductores enzimáticos favorece la degradación de la testosterona y puede enmascarar o evitar la presentación del síndrome. El VPA, al ser inhibidor enzimático, no desarrollaría este efecto.
- Los niveles de LH y su pulsatilidad no se incrementan durante el tratamiento con VPA (al contrario de lo que se suele observar en otras formas de SOP), lo que descarta la posibilidad de un efecto a través de los neurotransmisores gabérgicos que actúan sobre la pulsatilidad de la GnRH.
- Se desconoce la relación que puede tener el VPA directamente con los receptores de insulina en el cerebro y al igual que en su efecto estabilizador del ánimo, es posible que provoque cambios a largo plazo en segundos y terceros mensajeros.
- A nivel ovárico y suprarrenal es capaz de estimular la síntesis de testosterona y de sus precursores, en forma dosis dependiente.

Entender el o los mecanismos por los que los síntomas de SOP se presentan por el uso de VPA, facilita su prevención, evaluación y tratamiento, evitando efectos indeseables, para evitar daños o complicaciones en la salud física que influye inevitablemente en la salud mental y en la calidad de vida de las pacientes.

Conclusiones

Tomados en conjunto, los estudios mencionados en esta revisión no resuelven la controversia generada en relación a los FAC y el desarrollo de SOP. Una limitación obvia en la actual evidencia es el pequeño tamaño de los estudios y su diseño de corte transversal. Adicionalmente, la mayoría de los estudios no incluyen pacientes recién diagnosticadas sin tratamiento, imposibilitando la distinción entre el uso de FAC como factor causal de anomalías menstruales, hiperandrogenismo y SOP.

Por el momento, no existen contraindicaciones absolutas para el tratamiento con VPA y en cualquier situación deberá elegirse el fármaco anticonvulsivante que mejor control de síntomas aporte, tanto en el trastorno bipolar del ánimo, como en la epilepsia.

Recomendaciones

Antes de iniciar el tratamiento con un estabilizador del ánimo, es importante se determine la situación basal endocrino reproductiva de las pacientes a fin de ofrecerles una terapia que permita y mantenga la eutimia, sin deteriorar la calidad de vida o sus expectativas. En este sentido, conviene aplicar medidas inherentes al registro clínico; los exámenes complementarios y los signos de alarma de síndrome metabólico, obesidad central y SOP⁵⁴⁻⁵⁸.

Registro clínico:

- Regularidad y duración de los ciclos menstruales, edad de la menarquia, partos y abortos, si los hubiere.
- Determinación del IMC y el índice perímetro de cadera/ perímetro de cintura. Además, vigilar, controlar e intentar corregir el aumento de peso durante el tratamiento.
- Debe observar la aparición de signos de hiperandrogenismo a través de la exploración física.

Exámenes complementarios:

- LH, FSH.
- Testosterona libre y SHBG, y SDHEA.
- Glicemia e insulinemia basales.
- Ecografía ginecológica; de preferencia transvaginal.

“Signos de alarma”

- Aumento de peso superior al 20% o incremento del IMC.
- Perímetro cintura /cadera > 0,85
- Ciclo menstrual \geq a 35 o menor a 23 días.
- Hemorragia uterina anormal.
- Hipertricosis u otros signos de virilización.

Referencias

- 1.- Rowan A J. Valproate. In: Engel J Jr, Pedley TA, (eds). Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott H-Raven, 1997
- 2.- Muzina D J, El Sayegh S, Calabrese J R. Antiepileptic drugs in psychiatry; focus on randomized controlled trial. *Epilepsy Rev* 2002; 50: 195-202
- 3.- Davis L L, Ryan W, Adinoff B. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 15-175
- 4.- Lennkh C, Simhandl C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Jn Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 1-11

- 5.- Bowden C L, McElroy S L. History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1955; 56 (suppl 3): 3-5
- 6.- Vainionpa L, Rattya J, Knip M, Tapanainen J, Pakarinen A, Lanning P, *et al.* Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450
- 7.- Isojärvi J I T, Laatikainen T J, Pakarinen A, Juntunen K, Myllylä V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388
- 8.- Isojarvi J I, Tauboll E, Pakarinen A J, van Parys J, Rattya J, Harbo H F, *et al.* Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 290-6
- 9.- Isojarvi J I, Laatikainen T J, Knip M, Pakarinen A J, Juntunen K T, Myllylä V V. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 36: 579-584
- 10.- Herzog A G, Seibel M M, Schomer D L, Vitukaitois, Geschwind. Reproductive endocrine disorders in woman with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-346
- 11.- Herzog A G, Schechter S C. Valproate: and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42: 311-315
- 12.- Isojarvi J I, Tauboll E, Tapanainen J S, Pakarinen A J, Laatikainen T J, Knip M, Myllylä V V. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and a alternative view. *Epilepsia* 2001; 42: 290-304
- 13.- Stein I F, Leventhal M L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191
- 14.- Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger C E. Polycystic ovary Syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Rev* 200; 41: 163-167
- 15.- Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950-2956
- 16.- Rasgon N. The relationship between polycystic ovary Syndrome and antiepileptic Drugs. A Review of the evidence. *J Clin Psychopharmacology* 2004; 24: 322-334
- 17.- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800
- 18.- Fatterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Survey* 2000; 54: 403-415
- 19.- De Vane G, Czekala N M. Judd. Circulation gonadotropins, estrogens and androgens in Polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496
- 20.- Chang R S, Ketz S E. Diagnosis of Polycystic Ovary syndrome Baillieres. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 11: 307-333
- 21.- Dewailly D. Definition and significance of Polycystic ovaries Baillieres. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 11: 349-369
- 22.- Revised 2003, consensus of diagnostic criteria and long health related to Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 14: 41
- 23.- Ernst C L, Goldberg J F. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 4): 42-55
- 24.- Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36:53-88.
- 25.- Herzog A G. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1907-1910
- 26.- Sheth R. Metabolic Concerns associated with anti-epileptic Medications. *Neurology* 2004; 63 (suppl 4) 524-529
- 27.- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2003 Hyattsville, Maryland. 2003. DHHS. Publication 2003; 1232.
- 28.- Elmslie J, Silverstone T, Mann J, Williams S, Romans S. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 179-184
- 29.- Buse J. Metabolic side effects of antipsychotics, focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin psychiatry* 2002; 63 (suppl 4)
- 30.- Rasgon N L, Altshuler L L, Elman S. Increased insulin resistance in women with bipolar disorder. Poster presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting; May 18-23, 2002; Philadelphia, PA.
- 31.- Luef GJ, Waldmann M, Sturm W, Naser A, Trinkka E, Unterberger I, *et al.* Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Am Neurol* 2004; 55: 729-732
- 32.- Isojarvi J I, Tauboll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rattya J, Harbo H F *et al.* Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate – treated women. *Am J Med* 2001; 4: 290-296
- 33.- Matsunaga H, Sarai M. Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 825-842
- 34.- Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow P C. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 48-52
- 35.- Rasgon N L, Altshuler L L, Gudeman D, Burt, V K, Tanavoli S, Henedrick V, *et al.* Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 173-178
- 36.- O'Donovan C, Kusunaker V, Graves G, Bird D. Menstrual abnormalities and polycystic Ovary syndrome in women taking Valproate for Bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 64: 322-330
- 37.- McIntyre R S, Mancini D A, McCann S, Srinivasan J, Kennedy S H. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003; 5: 28-35
- 38.- Isojarvi J I, Rattya J, Myllylä V V, Knip M, Koivunen R, Pakarinen A J, *et al.* Valproate, lamotrigine an insulin mediated risk in women with epilepsy. *An Neurol* 1998; 43: 446-451
- 39.- Isojarvi J I, Laatikainen T J, Pakarinen A J, Juntunen K T, Myllylä V V. Menstrual disorders in woman with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsy* 1995; 36: 670-681
- 40.- Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P,

- Copello F, Gianelli M V, *et al.* Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526
- 41.- Luef G, Abraham I, Trinkla E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, *et al.* Hyperandrogenism, postprandial hyper-insulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91-102
- 42.- Tauboll E, Gregoraszcuk E L, Kolodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as apoptotic agent in Growing porcine. Ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2003; 44 (8): 1014-21.
- 43.- Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkla E, Seppi K, Unterberger I, *et al.* Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women *Neurol* 2002; 249: 837-841
- 44.- Isojarvi J I, Tauboll E, Pakarinen A J, van Parys J, Rattya J, Harbo H F, *et al.* Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-296
- 45.- Morrell M J, Isojarvi J, Taylor A E, Dam M, Ayala R, Gomez G, *et al.* Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Rev* 2003; 54: 189-199
- 46.- Morrell M J, Giudice L, Flynn K L, Seale C G, Paulson A J, Done S, *et al.* Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *An Neurol* 2002; 72: 704-711
- 47.- Gregoraszcuk E, Wojtowicz A K, Tauboll E, Ropstad E. Valproate induced alterations in testosterone, estradiol and progesterone secretion from porcine. Follicular cells isolated from small and medium sized ovarian follicles. *Seizure* 2000; 9: 480-485
- 48.- Tauboll E, Wojtowicz A K, Ropstad E, Gregoraszcuk E L. Valproate irreversibly alters steroid secretion patterns from porcine follicular cells *in vitro*. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 319-325
- 49.- Los M, Christof J, Bureka, Stroha C, Benedykb K, Hucg H, Mackiewicz A. Anticancer drugs of tomorrow: apoptotic pathways as targets for drug design. *Drug Discovery Today* 2003; 8: 67-77
- 50.- El-Khayat H A, Abd El-Basset F Z, Tomoum H Y, Tohamy S M, Zaky A A, Mohamed M S, *et al.* Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1106-1115
- 51.- Mikkonen K, Vainionpaa L K, Pakarinen A J, Knip M, Jarvela I Y, Tapanainen J S, Isojarvi J I. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445-450
- 52.- Wood J R, Nelson-Degrave V L, Jansen E, McAllister J M, Mosselman S, Strauss J F 3rd. Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects. *Physiol Genomics* 2005 Feb 10; 20: 233-243
- 53.- Nelson-DeGrave V L, Wickenheisser J K, Cockrell J E, Wood J R, Legro R S, Strauss J F 3rd, *et al.* Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799-808
- 54.- Fluck C E, Yaworsky D C, Miller W L. Effects of anticonvulsants on human p450c17 (17alpha-hydroxylase/17,20 lyase) and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Epilepsia* 2005; 46: 444-448
- 55.- Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig J. Polycystic ovary syndrome and valproic acid. *Rev Neurol* 2003; 37: 975-982
- 56.- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714
- 57.- Bauer J, Isojarvi JI, Herzog A G, Reuber M, Polson D, Tauboll E, *et al.* Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 121-125
- 58.- Piontek C M, Wisner K L. Appropriate clinical management of women taking valproate. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 161-163

ARTÍCULO ORIGINAL

El Litio como antisuicida

Eduardo Correa D.^(1,2) y Juan Carlos Martínez A.⁽²⁾

Lithium as an antisuicidal drug

Lithium is the only pharmacological strategy proven to be useful in the prevention of suicide, reaching similar mortality rates than those reported by general population. It is very interesting to observe how this rate drops, issue that does not involve only patients who reach a good response to lithium, but also those who do not reach the therapeutical response. Once lithium is suspended, suicidal acts increase, and the number of patients that commit suicidal acts and the mortality rate also arise. The first year of suspension is a critical period, where all rates are elevated, even higher than those reported before the use of lithium, having the rates again decreased in the second year after suspension of the drug.

Key words: Lithium, suicidal acts, antisuicidal effects.

Resumen

En el TB el litio es la única estrategia farmacológica verdaderamente útil en la prevención del suicidio, logrando aproximarse a tasas semejantes a las reportadas en la población general. Resulta de gran interés observar como esta reducción en la tasa de suicidios involucra no sólo a quienes alcanzan una buena respuesta terapéutica con litio, sino también a aquellos que no la alcanzan. Una vez suspendido el litio, aumenta notablemente el número de actos suicidas, el número de personas que cometen actos suicidas y la tasa de mortalidad; siendo el primer año post-suspensión un período crítico, puesto que todas las tasas se incrementan incluso por sobre lo reportado antes de haber iniciado la terapia con litio, disminuyendo estos valores a las tasas originales a partir del segundo año.

Palabras claves: Litio, actos suicidas, efectos antisuicidas.

Introducción

De acuerdo a las estadísticas norteamericanas, la tasa de suicidio anual en los años 1950, 1970 y 1990 se ha elevado desde el 10,8 a 11,1 y luego a 12,3 por 100.000 habitantes, respectivamente^{1,2}, triplicando su incidencia entre 1956 y 1977 en el grupo etario que va desde los 15 a los 24 años³. Durante el año 1998 la Organización Mundial de la Salud reportó 815.000 muertes por suicidio a nivel mundial, lo que equivale al 1,5% del total de las muertes anuales; siendo

la segunda causa de muerte en mujeres entre los 15 a 44 años y la novena entre los hombres en ese mismo grupo de edad^{2,3}. En los Estados Unidos se consuman anualmente 30.000 suicidios y se producen cerca de medio millón de intentos⁴, siendo la tasa de muertes por esta causa aproximadamente de 11,2/100.000². En términos generales, la prevalencia a lo largo de la vida de intentos de suicidio en la población general es algo superior al 2%, siendo la tasa de suicidio en el "mundo desarrollado" cercana a 16,6/100.000³.

(1) Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval de Viña del Mar.

(2) Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval Viña del Mar.

Considerando las autopsias psicológicas, en el 90% de los suicidios consumados, es posible encontrar diagnósticos claros de enfermedades psiquiátricas. Los trastornos del ánimo explican entre el 30 a 80% de todos los suicidios, los abusos de sustancia entre el 19 a 60% y la esquizofrenia sólo el 2 a 14%. Porcentajes menores se asocian a trastornos de ansiedad o de personalidad y a variadas enfermedades neurológicas y médicas⁹.

Se ha estimado que aproximadamente el 0,4% de las mujeres y de los hombres a quienes se les diagnostica un trastorno bipolar (TB), cometen suicidio cada año⁵, lo que, proyectándolo a lo largo de la vida puede alcanzar cifras del 15 ó 20%, es decir, una frecuencia 20 a 50 veces mayor que lo reportado en la población general⁶⁻⁹. Si bien históricamente se han mencionado cifras de suicidio que bordean al 20%, recientemente Inskip y cols (1998), utilizando una sofisticada metodología epidemiológica, con modelos y técnicas de inclusión computarizadas, muestran que las tasas de suicidio a lo largo de la vida son significativamente menores en los trastornos del ánimo, estimando cifras cercanas al 6%¹⁰. Lo publicado por estos autores impresiona muy razonable debido a que el riesgo suicida es mayor en algunas etapas de la vida y de la enfermedad.

Publicaciones recientes sostienen que entre el 26,6% y el 48%^{11,12} de los pacientes bipolares poseen historia de intentos de suicidio, con una alta tasa de letalidad. De hecho, uno de cada tres pacientes que intentan suicidio llega a consumir el acto comparado con uno de cada 18 en la población general^{13,9}. Por lo anterior, esta población está sujeta a un mayor riesgo durante toda la vida.

Las políticas gubernamentales no pueden estar ajenas a este problema. Se ha estimado que los costos directos (costos médicos) e indirectos (pérdidas por incapacidad o por muerte prematura) del TB en los Estados Unidos es de 45 billones de dólares, de los cuales cerca del 20% corresponden al impacto por suicidio^{2,3}. Sin ir más lejos, la *World Health Organization's Global Burden of Disease Study*, determina que el TB ocupa el sexto lugar entre todas las patologías médicas en cuanto a pérdidas de años de vida por muerte y por incapacidad¹³.

A diferencia de lo observado en la depresión unipolar, en el TB se ha postulado y luego

confirmado que el litio es la única estrategia farmacológica verdaderamente útil en la prevención del suicidio, logrando aproximarse a tasas semejantes a las reportadas en la población general⁹. El tema parece ir más lejos aún, dado que su efecto antisuicida sería independiente del diagnóstico de TB¹, reduciendo la mortalidad por suicidio también en pacientes esquizoafectivos y depresivos unipolares⁷. Resulta de gran interés observar como esta reducción en la tasa de suicidios involucra no sólo a quienes alcanzan una buena respuesta terapéutica con litio, sino también a aquellos que no la alcanzan. Lo anterior establece un dilema, ya que la suspensión del litio debe tener una justificación médica clara, objetiva y conocida por el paciente, además de hacerlo en pacientes con bajo riesgo suicida. Cambiar el litio por otro estabilizador es distinto de asociarlo a otro, cuando no se ha alcanzado una adecuada respuesta terapéutica, ya que el impulso suicida podría cobrar mayor fuerza, particularmente durante el primer año de suspensión⁷.

El objetivo de la presente revisión es revisar el papel del litio como antisuicida en los trastornos del ánimo, tras más de 50 años de uso en la clínica psiquiátrica.

Epidemiología del litio como antisuicida

El riesgo de conductas suicidas fue estudiado en 310 pacientes bipolares (186 bipolares I y 124 bipolares II) que consultaron en una clínica especializada en trastornos del ánimo, entre los años 1977 y 1997. Los pacientes fueron evaluados en promedio por 8,3 años antes de iniciar el tratamiento con litio y luego de instaurado el medicamento, seguidos durante 6,4 años. Del universo, 185 fueron observados un promedio de 3,7 años luego de suspendido el estabilizador -1 mes a 16,7 años-. Presentaron conductas suicidas 58 de los 310 pacientes, es decir, el 18,7%. Estos 58 pacientes potencialmente suicidas efectuaron 90 intentos en total durante el seguimiento y uno de cada cuatro pacientes que lo intentaron lo realizaron durante el primer año luego de la suspensión del tratamiento¹⁴. Mayores detalles se presentan en la Tabla 1.

Del análisis de la tabla anterior se concluye una notable reducción en la tasa de personas

Tabla 1. Tasas de Riesgo Suicida en Pacientes Bipolares¹⁴

Variable	Valor
A. Riesgo actos suicidas x 100 pacientes /año antes del tratamiento con litio	
a. Personas	1,79
b. Actos	2,30
B. Riesgo actos suicidas x 100 pacientes /año durante el tratamiento con litio	
a. Personas	0,355
b. Actos	0,355
c. Muertes	0,101
C. Riesgo actos suicidas x 100 pacientes /año después de suspendido el litio	
a. Personas	2,34
b. Actos	3,51
c. Muertes	0,877
C1. Durante el primer año de suspendido el litio	
a. Personas	3,24
b. Actos	7,11
C2. Después del primer año suspendido el litio	
a. Personas	2,00
b. Actos	2,29

que llevan a cabo conductas suicidas así como en el número de actos suicidas en la población estudiada, luego de iniciar tratamiento con litio¹⁴.

Previo al uso de litio algunos pacientes tuvieron conductas suicidas en más de una ocasión. Si se compara el riesgo antes de usar litio y luego de suspenderlo, se comprueba que la retirada de litio tiene un impacto incuestionable sobre el riesgo de actos suicidas, pues estos aumentan claramente durante el primer año de su suspensión, alcanzando la tasa “pre-litio” a partir del segundo año. Si comparamos el periodo de mayor protección –durante el uso de litio– con la de mayor riesgo –primer año de su suspensión–, el riesgo de actos suicidas aumenta casi 20 veces¹⁴.

En cuanto a la tasa de mortalidad, al suspender el litio, ésta aumenta a 0,87 por cada 100 pacientes por año, en comparación con 0,10 durante la mantención del litio; es decir, al discontinuar el fármaco, la tasa de mortalidad aumenta 8,6 veces¹⁴.

Baldessarini y cols (2003) identificaron 34 estudios entre 1970 y 2002 litio y suicidio. Estas investigaciones incluyen 67 grupos con un total de 16.221 pacientes. De los grupos estudiados, 42 habían sido tratados con litio por un promedio de 3,36 años, con un total de

15.323 pacientes y 25 sin litio seguidos por un promedio de 5,8 años, reuniendo un total de 2.168 pacientes. El riesgo de cualquier acto suicida en pacientes con trastornos del ánimo –intentos y suicidios completados– por cada 100 pacientes por año, alcanza un promedio de 3,1 en los pacientes que no reciben litio, tasa que baja significativamente a 0,21% /año durante el tratamiento con él, lo que significa una reducción de casi 15 veces en la tasa de actos suicidas, cifra cercana a la observada en la población general. Se observa una reducción mayor en los intentos por sobre los suicidios consumados, tasas que se reducen 14,9 y 5,43 veces respectivamente¹⁵.

Al revisar los datos por tipo de enfermedad, los trastornos bipolares, mostraron una reducción total de actos suicidas de 6,10%/año sin litio a 0,295%/año con litio, es decir, una reducción de 95,2% ó 20,7 veces. Si se considera un grupo mixto de pacientes, conformado por pacientes bipolares, esquizoafectivos y depresivos recurrentes, la tasa para todos los actos suicidas eran de 2,12%/año sin litio, *versus* 0,193%/año, lo que implica una reducción de 11,0 veces o del 90,9% de riesgo¹⁵.

Por otra parte, Baldessarini y cols (2003), en el mismo metaanálisis al cual hemos hecho

referencia en párrafos anteriores, analizan por separado los actos suicidas en bipolares tipo I, II y depresivos monopolares recurrentes. En pacientes sin litio, los actos suicidas en bipolares I alcanzan a 2,73%/año, en bipolares II 1,70%/año, y en depresivos unipolares 1,33%/año. En profilaxis con litio se aprecia una significativa reducción en los tres grupos, en bipolares I la frecuencia de los actos se reduce a 0,90%/año, en bipolares II a 0,30%/año y en depresivos unipolares no se consignan actos en el grupo estudiado (Tabla 2)¹⁵.

Otro metaanálisis encontró que en 11.085 pacientes que mantenían tratamiento con litio, la tasa de suicidio era de 0,13%/año, comparado con 0,55%/año (n = 24.224) de pacientes que no mantenían terapia de mantención con dicho fármaco⁶.

Müller-Oerlinghausen, considerando el efecto antisuicida del litio sugiere ser extremadamente cauto en suspender dicho fármaco incluso en pacientes en que no se alcanza una buena respuesta o profilaxis, ya que igual produciría un efecto protector contra los actos suicidas, por lo que sería aconsejable en estos casos agregar un segundo estabilizador en vez de cambiar a otra monoterapia⁷.

Más aún, otro estudio muestra que cuando la discontinuación es rápida –de 1 a 14 días– la tasa de actos suicidas duplica a la que se produce entre aquellos pacientes sometidos a retiro gradual –15 a 30 días–¹⁶. Cuando la discontinuación rápida se asocia con una mayor y más precoz recurrencia que cuando ésta es gradual en población bipolar¹⁷ como en mujeres bipolares, controles y embarazadas¹⁸. Estos hallazgos sugieren un alto riesgo mórbido, en los meses inmediatamente siguientes a la discontinuación del litio.

Efecto antisuicida del litio *versus* otros estabilizadores

Pese a la introducción de nuevos estabilizadores del ánimo, son muy pocos los estudios que comparan su potencial efecto antisuicida como el establecido con el litio. Para determinar si el efecto antisuicida del litio es compartido por otros agentes psicotrópicos, Thies-Flehtner y cols (1996), compararon el tratamiento de mantención con litio y carbamazepina en 175 pacientes bipolares. No se evidenciaron intentos o muertes por suicidio en el grupo con litio, *versus* 9 eventos suicidas con carbamazepina (p = 0,01)¹⁹.

En el mismo estudio se realizó un seguimiento de 285 enfermos bipolares y esquizoafectivos durante dos años y medio, en que de un grupo de 146 recibieron litio y 139 carbamazepina. Entre los pacientes que recibieron litio no hubo actos suicidas, mientras que en el grupo con carbamazepina hubo cuatro suicidios y cinco intentos, una diferencia estadísticamente significativa⁷.

Kleindienst y Greil (2000), efectuaron una observación de 2,5 años comparando la eficacia entre el litio y la carbamazepina en 171 pacientes bipolares diagnosticados por DSM-IV. Se encontró que en bipolares I el litio era superior a la carbamazepina en la prevención del suicidio, siendo ambos fármacos igualmente útiles en bipolares II y bipolares no especificados²⁰.

Goodwin y cols (2003), en un estudio no controlado examinaron el riesgo de intentos y suicidios consumados en pacientes ambulatorios con TB I y II, mayores de 14 años seguidos por un promedio de 2,9 años. Los pacientes recibieron litio, divalproato o carbamazepina durante este período, terminando la evaluación

Tabla 2. Tasa de actos suicidas con y sin litio en BP I –BP II – EDM¹⁵

Resultado	Con LI (%/año)	Sin LI (%/año)	Porcentaje de reducción
Bipolar I	0,9	2,73	67,1
Bipolar II	0,30	1,70	82,1
EDM recurrente	0,00	1,33	100

*Las tasas se miden por 100 personas-por año.

por fallecimiento, suspensión del plan de salud o por cumplirse el período límite del seguimiento. Se identificaron tres clases de actos suicidas: mortalidad por suicidio, intentos suicidas que requerían de hospitalización e intentos suicidas que consultaban en servicios de urgencia sin requerir hospitalización. El riesgo de actos suicidas durante el tratamiento del litio, fue considerado como la referencia para comparar las tasas obtenidas por los otros estabilizadores. De un universo de 20.638 pacientes seguidos por hasta ocho años, con un claro predominio femenino, el 70% de ellos recibían adicionalmente tratamiento antidepresivo. Del total de pacientes hubo 53 suicidios, 338 intentos que resultaron en hospitalización y 642 intentos que sólo requirieron atención en servicios de urgencia. En la Tabla 3 se muestra el número y tasa de intentos y de suicidios consumados durante el período de exposición según tipo de estabilizador¹³.

Tanto las tasas de intentos como muertes por suicidio fueron significativamente mayores en pacientes con divalproato que con litio; lo mismo ocurre con los intentos suicidas al comparar litio con carbamazepina. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al comparar las tasas de muerte por suicidio. Cabe hacer notar que, durante el período sin estabilizadores, 8 – el 32%– de las 25 muertes por suicidio ocurrieron dentro de los primeros 30 días de la suspensión de los fármacos. Al

ajustar parámetros tales como edad, sexo, año de diagnóstico, comorbilidad médica y psiquiátrica, y uso concomitante de otros psicotrópicos se observa una clara significación estadística en las tasas de muerte por suicidio, de intentos que requirieron hospitalización y de intentos que precisaron atención sólo en sala de urgencia, siendo 2,7, 1,7 y 1,8 veces más altas con valproato que con litio, respectivamente. Los autores comentan que los resultados con carbamazepina tienen bajo poder estadístico debido a que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes recibieron monoterapia¹³.

Yerevanian y cols (2004), critican el estudio anterior objetando la ausencia de registros y la dificultad en determinar el grado de adherencia que pudo llevar a error teniendo en consideración que probablemente en períodos que se hayan señalado como de exposición a fármaco, los pacientes no hayan estado tomándolo, con un aumento por ende del riesgo suicida. Refieren también que durante el estudio, más pacientes cambiaron el litio por divalproato que viceversa; asumiéndose que cualquier cambio de un medicamento a otro, se asocia con un aumento del riesgo de la conducta suicida. Por lo anterior, los pacientes que reciben divalproato, podrían haber estado en mayor riesgo de actos suicidas, debido a su exposición a modificaciones más frecuentes de esquema terapéutico, más que debido a los medicamentos *per se*²¹.

Goodwin y cols (2004), responden a las

Tabla 3. Número y tasa de intentos suicidas y suicidios durante el período de exposición a cada tipo de estabilizador¹³

	Li sólo	DVP sólo	CBZ sola
Personas-año			
Intentos suicidas	16.020	10.669	2.516
Muertes suicidio	13.597	8.297	2.036
Intentos hospitalización			
Número eventos	67	112	39
Tasa eventos por 1.000 personas/año	4,2	10,5	15,5
Valor de p *		< 0,001	< 0,001
Muertes por suicidio			
Número eventos	9	14	2
Tasa eventos por 1.000 personas/año	0,7	1,7	1,0
Valor de p *		0,04	0,86

*el riesgo durante el tratamiento con litio sólo es la categoría de referencia para comparar los otros estabilizadores.

Li = Litio, DVP = Divalproato, CBZ = Carbamazepina.

críticas contra-argumentando que en relación a la adherencia al tratamiento, esto podría ocurrir con todos los medicamentos, resultando en un error conservador. En relación a la crítica respecto del uso concomitante de antidepresivos, los autores señalan que mientras algunos argumentan a favor y otros en contra de esta práctica, su uso parece ser más la norma que la excepción, señalando la convicción de que los efectos de los tratamientos deben ser estudiados en condiciones clínicas reales. Conuerdan con Yerevanian y cols, en cuanto a que el cambio de un fármaco a otro puede asociarse a un mayor riesgo de conductas suicidas y en que el cambio del tratamiento desde litio a divalproato era más común que lo opuesto. Los autores señalan haber realizado dos análisis adicionales para responder esta pregunta. Primero, incluyeron un ajuste a nivel personal para el cambio de medicamento en los modelos de regresión, resultando sin efecto en los riesgos. Segundo, un análisis de subgrupo, que excluía cualquier tiempo posterior a cambios de medicamentos, demostró similares resultados. Explican que por razón de falta de espacio en la publicación, no pudieron reportar estos análisis adicionales²².

A diferencia de lo reportado por otros grupos, en pacientes provenientes de la práctica privada, Yerevanian y cols (2003), no encuentran diferencias entre actos suicidas en 140 enfermos tratados con litio, valproato o carbamazepina⁹. Si bien no hay diferencias de acuerdo al fármaco usado, hay variables que pueden explicar, al menos en parte, estos resultados discordantes con los referidos más arriba. El universo es pequeño, todos los pacientes fueron atendidos por un solo psiquiatra experto en el tema, lo cual permitiría establecer una alianza terapéutica con la mayoría de ellos, lo que seguramente actúa como factor protector asociado. Además, es frecuente que pacientes de consultas privadas posean un acceso más fácil a su médico y correspondan a pacientes menos graves, con mejor red de apoyo psicosocial, si se comparan con pacientes reclutados en centros universitarios.

Antidepresivos y suicidio

Resulta de interés apreciar lo que ha sucedido con los actos suicidas y el uso de fármacos antidepresivos, considerando la comprobación

de la hipótesis de la acción antisuicida del litio. En los últimos 40 años se ha verificado un notable aumento del número de fármacos probadamente eficaces para los trastornos del ánimo, cuyo mayor incremento ocurre entre los antidepresivos, de uso extensamente difundido^{1,23}. Se esperaba que el uso masivo y vigoroso de los antidepresivos podría haber provocado una fuerte disminución en la tasa de mortalidad por dichos trastornos, pero los estudios epidemiológicos no han avalado tal esperanza^{1,7,23}. Un metaanálisis realizado por la *Food and Drug Administration (FDA)* concluye que el uso de antidepresivos como factor antisuicida no resulta superior al placebo²⁴. Concordante con lo anterior, un estudio encuentra que la fluoxetina no tendría un efecto protector sobre el suicidio al ser comparado con el placebo, en depresiones breves recurrentes²⁵.

Cabe destacar que estudios realizados en Estados Unidos y Suecia mostraron que sólo un 12 a 16% de los pacientes que cometen suicidio habían recibido algún antidepresivo, pese a haber presentado probables cuadros depresivos, de acuerdo a autopsias psicológicas^{26,27}.

Contrario a lo antes señalado, estudios europeos sugieren que el incremento en el uso de psicotrópicos se ha asociado a disminución en las tasas de suicidio. Así, en Suecia, la tasa de suicidio ha disminuido en un 19% conjuntamente con el incremento en el uso de antidepresivos desde 1991 a 1996². En Finlandia, el mayor consumo de antidepresivos coincide con una disminución significativa de las tasas de muerte por suicidio entre los años 1990 y 1995, señalando que el incremento del 1% en el uso de antidepresivos se relaciona con la disminución de 0,23 suicidios por 100.000 adolescentes por año¹. Pese a lo anterior, los autores postulan que el efecto potencial antisuicida de los psicotrópicos no sería fácil de establecer, toda vez que influyen variados factores, tales como la pobre adherencia a tratamientos, insuficientes intervenciones psicosociales, condiciones comorbidas no tratadas y falta de programas antisuicidas².

Litio y abandono

La discontinuación de la terapia de mantenimiento con litio es seguida por recurrencias en el paciente bipolar, con aparición más precoz

de manía que de depresión. El tiempo que demora el 50% de los pacientes en presentar una nueva fase-manía o depresión- después de discontinuar el litio es, en promedio, cinco meses. La suspensión significa un importante acortamiento, unas 7 veces, de los intervalos interepisódicos existentes antes del tratamiento de mantención en los mismos pacientes²⁸. Persiste por resolver si la morbilidad que sigue a la discontinuación del litio es el reflejo de la historia natural de los trastornos del ánimo no tratados o si la discontinuación *per se* agrega riesgo. La constatación que el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia sea más corto que el intervalo interepisódico más breve previo al inicio de la terapia de mantención en un mismo paciente, sugiere que el riesgo de recaída post discontinuación podría ser mayor que el riesgo de recurrencia en los trastornos bipolares no tratados, particularmente en los meses siguientes a la discontinuación del litio. Tal efecto podría representar el impacto de un factor de estrés farmacodinámico. Se ha planteado que el riesgo de recurrencia de la discontinuación post tratamiento podría ser modificada al permitir que exista un tiempo para la readaptación gradual de la persona al estado libre de la droga²⁸. No sabemos de qué manera podría influir la discontinuación y la eventual recaída en el riesgo suicida de los pacientes con trastornos del ánimo. El problema parece más complejo cuando conocemos hallazgos que sugieren que la disminución de la morbilidad anímica no necesariamente se correlaciona con una disminución en la tasa suicida²⁹.

Kallner y cols (2000), presentan el seguimiento por 30 años de 405 pacientes bipolares -6.014 pacientes-año-, estudiando el impacto de la profilaxis con litio en la tasa de suicidio. Dividen a los pacientes en tres grupos: grupo A aquellos que asistieron a la clínica de trastornos de ánimo hasta su muerte o hasta el final del estudio; grupo B aquellos que dejaron de asistir a la clínica pero continuaron tomando litio; grupo C aquellos que dejaron de asistir y abandonaron la toma del litio. La tasa de suicidio fue de 0,35%/año pacientes/año en el grupo A, 0,51%/año en el grupo B y 0,63%/año en el grupo C³⁰. Cabe destacar que los pacientes del grupo A fueron controlados cada 3 a 4 meses, la enfermera a cargo tenía más de 20 años en el programa y el 80% de los pacientes

eran controlados periódicamente por dos médicos durante años. Resulta difícil separar el efecto profiláctico del litio del impacto provocado por una supervisión continua y de la relación afectiva que establecen los pacientes con un equipo médico que ha trabajado durante años con ellos. Con el objetivo de precisar el efecto profiláctico del litio sobre el suicidio, se determinó la tasa de suicidio entre pacientes que continuaban con litio pero no estaban en controles (grupo B), con aquellos que abandonaban el tratamiento (grupo C); aumentando el riesgo suicida en un 45% cuando se discontinuaba el litio. El efecto de la atención continua en una clínica especializada fue determinado comparando el riesgo suicida entre los grupos A y B, incrementándose en un 20% en este último grupo. El riesgo suicida en el grupo A podrían haber influido factores psicosociales que no fueron considerados. Por ejemplo, 15 de los 18 bipolares que cometieron suicidio eran solteros o divorciados³⁰.

Resulta de interés conocer lo que ocurre en un grupo de pacientes que tenían en común haber cometido actos suicidas antes del iniciar la profilaxis con litio. Bocchetta y cols (1998), estudiaron 100 pacientes con ese antecedente. Los resultados fueron analizados en términos de intentos suicidas o suicidios concretados, después de 10 años de la admisión a una clínica psiquiátrica. De los 100 pacientes, 10 cometieron suicidio, nueve de los cuales habían discontinuado la profilaxis con litio en plazos que iban desde 2 semanas a 7 años antes de la muerte y el otro tenía niveles plasmáticos menores a 0,7 mmol/L en el control previo a su muerte. De los suicidas, cinco habían tenido una pobre respuesta al litio, 4 una respuesta parcial y sólo uno una respuesta total. La tasa de suicidio con litio fue de 0,1%/año *versus* 3,4%/año que se describe sin una profilaxis adecuada; por lo tanto, al calcular el riesgo suicida, éste fue 34 veces mayor al estar sin litio si se compara con el período de una adecuada profilaxis. La incidencia de intentos de suicidio fue similar durante el período antes de recibir el litio (9,3%/año) a la que se observa después de discontinuar el tratamiento (8,3%/año), siendo casi 6 veces menor durante la profilaxis (1,6%/año)³¹.

Pese a todas la evidencia recién comentada, más del 50% de los pacientes con trastornos recurrentes del ánimo y que sufren continuas

recaídas, no reciben intervención terapéutica para tratar o prevenir nuevos episodios mórbidos y de suicidio⁸.

Intoxicación deliberada por litio

A pesar de la potencial letalidad de una sobredosis por litio, un estudio retrospectivo sobre la población representativa de todos los suicidios en pacientes tratados con litio ocurrida en un año en Finlandia, muestra que sólo el 10% (2 de 20) utilizaron el litio como método letal, mientras que un incumplimiento en la profilaxis fue reportado en la mayoría (85%) de las víctimas³².

El uso de litio con afanes suicidas es infrecuente. En un estudio que describe las características de 81 pacientes intoxicados por litio atendidos, se constata que 63 (77,8%) se intoxican deliberadamente y a 18 (22,2%) les ocurre sin buscar provocarla. En ambos grupos predominaban las mujeres y los pacientes más jóvenes. Tres de cada cuatro tenía antecedentes de intentos suicidas, siendo estos actos significativamente más frecuentes entre los pacientes con intoxicación deliberada si se comparan con el grupo que se intoxicó casualmente mientras recibía el tratamiento con litio. La intoxicación deliberada ocurre preferentemente durante el primer año de tratamiento. En el grupo intencional, el 90% de los pacientes recibía un tratamiento farmacológico adicional, siendo los antidepresivos los fármacos más frecuentemente asociados³³.

Teorías de la prevención

Se ha postulado que el efecto antisuicida del litio podría estar relacionado con sus propiedades serotoninérgicas -antiagresivas y controladoras del impulso-, y/o con la acción estabilizadora del ánimo^{4,34,35}. La teoría serotoninérgica es controversial, ya que si ese fuese el mecanismo, otros fármacos con acción serotoninérgica como algunos antidepresivos tendrían un mayor efecto antisuicida³³; además, la clozapina, que tiene efecto antisuicida en pacientes esquizofrénicos, y que es antagonista de algunos receptores serotoninérgicos, hace dudar respecto a esta teoría³⁵.

Otro factor que se propone es que el litio por

sus controles periódicos, requiere de un contacto más cercano entre el médico y el paciente, lo cual disminuye la probabilidad de suicidio³⁵. Claramente, este es un tema que requiere de mayores investigaciones y estudios que permitan dilucidar cual es el mecanismo de acción del litio como agente antisuicida³⁵.

Conclusiones

Hemos querido mostrar la evidencia alcanzada en varios estudios que confirman lo observado clínicamente respecto del menor riesgo de suicidio durante el tratamiento con litio, lo que debería llevar los clínicos y a los centros formadores a mirar con preocupación la disminución del empleo de este fármaco por los psiquiatras, particularmente entre los más jóvenes.

La elección y decisión del uso del litio sobrepasa el fin del presente artículo, pero pensamos que es necesario, al momento de elegirlo, recordar y contemplar que su discontinuación suele traer como consecuencia el aumento del riesgo suicida, al menos durante el primer año después de la suspensión.

Finalmente, es importante recordar que para alcanzar una mayor prevención del suicidio en los trastornos del ánimo es indispensable complementar al necesario tratamiento farmacológico, un control médico periódico, psicoeducación y las valiosas y probadas estrategias psicoterapéuticas que el caso particular precise, que además facilitan la mejor convivencia con estas enfermedades.

Referencias

- 1.- Coryell W, Arndt S, Turvey C, Endicott J, Solomon D, Mueller T *et al.* Lithium and suicidal behavior in major affective disorder: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 193-197
- 2.- Ernst C L, Goldberg J F. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 14-41
- 3.- Tondo L, Baldessarini R J. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 97-104
- 4.- Jamison K R. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 47-51
- 5.- Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R J. Suicidal behavior in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2003; 17: 491-511
- 6.- Coppen A, Farmer R. Suicide mortality in patients on

- lithium maintenance therapy. *J Affect Disord* 1998; 50: 261-267
- 7.- Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity on the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 1172-1175
 - 8.- Müller-Oerlinghausen B. How should findings on antisuicidal effects of lithium be integrated into practical treatment decisions?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 126-131
 - 9.- Yerevanian B I, Koek R J, Mintz J. Lithium, anti-convulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 223-228
 - 10.- Inskip H M, Harris E C, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 35-37
 - 11.- Bottlender R, Jager M, Strauss A, Moller H J. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Clin Neurosci* 2000; 250: 257-261
 - 12.- Goodwin F K, Jamison K R. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990 pp 227-244
 - 13.- Goodwin F K, Fireman B, Simon G E, Hunkeler E M, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290: 1467-1473
 - 14.- Tondo L, Baldessarini R J, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 405-14.
 - 15.- Baldessarini R J, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 5): 44-52
 - 16.- Baldessarini R J, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 77-84
 - 17.- Faedda G L, Tondo L, Baldessarini R J, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid versus gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 448-55.
 - 18.- Viguera A C, Nonacs R, Cohen L S, Tondo L, Murray A, Baldessarini R J. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-184
 - 19.- Thies-Flechtner K, Muller-Oerlinghausen B, Seibert W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 103-107
 - 20.- Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorders: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (suppl 1): 2-10
 - 21.- Yerevanian B I, Koek R J, Feusner J D. Pharmacotherapy and risk of suicidal behaviors among patients with bipolar disorder. *JAMA* 2004; 291: 939 letter
 - 22.- Goodwin F K. Pharmacotherapy and Risk of Suicidal Behaviors Among Patients With Bipolar Disorder-Reply. *JAMA* 2004; 291: 940 letter
 - 23.- Tondo L, Hennen J, Baldessarini R J. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 163-172
 - 24.- Kahn A, Warner H A, Brown W A. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials an analysis of de Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-317
 - 25.- Montgomery D B, Roberts A, Green M. Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 224: 211-215
 - 26.- Isacson G, Bergman U, Rich C L. Antidepressants, depression and suicide: an analysis of the San Diego study. *J Affect Disord* 1994; 32: 277-286
 - 27.- Isacson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. Psychotropics and suicide prevention: implication from toxicological screening of 5281 suicides in Sweden 1992-1994. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 259-265
 - 28.- Baldessarini R J, Tondo L, Vigiera A C. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999; 1: 17-24
 - 29.- Schou M. Perspectives in lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disord* 1999; 1: 5-10
 - 30.- Kallner G, Lindelius R, Petterson U, Stockman O, Tham A. Mortality in 497 Patients with Affective Disorders Attending a Lithium Clinic or after Having Left it. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 8-13
 - 31.- Bocchetta A, Ardaur R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, Del Zompo M. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 384-389
 - 32.- Isometsa E, Henriksson M, Lonnqvist J. Completed suicide and recent lithium treatment. *J Affect Disord* 1992; 26: 101-104
 - 33.- Montagnon F, Said S, Lepine J P. Lithium: poisonings and suicide prevention. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 92-95
 - 34.- Nilsson A. Lithium therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 2): 85-88
 - 35.- Tondo L, Ghiani C, Albert M. Pharmacologic interventions in suicide prevention. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 25): 51-55

Estimulador de nervio vago en el tratamiento de la depresión refractaria

Manuel G. Campos P.⁽¹⁾

Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression

Treatment-resistant depression is a grave problem for the patient's quality of life, besides the death risk that it implicates. On 2004, the FDA approved the vagal nerve stimulation (VNS) for the treatment of these patients. The VNS is a dispositive that employs programmed electrical efferent stimuli to the brain activity. This stimulator device has been used since the nineties in the treatment of intractable epilepsy. In these patients, it was noticed a positive effect on mood that was not simply secondary to the decrease on seizure frequency, which led to the studies of VNS in refractory depression. Data showed that after the first year of the implant, over 40% of the patients with refractory depression responded to this treatment. This review paper analyzes the story, action mechanism and the results of the clinical use of VNS.

Key words: Vagus nerve stimulation, resistant depression, refractory epilepsy.

Resumen

La depresión refractaria a tratamiento (DRT) médico convencional es un grave problema para la calidad de vida del paciente, incluso con riesgo de vida. El año 2004 la FDA aprobó el estimulador del nervio vago (ENV), para el tratamiento de la DRT. El ENV es un dispositivo que por estímulos eléctricos programables eferentes modula la actividad cerebral. Este equipo se usa desde la década de los noventa en el tratamiento de la epilepsia refractaria no susceptible de cirugía resectiva del foco epileptógeno. En estos pacientes se observó una importante mejoría de su estado de ánimo, incluso independiente del control de las crisis epilépticas, lo que derivó en estudios para aplicar el ENV en la DRT. La información demostró que al año de implantación del ENV sobre el 40% de los pacientes portadores de depresión refractaria responden a este tratamiento. Esta revisión analiza la historia, mecanismo de acción y resultados en el uso clínico del ENV.

Palabras claves: Estimulador de nervio Vago, depresión refractaria, epilepsia refractaria.

Introducción

La depresión tiene una prevalencia de 5% en EE.UU.¹ y generalmente se manifiesta en forma recurrente. El tratamiento de la depresión aspira a alcanzar la remisión completa de los síntomas, la reinserción del paciente en una vida normal y la prevención de recurrencias.

Se ha definido como depresión refractaria a tratamiento médico (DRT), aquella en la cual el paciente no responde a las herramientas terapéuticas actuales. De este modo, no se alcanza una respuesta luego de seguir los algoritmos conocidos mediante diversas combinaciones de fármacos psicotrópicos y psicoterapia.

El estimulador del nervio Vago (ENV) es un

⁽¹⁾ Departamento de Neurocirugía, Universidad Católica de Chile.

dispositivo distribuido por la empresa *Neuro-Cybernetic prótesis (NCP, System, Cyberonics, Houston, Texas, EE.UU.)*, el cual se usa desde hace aproximadamente 10 años en el tratamiento de la epilepsia refractaria de pacientes no candidatos a cirugía resectiva cerebral²⁻⁷. En estos pacientes se observó una importante mejoría de su calidad de vida, debido a que presentaban mejor estado de ánimo y mejor rendimiento cognitivo, independiente del control de sus crisis epilépticas. Dado lo anterior, se realizaron estudios de ENV en casos de DRT⁸⁻¹⁵, siendo ya aprobado su uso en Europa y Norteamérica.

Este texto presenta una revisión de los mecanismos de acción del ENV, así como de sus actuales indicaciones en depresión.

Antecedentes históricos

En el año 1938, Bailey y Bremen estimularon el nervio vago en gatos provocando desincronización del electroencefalograma (EEG). En 1952, la estimulación intermitente del nervio vago redujo o eliminó la actividad interictal en el EEG de gatos con epilepsia inducida por medio de lesiones corticales. En 1985, Zabara postuló que el ENV podría antagonizar crisis hipersincrónicas¹⁶.

La primera implantación humana de un generador para la estimulación vagal se llevó a cabo en 1988 en Miami² y varias investigaciones controladas realizadas en las dos décadas siguientes demostraron que la ENV intermitente es eficaz en el tratamiento de las crisis epilépticas³⁻⁷. Como consecuencia de estos resultados, la ENV fue aprobada en numerosos países para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria resistentes a fármacos antiepilépticos (Europa en 1994 y en los Estados Unidos en 1997). En EE.UU. la oficina para administración de drogas (FDA) aprobó en Junio 2004 el ENV para el tratamiento de la depresión resistente a tratamiento médico.

Mecanismo de acción de ENV

No existe un mecanismo único que explique el efecto antidepressivo o antiepiléptico del ENV. De hecho, el mecanismo de acción final era desconocido al aprobarse su uso clínico en el tratamiento de la epilepsia refractaria en Euro-

pa en el año 1994. A continuación se analizará la información disponible sobre sus eventuales mecanismos de acción.

Nervio Vago y anatomía funcional

El nervio Vago corresponde al X par craneano. Tradicionalmente el nervio Vago ha sido considerado un nervio eferente parasimpático, el cual controla y regula funciones autonómicas, tales como frecuencia cardíaca y tono gástrico, pero más del 80% de las fibras del nervio Vago son aferentes sensoriales, las cuales terminan en forma bilateral en el núcleo del tracto solitario y llevan información al cerebro desde el cuello, tórax y abdomen¹⁷.

El Núcleo del Tracto Solitario tiene proyecciones a los núcleos del tronco cerebral (*locus coeruleus* y rafe magno), los cuales modulan la serotonina y la noradrenalina en el encéfalo. Desde en núcleo del tracto solitario emergen proyecciones al sistema límbico (amígdala e ínsula), sustancia reticular, tálamo y estructuras cerebrales autonómicas (hipotálamo y sustancia gris peri-acueductal).

La amígdala está altamente conectada con el hipocampo y la corteza temporal. El hipocampo es una estructura fundamental en el comportamiento y la memoria anterógrada, correspondiendo filogenéticamente a una de las porciones más antiguas del desarrollo cerebral humano (arquiencéfalo). La ínsula tiene proyecciones a la corteza frontal basal (orbito frontal), por lo tanto, indirectamente el vago influye a importantes estructuras relacionadas con la atención, motivación y ánimo. La influencia del nervio Vago en la sustancia gris peri-acueductal modula el dolor y sobre el hipotálamo afecta la función neuroendocrina. El ciclo sueño-vigilia es regulado por la sustancia reticular del tálamo, la cual también es afectada por el nervio Vago.

El nervio Vago posee fibras mielínicas y amielínicas. Estas últimas no son en forma relevante afectadas por el ENV, pero sí las fibras mielínicas, por lo que durante la activación del ENV se observan efectos sobre las cuerdas vocales y la vocalización del paciente.

Efectos del ENV en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

Estudios en epilepsia demuestran que a los 3 y 9 meses de uso de ENV, los pacientes

presentan incremento de ácido gama amino butírico (*GABA*) y serotonina en el LCR, con una leve disminución de aminoácidos excitatorios e incremento de etanolamina. Esto último se asocia a disminuciones de las crisis epilépticas^{18,19}.

ENV y resonancia magnética de cerebro (RMF)

El ENV induce activación de la RMF en el tálamo y la corteza insular, lo cual sugiere que esas áreas juegan un rol en la modulación cortical cerebral, que puede influir en el mecanismo de acción final del ENV^{17,20}.

ENV estudios con SPECT y PET

El ENV ha demostrado efectos iniciales y permanentes en el *SPECT*. Inicialmente disminuye la perfusión del tálamo izquierdo, giro parahipocámpal derecho, neocorteza posterior y amígdala. Pero posteriormente disminuye la perfusión en el hipocampo derecho y disminuye la actividad cerebral en el *PETscan*^{21,22}.

Los cambios agudos y permanentes se correlacionan con el efecto clínico, el cual es mayor mientras más prolongada sea la utilización del ENV implantado¹⁷.

Resumen de los mecanismos de acción

El ENV se vincula con cambios específicos en: LCR, EEG, *PET*, *SPECT* y RMF. Los efectos se aprecian en diferentes áreas del encéfalo, tanto en estructuras corticales, como subcorticales. Sin embargo, persiste la interrogante de cual de todos los factores estudiados es el más importante en la acción del ENV o bien éstos son sólo hallazgos indirectos sin establecer aún el verdadero lugar de acción^{17,23,24}.

Técnica quirúrgica

El ENV consiste en un generador programable de un tamaño parecido a un marcapasos cardíaco, con un cable que termina en 3 contactos (positivo, negativo y neutro), los cuales se colocan alrededor del nervio vago izquierdo (Figura 1). Se utiliza el nervio Vago izquierdo, para disminuir los efectos sobre el ritmo cardíaco tal como ocurre en modelos animales²⁵.

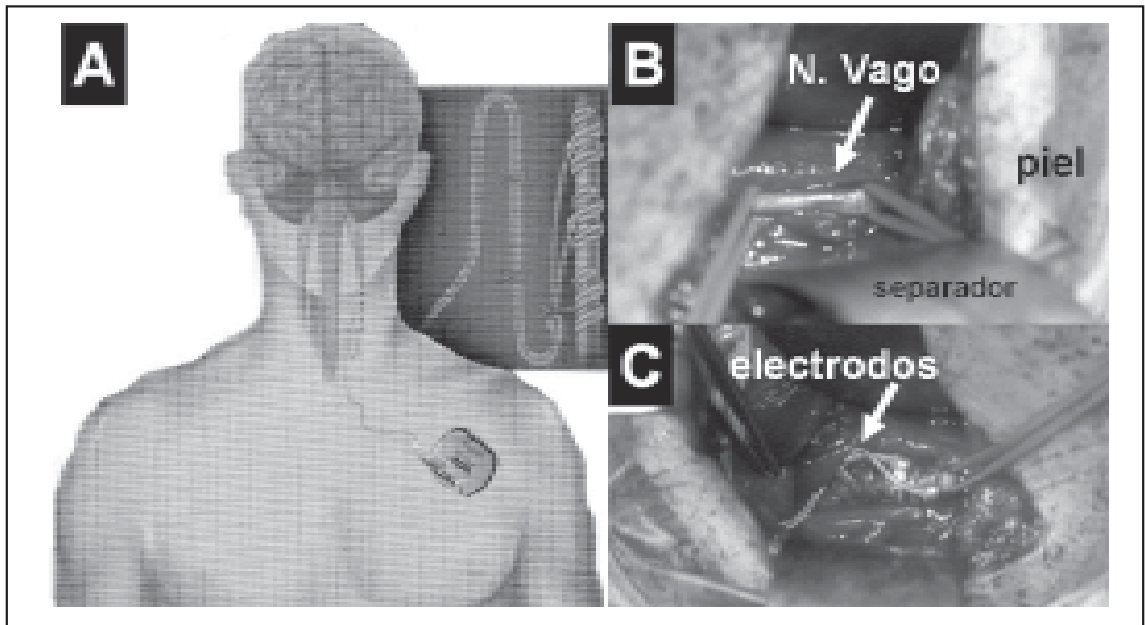


Figura 1. A: Esquema de implantación de estimulador de nervio vago, con generador bajo la clavícula izquierda, cable hacia el cuello, con recuadro que muestra los 3 electrodos alrededor del nervio vago. B: Foto intraoperatoria que muestra el nervio vago izquierdo expuesto en el cuello; y en C se ven los electrodos aplicados al vago.

El procedimiento quirúrgico para su implantación requiere practicar una incisión lateral al pectoral mayor (de modo de no hacer visible la cicatriz) para implantar el generador y otra incisión en el cuello para aplicar los electrodos al nervio vago. Los electrodos se avanzan subcutáneamente hasta la incisión del cuello y son aplicados al nervio vago izquierdo. El procedimiento quirúrgico se lleva a cabo bajo anestesia general y requiere una hospitalización corta. La batería actual tiene una duración de aproximadamente 10 años, al cabo de los cuales el generador debe ser reemplazado por uno nuevo. Como no hay necesidad de cambiar los electrodos, el procedimiento se puede hacer con anestesia. El equipo se activa transitoriamente en la sala de operaciones de modo de descartar que interfiera el ritmo cardíaco.

Programación

El estimulador se programa en forma ambulatoria con un computador portátil que transmite información al generador implantado en el pecho, a través de un aparato programador que se aplica sobre la piel que cubre el generador. El generador se activa generalmente dos semanas post-cirugía. La frecuencia, intensidad y duración de los pulsos varía, pero habitualmente se comienza con periodos de estimulación de 30 segundos repetidos a intervalos de 5 minutos usando pulsos de 0,5 milisegundos de duración y 30 pulsos por segundo de frecuencia. Se comienza con una intensidad baja (generalmente 0,25 mA) de modo tal que el paciente los tolere sin molestias, las que gradualmente se aumentan en visitas subsiguientes (cada 1-4 semanas). El beneficio del instrumento generalmente se obtiene con intensidades de 1,5 a 3,0 mA. Los efectos secundarios más frecuentes son tos y disfonía durante la estimulación. El incremento gradual de la intensidad depende de la tolerancia de cada paciente²⁶.

Un imán puede ser utilizado para activar o suspender el estimulador independiente del ciclo programado. Esto se puede emplear, por ejemplo, para hablar en público, hacer ejercicio físico vigoroso, o cantar.

Seguridad

En su uso clínico no se han reportado reacciones ideosincráticas, las muertes súbitas (*SUDEP*) no aumentan, así como tampoco la

teratogenicidad. Los efectos adversos ocurren sólo durante la estimulación y generalmente desaparecen con el tiempo (cambio de voz, tos, etc)^{13,27}.

Depresión y epilepsia

La relación entre depresión y epilepsia es estrecha, pues cifras cercanas al 80% de los pacientes portadores de epilepsia manifiestan "sentimientos de depresión" y se ha reportado depresión endógena hasta en un 40% de sujetos atendidos en centros especializados de epilepsia²⁸.

La mejoría del estado de ánimo de los pacientes post-crisis epilépticas, ha sido la referencia del desarrollo de la terapia electroconvulsiva, para el manejo de la DRT¹.

Por otro lado, fármacos antiepilépticos (FAEs) tales como: carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, ácido valproico, topiramato y pregabalina, han demostrado eficacia en el tratamiento de desordenes del ánimo, luego de haber sido usados primariamente como antiepilépticos. Lo anterior apunta a que existe una relación estrecha entre el lugar de acción de los FAEs tanto en epilepsia, como en depresión. Esto último también sería también valedero para el ENV^{29,30}.

Estudios clínicos de ENV en depresión

Los estudios de ENV y epilepsia demostraron una importante mejora del estado de ánimo, con aumento del estado de alerta, reducción de la somnolencia, mejoría de la memoria. Esto lleva a una franca mejoría de la calidad de vida del paciente^{9,31-38}. En estos aspectos, el ENV supera a los FAEs, los cuales generalmente poseen complicaciones tales como somnolencia o sedación. La mejoría en el estado de alerta y la somnolencia con ENV se puede deber a la activación de vías colinérgicas³¹.

La calidad de vida en pacientes con epilepsia y ENV fue evaluada en un estudio aleatorio por Dodrill quien observó una reducción de las crisis epilépticas mayor a un 50% en los pacientes que en forma simultánea mejoraron su calidad de vida¹⁴.

Recientemente, un estudio comparó la calidad de vida en pacientes con epilepsia trata-

dos con ENV y otro grupo sólo con FAEs, tanto pre-tratamiento, como a los 3 meses de seguimiento. Fueron evaluados por medio de la escala de disritmia de Cornell (*CDSR*), escala de depresión de Hamilton (*HAM-D*), escala de ansiedad de Hamilton (*HAM-A*) y escala de Beck de depresión (*BDI*). Los pacientes tratados con ENV mostraron mejoría del estado de ánimo durante todo el tratamiento, siendo consignado en las escalas mencionadas¹¹.

El primer reporte sobre depresión resistente y estimulador de nervio Vago, fue publicado en el año 2000 y correspondió a un estudio multicéntrico norteamericano, con un bajo número de pacientes ($n = 30$) y falta de randomización. En este estudio de sólo 12 semanas de seguimiento, el 40% de los pacientes mejoró su estado anímico medido por la escala de depresión de Hamilton (*HDRS*)¹. Sus observaciones se derivan del hecho que sus resultados podrían ser un efecto placebo (cirugía, seguimiento estricto, etc)³⁹. Sin embargo, en la epilepsia el efecto clínico antiepiléptico del ENV suele verse a largo plazo, es decir, varios meses post-cirugía, una vez que se logran los parámetros de estimulación óptimos, incluso plazos mayores de 2 años. Los datos suministrados a la FDA por la empresa fabricante (*Cyberonics*) mostraron una mejoría leve de los síntomas de depresión luego de 3 meses de uso del ENV. Sin embargo, 18 de 59 pacientes mostraron a lo menos un 50% de mejoría de la depresión después de un año de uso del ENV y 25 casos de los 59 pacientes experimentaron mejoría luego de 2 años. Estas cifras son semejantes a lo que acontece con pacientes portadores de epilepsia refractaria.

Los datos suministrados por la empresa fabricante llevaron a que la FDA aprobara el uso del ENV en depresión refractaria en el año 2004.

Conclusiones

El ENV es un dispositivo implantado en miles de pacientes en todo el mundo, sin mortalidad y mínima morbilidad. Su eficacia en depresión refractaria a tratamiento médico se sitúa por sobre un 40% a un año de seguimiento. Sus problemas son:

1) Costo: actualmente el valor del aparato (ENV) es de USD 9.000 en EE.UU. Este valor

incrementa en Chile o en otros países, por los impuestos y transporte. A esto se debe agregar el costo de la cirugía y hospitalización. Sin embargo, a largo plazo el uso de ENV es económicamente ventajoso, ya que el paciente se reincorpora a una vida normal, recupera su capacidad funcional, mejora su rendimiento laboral y disminuye los periodos de reposo médico, con el consiguiente beneficio económico directo e indirecto, pudiendo muchas reducir el uso de fármacos⁴⁰.

- 2) No existe una definición universalmente aceptada sobre el concepto de depresión refractaria, lo que puede dificultar la comparación entre las indicaciones y los resultados.
- 3) Los resultados a largo plazo son buenos en el manejo de la depresión, en un grupo de pacientes, pero en ellos no se puede aislar el efecto placebo.

El ENV es una excelente alternativa para muchos pacientes, en quienes no existe ninguna alternativa "convencional" en el tratamiento de su depresión refractaria.

Referencias

- 1.- Rush A J, George M S, Sackeim H A, Marangell L B, Husain M M, Giller C, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 15: 47: 276-286
- 2.- Penry J K, Dean J C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 Suppl 2: S40-43
- 3.- Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder B J, Stefan H, Mirza W, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626
- 4.- Ramsay R E, Uthman B M, Augustinsson L E, Upton A R, Naritoku D, Willis J, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects and tolerability. *Epilepsia* 1994; 35: 627-636
- 5.- George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver W B, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 637-643
- 6.- The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable

- seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-230
- 7.- Handforth A, DeGiorgio C M, Schachter S C, Uthman B M, Naritoku D K, Tecoma E S, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55
 - 8.- Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush A J, Elger C E. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203-210
 - 9.- Harden C L. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59 (6 Suppl 4): S48-55
 - 10.- Aldenkamp A P, Van de Veerndonk S H, Majoie H J, Berfelo M W, Evers S M, Kessels A G, *et al.* Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastout syndrome in an open clinical and non-randomized study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 343-350
 - 11.- Harden C L, Pulver M C, Ravdin L D, Nikolov B, Halper J P, Labar D R. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 93-99
 - 12.- Helmers S L, Wheless J W, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848
 - 13.- Schachter S C. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (S1): 56-59
 - 14.- Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger C E. Self-reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 335-342
 - 15.- Goodnick P J, Rush A J, George M S, Marangell L B, Sackeim H A. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1061-1063
 - 16.- Schachter S C, Wheless J W (eds.). Vagus nerve stimulation therapy 5 years after approval: A comprehensive update. *Neurology* 2002; 5: S1-S61
 - 17.- Henry T R. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulator. *Neurology* 2002; 59: S3-S14
 - 18.- Carpenter L L, Moreno F A, Kling M A, Anderson G M, Regenold W T, Labiner D M, *et al.* Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 418-426
 - 19.- Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond E J, Uthman B M, Slater J, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221-227
 - 20.- Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae J H, George M S, Bohning D E. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 219-227
 - 21.- Henry T R, Bakay R A, Votaw J R, Pennell P B, Epstein C M, Faber T L, *et al.* Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
 - 22.- Henry T R, Votaw J R, Pennell P B, Epstein C M, Bakay R A, Faber T L, *et al.* Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
 - 23.- Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulator. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-441
 - 24.- Morris G L 3rd, Mueller W M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53: 1731-1735
 - 25.- Tecoma E, Iragui V. Estimulación del nervio Vago. En: Campos M G, Kanner A M (Eds). *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Santiago - Buenos Aires - Montevideo: Mediterráneo, 2004
 - 26.- Heck C, Helmers S L, DeGiorgio C M. Vagus nerve stimulation therapy epilepsy, and device parameters. Scientific basis and recommendation for use. *Neurology* 2002; 59: S31-37
 - 27.- Annegers J F, Coan S P, Hauser W A, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-553
 - 28.- Rivas J, Doval O, Kanner A. Aspectos psiquiátricos de las epilepsias. En: Campos M G, Kanner A M (Eds). *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Santiago - Buenos Aires - Montevideo: Mediterráneo, 2004
 - 29.- Krahl S E, Senanayake S S, Pekary A E, Sattin A. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 237-240
 - 30.- Bolwig T G. Putative common pathways in therapeutic brain stimulation for affective disorders. *CNS Spectr* 2003; 8: 490-495
 - 31.- Malow B A, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, Fromes G. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001; 57: 879-884
 - 32.- Marangell L B, Rush A J, George M S, Sackeim H A, Johnson C R, Husain M M, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 280-287
 - 33.- Clark K B, Naritoku D K, Smith D C, Browning R A, Jensen R A. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94-98
 - 34.- Sackeim H A, Keilp J G, Rush A J, George M S, Marangell L B, Dormer J S, *et al.* The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62
 - 35.- Sackeim H A, Rush A J, George M S, Marangell L B, Husain M M, Nahas Z, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713-728
 - 36.- Kosel M, Schlaepfer T E. Beyond the treatment of epilepsy: new applications of vagus nerve stimulation in psychiatry. *CNS Spectr* 2003; 8: 515-521
 - 37.- Gates J, Huf R, Frost M. Vagus nerve stimulation for patients in residential treatment facilities. *Epilepsy*

- Behav 2001; 2: 563-567
- 38.- Dodrill C, Morris G L. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 46-63
- 39.- Rosenbaum J F, Heninger G R. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. (Editorial). *Biol Psychiatry* 2000; 47: 273-275
- 40.- Boon P, D'Have M, Van Wallegem P, Michielsen G, Vonck K, Caemaert J, *et al.* Direct medical cost of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002; 43: 96-102

Correspondencia a:
Dr. Manuel Campos
Departamento de Neurocirugía
P. Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago-Chile
Teléfono: (56-2) 354-3465
Fax: (56-2) 2190267
E-mail: biomedica@entelchile.net

ESTUDIO CLÍNICO

Privación total de luz en estados mixtos

Eduardo Correa D.⁽¹⁾, Luis Risco N.⁽²⁾ y Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽²⁾

Total light deprivation in mixed episodes

Bipolar patients tend to be more vulnerable to biological paces changes, as to wakefulness-sleep cycle disturbances, and they are more sensitive to the effects of light and darkness. There are preliminary data reports on investigations with total darkness treatment, showing that it is a successful weapon for mood stabilization of manic and rapid-cycling bipolar patients. Three women diagnosed as type I bipolar disorder, whose recent episode was a mixed state, where exposed to total darkness for 14 hours during the first week and 10 hours for the rest of the investigation (4 months), without taking away or changing pharmacotherapy. After three weeks, a response was reached (evaluated with YMRS and the Hamilton Depression rating scale). By the same time, the mixed mood symptoms disappeared on daily mood charts. Chronobiological treatments such as total darkness may be a useful tool in the treatment of mixed states.

Key words: mixed states, total darkness, mood charts, chronobiology.

Resumen

Los pacientes bipolares presentarían una acentuada vulnerabilidad a los cambios en los ritmos biológicos, a las alteraciones del ciclo vigilia-sueño así como mayor sensibilidad a los efectos de la luz y oscuridad. Existen trabajos preliminares donde se reporta que la oscuridad total se ha usado exitosamente en el tratamiento de manía aguda y ciclación rápida. A tres mujeres diagnosticadas como bipolares tipo I, que cursan recientes estados mixtos, que mantienen el tratamiento farmacológico sin modificaciones, se les agrega oscuridad total durante 14 horas los primeros siete días y 10 horas desde ese momento y durante cuatro meses. Al cabo de tres semanas se alcanza respuesta objetivada con escalas de manía de Young y de depresión de Hamilton y desaparición del perfil mixto en carta diaria de ánimo. Tratamientos cronobiológicos como la oscuridad total pueden ser de utilidad en el tratamiento de estados mixtos, asociándolos a tratamiento en uso.

Palabras claves: Estados mixtos, oscuridad total, cartas de ánimo, cronobiología.

Introducción

En la actualidad existe suficiente evidencia, tanto clínica como experimental, para sostener que al menos un grupo de pacientes que

presentan un Trastorno Bipolar (TB) exhibiría una significativa vulnerabilidad a cambios en algunos ritmos biológicos, como las alteraciones del ciclo vigilia-sueño, y las que ocurren en ciclos hormonales como el menstrual¹.

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval Viña del Mar.

⁽²⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

Liebenluft y cols² señalan que en pacientes con TB es frecuente observar un retraso del ritmo vigilia-sueño, lo que supone un retardo tanto en la hora de inicio de dormir como en la de despertar. Despertar tarde retrasa aún más las fases del ritmo, por lo que la persistencia de este patrón puede provocar síntomas depresivos. Se ha recomendado en estos casos despertar temprano pues hacerlo tendría efectos antidepresivos. Se desaconseja hacer ejercicio o exponerse a luz brillante por la tarde-noche ya que ambos factores exacerbaban el deletéreo retraso de fase mencionado. Tanto el ejercicio matinal como la exposición a luz blanca brillante matinal pueden ser potentes técnicas de avance de fase, estando el ejercicio exento de riesgos en pacientes bipolares, mientras que la fototerapia se indica con precaución por la posibilidad de inducir viraje. En la fase de mantenimiento y prevención de recaídas, conservar un ciclo vigilia-sueño ordenado y estable es una recomendación importante, toda vez que se trata de una medida que disminuye el riesgo de recaída.

Los ritmos circadianos son controlados por un sistema de marcapasos, uno de los cuales está ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo³. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal que permite establecer una función "reguladora del tiempo" en mamíferos y parece ajustar el *timing* de la información circadiana de distintos ritmos, a partir de información originada desde el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La melatonina es frenada por la luz, particularmente a partir de la noche, precisándose de bajas cantidades de lux para alcanzar su frenado⁴, por lo que incluso luz artificial débil puede retrasar el inicio de su secreción nocturna.

Es interesante constatar que habría poblaciones particularmente sensibles. Así Lewy y cols⁵ informan que los pacientes bipolares serían más sensibles a los efectos de la luz dado que la supresión de melatonina causada por ésta es mayor en pacientes bipolares que en un grupo control. Nurnberger y cols⁶ postulan que la secreción de melatonina está particularmente alterada en BP I y comunican un aumento en la supresión de melatonina entre descendientes de enfermos bipolares al ser comparados con hijos de controles sanos. Así, la supresión de la melatonina por la luz podría ser un marcador de vulnerabilidad genética para el trastorno bipolar.

Desde la cronobiología se postula que mantener un orden temporal sería esencial para mantener la salud, en particular entre los sujetos cuyas alteraciones cronobiológicas podrían alcanzar correlatos clínicos. Se enfatiza el importante papel de los "zeitgebers" o claves ambientales para estabilizar la posición de las fases clave de los ritmos, siendo la luz el más importante de ellos, aunque también se debe considerar los períodos de oscuridad, de reposo, la regularidad de los horarios sociales y de las comidas.

Cada vez es más conocida la asociación entre la conservación o alteración de los ritmos de vigilia-sueño y de luz-oscuridad con la prevención o expresión de psicopatología en pacientes bipolares. Se ha comunicado efectos antidepresivos con la privación de sueño en depresión bipolar (DBP)⁷. Un estudio realizado en el *NIMH*, bajo condiciones experimentales, sigue por un período de 3 años a un paciente ciclador rápido (CR), cuyas múltiples fases se correlacionan inversamente con la cantidad de horas de sueño. Poco después de iniciar un novel tratamiento biológico, la oscuridad total (OT), se organiza el sueño, el total de horas dormidas se hace estable y la curva del ánimo tiende rápidamente a la eutimia. En ausencia de psicofármacos, el tratamiento consistió en mantener la oscuridad total por 14 horas, desde las 6 PM hasta las 8 AM, disminuyendo luego de algunas semanas a sólo 10 horas de oscuridad. La estrategia y su seguimiento se prolongan por poco más de un año, con una respuesta sostenida⁸. Otro grupo independiente realiza una experiencia similar con resultados semejantes⁹, mostrando que la aplicación y la extensión de la oscuridad frenaría el patrón rápido de recurrencia.

Basándonos en esas experiencias así como en observaciones no cuantificadas, nuestro grupo está realizando un seguimiento a largo plazo –dos años– en 12 mujeres BP II cicladoras rápidas y ultrarrápidas, asociando la estrategia de oscuridad total al tratamiento farmacológico en uso al momento de incorporarlas al protocolo y en un contexto ambulatorio. La idea es observar como funciona una estrategia "de laboratorio" en el mundo real, lo que, hasta donde sabemos, no ha sido comunicado por otros grupos. A 12 meses de tratamiento se observa que el 58% ya no tiene patrón anormal de ciclaje, hay menor cantidad de días hipoma-

níacos o depresivos de acuerdo a carta diaria del ánimo, hay menor número de oscilaciones anímicas diarias, y mayor estabilidad y menor interrupción del sueño. Estas observaciones preliminares están en línea con otras enfocadas sobre lo que ocurre con intervenciones cronobiológicas en los trastornos del ánimo, una línea que parece ser una ruta poco explorada y que podría contribuir a nuevos enfoques terapéuticos en el trastorno bipolar.

Casos clínicos

Se reportan los casos de tres mujeres en edad fértil, diagnosticadas como bipolares tipo I con excelente evolución, en tratamiento con carbonato de litio y clonazepam. Luego de tratamiento exitoso y sin recurrencias, debutan en primavera con episodios mixtos, de acuerdo a criterios del *DSM-IV*⁰.

Caso N° 1

Paciente XR, 25 años, soltera, diagnosticada a los 18 años como TB II. A los 21 años y luego de siete meses de suspensión de lamotrigina presenta fase maníaca en verano que precisa tratamiento con olanzapina, alcanzando rápido control sintomático. Se inicia posteriormente profilaxis con carbonato de litio y clonazepam. Es controlada trimestralmente durante los últimos años y lleva con regularidad la carta diaria de ánimo. Hasta octubre de 2003 no presenta nuevas fases. Antecedentes familiares: abuela materna y hermana mayor presentan TB.

Caso N° 2

Paciente CC, 32 años, casada, 1 hija, diagnosticada a los 29 años en el segundo mes de su postparto cuando, asociado a interrupción frecuente del sueño nocturno, presenta fase maníaca que precisa tratamiento con olanzapina, alcanzándose control sintomático dentro de las siguientes cuatro semanas. Se inicia luego de cuatro meses profilaxis con carbonato de litio y clonazepam. Desde entonces es controlada periódicamente y lleva con regularidad la carta diaria de ánimo. Hasta diciembre de 2003 no presenta nuevas fases. Sin antecedentes familiares de TB.

Caso N° 3

Paciente DS, 44 años, casada, 3 hijos, diagnosticada a los 20 años como portadora de depresión endógena severa, sin fases posteriores a tratamiento de dos años con antidepresivos. A los 34 años, en diciembre presenta manía aguda con síntomas psicóticos que precisa hospitalización y tratamiento con antipsicóticos. Alcanzado el control sintomático inicial, se inicia lenta retirada de haloperidol e inicio de profilaxis con carbonato de litio y clonazepam. El cuadro se asocia a estrés por disfunción familiar severa y compromiso severo del sueño tres semanas antes de la fase maníaca. Una pronta intervención familiar junto con cambios alcanzados al interior del sistema permiten que esa variable no se mantenga como factor estresante al cabo de pocos meses. Desde entonces es controlada periódicamente y en los últimos cuatro años lleva con regularidad la carta diaria de ánimo. Hasta diciembre de 2003 no presenta nuevas fases, manteniendo siempre el tratamiento farmacológico pero sin la convicción de padecer de patología anímica. Sin antecedentes familiares de TB.

Seguimiento

Las tres reciben, luego de poco más de una semana de evidente sintomatología mixta reportada clínicamente y corroborada en cartas diarias de ánimo, la indicación de agregar una estrategia biológica no farmacológica: la "oscuridad total" (OT) o "0 lux nocturno". Lo anterior consiste en permanecer los primeros 7 días durante 14 horas (18.00 a 08.00 horas) y luego durante 10 horas (22.00-08.00 horas) en una habitación sin exposición a luz artificial y con impedimento de hacerlo a la luz natural.

Las tres pacientes, pese a haber recibido psicoeducación y ser sintónicas con la posibilidad de no incorporar otro fármaco —a menos que fuese necesario—, experimentaron con cierta angustia la exposición a 14 horas de oscuridad indicada por las primeras siete noches. Ninguna de las pacientes cumple la recomendación y en el primer control telefónico solicitan reducir el tiempo a 10 horas, lo que se acuerda.

Las pacientes van reportando su evolución cada tres días por vía telefónica antes de la primera entrevista de control a los 7 días.

Posteriormente se les indica entrevista quincenal durante los siguientes cuatro meses, para luego volver a una frecuencia habitual de controles.

Los exámenes rutinarios y un completo estudio tiroideo, solicitados al pesquisar la sintomatología, resultan normales. Las pacientes continuaron completando sus cartas de ánimo, y se les administra en cada entrevista de control las escalas de manía de Young (*YMRS*) y la de depresión de Hamilton (*HAMD*). También se les solicita puntuar la calidad subjetiva del dormir en la carta diaria del ánimo, junto a la duración del sueño.

Resultados

Las tres pacientes completaron el periodo de seguimiento. El puntaje de la escala de Young se redujo en un 50% al cabo de una semana en una de las tres mujeres, lo que sólo se alcanza luego de cuatro semanas en las otras dos pacientes. Al cabo de tres semanas, en las tres pacientes, la sintomatología depresiva medida con la escala de Hamilton se reduce en más de un 50% del puntaje original.

Al cabo de una semana las tres pacientes habían aumentado sus horas de sueño de 6 a 7,3 horas en promedio y reportaban tener una mejoría subjetiva de la calidad del dormir con mayor facilidad para iniciarlo.

Desde que se realiza el diagnóstico clínico inicial de EM BP I, las pacientes comienzan a usar una tabla diaria de ánimo diseñada especialmente para dicho estado (Tabla 1). Resulta muy alentador señalar como las funciones mentales medidas, ánimo, pensamiento y actividad psicomotora, son cuantificadas inicialmente en distintos polos e intensidades en las tres pacientes, lo que corrobora el diagnóstico clínico de EM y nos lleva a pensar que podríamos estar frente a un instrumento a validar en este estadio de la enfermedad. Al cabo de cuatro semanas de tratamiento, cuando los cuadros clínicos de las pacientes tienen escasa sintomatología mixta, la puntuación de las funciones antes señaladas tienden a estar próximas a lo considerado "estable", lo que podría ser una constatación de la disminución y luego ausencia de síntomas mixtos.

Luego del periodo de seguimiento semanal, las pacientes recibieron la indicación de man-

tener una adecuada higiene de sueño y de evitar la exposición a la luz artificial después de las 22 horas así como usar antifaz para dormir.

Comentarios

La OT se ha mostrado como una estrategia aparentemente útil tanto en manía aguda como en cicladores rápidos. En manía aguda existe el antecedente de una mayor eficacia de este tipo de intervenciones en la medida en que la fase se esté iniciando, observándose una rápida reducción en el *YMRS* cuando se usa precozmente, antes de la tercera semana, al estabilizarse los ritmos de vigilia-sueño y de luz-oscuridad, cortándose así el círculo vicioso donde el insomnio puede gatillar una manía y ésta reducir aún más el dormir¹¹.

Es interesante constatar que la combinación de OT con los fármacos en uso permitió en estas tres pacientes evitar la asociación inicial de otro estabilizador –anticonvulsivante o antipsicótico–. El efecto estabilizador observado es rápido y superior al apreciado por los autores en depresiones bipolares y en pacientes hipomaniacos. En estos últimos, aparentemente la mayor latencia en consultar, derivada de la menor percepción de síntomas, significa iniciar tardíamente la intervención, con un claro menor impacto sobre el curso de la fase.

Si bien no resulta posible precisar si el efecto terapéutico es el resultado de la regulación del ritmo de la melatonina –por la oscuridad total o de la mejoría del sueño, resulta interesante observar como el mero uso de agentes sedantes –que en rigor mejoran sólo la cantidad de sueño–, no provoca el impacto observado en nuestras pacientes.

Nos parece importante considerar la posición y estabilidad de los ritmos biológicos y sociales en el tratamiento del trastorno bipolar. Se ha postulado que la exposición a la luz solar así como alteraciones del dormir debido a las más distintas causas pueden ser factores gatillantes de desestabilización de la enfermedad. Controlar preventivamente los ritmos de vigilia sueño y mantener una buena higiene del sueño parecen ser indicaciones útiles en el tratamiento de mantención y de largo plazo en al menos un grupo de pacientes bipolares, grupo que la investigación en el futuro debiera encargarse de delimitar.

Tabla 1. CARTA DIARIA DE VIDA UNIDAD DE TRASTORNOS BIPORALES (UTB)

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Funciones mentales PM	A P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P PM A	P
Ánimo														
Pensamiento														
Actividad psicomotora														
severa														
mod. alta														
mod. baja														
leve														
estable														
leve														
mod. baja														
mod. alta														
severa														
Número de horas de sueño														
Número de cambios de ánimo														
"Nota" de ánimo (1 a 7)														
4 es normal														
Menstruación (X)														
Niveles plasmáticos de remedios														
Eventos significativos														
el día	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Medicamentos:														
1.-														
2.-														
3.-														
4.-														
5.-														
6.-														

Referencias

- 1.- Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow P C. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 48-52
- 2.- Liebenluft E, Suppes T. Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1976-181
- 3.- Klein D C, Moore R Y, Reppert S M. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. New York: Oxford University Press, 1991
- 4.- Zeitzer J, Dijk D, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000; 526: 695-702
- 5.- Lewy A J, Wehr T A, Goodwin F K, Newsome D A, Rosenthal N E. Manic-depressive patients may be supersensitive to Light. *Lancet* 1981; 1: 383-384
- 6.- Nurnberger J I Jr, Adkins S, Lahiri D K *et al*. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 572-579
- 7.- Wirz-Justice A, Van Den Hoofdakker R H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 445-453
- 8.- Wehr T, Turner E, Shimada J, *et al*. Treatment of rapidly cycling bipolar patients by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 822-828
- 9.- Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest and light. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1075-1077
- 10.- American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Cuarta Edición (DSM IV). Barcelona: MASSON, S.A. 1995
- 11.- Wehr T. Sleep-loss as a possible mediator of diverse causes of mania. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 576-578

Correspondencia a:
Eduardo Correa
Casilla 5015 Correo, Reñaca
E-Mail: ecorrea@redclinicauchile.cl

Tratamientos psicológicos eficaces en Trastorno Bipolar: Psicoeducación y Terapia Cognitiva Conductual. Descripción de un Caso Clínico

Eduardo Correa D.⁽¹⁾ y Pamela Núñez C.⁽²⁾

Effective psychological treatments in bipolar disorder: Psychoeducation and behavioral-cognitive therapy. A case report

A case of a female patient with type II bipolar disorder is presented, whose initial approach was focused on reaching a mood stability with medication, continuing with psychological-educational interventions together with behavioral cognitive therapy, both very useful techniques to be used in bipolar disorders. It is our aim to show the benefits that rely on using combined interventions, compared with the classical medical approach and other psychological models. We describe the principal issues treated in this case, together with the outcome of the patient and her actual condition. Difficulties presented during the therapeutical process are presented, and it is done a brief critical analysis of the interventions done in this case.

Key words: Bipolar disorder, psychoeducation, behavioral cognitive therapy.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente que padece de trastorno bipolar tipo II, cuyo abordaje terapéutico inicial se centra en alcanzar una estabilidad anímica con fármacos, para luego integrar intervenciones psicoeducativas y de terapia cognitivo conductual, ambas útiles en la evolución del trastorno bipolar. Interesa mostrar los beneficios que conlleva recibir este tipo de intervención combinada, con relación al modelo médico clásico y a otros modelos psicológicos. Se describen los principales aspectos abordados con los enfoques anteriormente señalados, la evolución del caso, y el estado actual de la paciente. Se ilustran algunas de las dificultades presentadas durante el proceso terapéutico, y se realiza un breve análisis crítico de la intervención realizada.

Palabras claves: Trastorno bipolar (TB), Psicoeducación, Terapia Cognitivo Conductual (TCC).

Introducción

Si bien el abordaje principal del trastorno bipolar (TB) ha sido clásicamente farmacológico, en los últimos años creciente evidencia ha demostrado que su combinación con varias estrategias educativas, psicológicas y ambientales, permiten una notable mejoría en la evo-

lución clínica, curso y recuperación funcional de estos pacientes, resultando de máxima relevancia en el pronóstico de la enfermedad^{1,2}.

Existe evidencia de que la psicoeducación y algunas intervenciones psicoterapéuticas pueden aumentar el efecto profiláctico de la medicación, mejorando tanto la adherencia al tratamiento como el funcionamiento psicosocial^{3,4}.

⁽¹⁾ Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

⁽²⁾ Psicóloga Clínica, práctica privada.

El enfoque psicoeducativo tiene su origen en un modelo médico del trastorno mental, intentando proporcionar al paciente un marco teórico y práctico con el cual pueda comprender y afrontar las consecuencias de la enfermedad, transformándose así en un colaborador activo del médico en su tratamiento⁵.

La psicoeducación se complementa perfectamente con las técnicas inspiradas en la terapia cognitiva de Beck y en las técnicas de modificación de conducta. Prueba de ello es el modelo propuesto por Basco y Rush⁶, que incorpora elementos de la terapia cognitivo conductual (TCC) y de la psicoeducación para incrementar el grado de cumplimiento de la prescripción del litio, así como para ayudar a los pacientes a reconocer los patrones disfuncionales de procesamiento de la información y prevenir las recaídas. Aunque estos autores utilizan técnicas cognitivo conductuales tradicionales, su planteamiento terapéutico se superpone considerablemente con la psicoeducación e incluso podría ser considerado un subtipo de psicoeducación de orientación conductual.

La intervención de tipo cognitivo conductual es, sin lugar a dudas, la que goza de mayor tradición en el tratamiento de los trastornos afectivos, sobretodo de la depresión unipolar, donde ha demostrado su eficacia en repetidos estudios⁷⁻⁹.

Si bien estas conclusiones no son extrapolables a la depresión bipolar, existen estudios que defienden la utilización de técnicas cognitivas clásicas para tratar la depresión y la hipomanía¹⁰. El objetivo es aplicar los principios de la TCC a los pacientes para que se adhieran a la medicación, adquieran habilidades y reduzcan los problemas que acarrea el trastorno bipolar.

Según las últimas investigaciones, tanto la psicoeducación como la TCC (utilizada sola o como parte de la psicoeducación), son eficaces y se pueden considerar tratamientos bien establecidos. Otras terapias, hasta ahora, no han demostrado eficacia en este trastorno¹¹⁻¹³.

La psicoeducación, citando las palabras Colom y Vieta (2004), "debe ser ante todo, más allá de un programa estructurado dentro de un enfoque terapéutico integral y multidisciplinar, una actitud ante el paciente que implica educarle con relación a su enfermedad, e informarle acerca de los fármacos, así como de monitorizar acerca de la sintomatología"².

A continuación, se presenta un ejemplo de manejo integrado de terapia farmacológica, psicoeducación y TCC en bipolares.

Descripción del caso

Antecedentes generales

PDA, actualmente tiene 21 años y cursa 2º año de una carrera humanista en una universidad tradicional.

Es la mayor de cuatro hermanos, de una familia de nivel socioeconómico medio. La madre está a cargo de la casa, y el padre trabaja en un local de compraventa de automóviles. La familia ha debido enfrentarse a fuertes restricciones económicas debido a la pérdida del anterior trabajo del padre. No hay antecedentes familiares de trastornos del ánimo.

P estudia hasta segundo medio en un colegio particular de buen nivel, y finaliza su enseñanza media en una institución de educación no tradicional, manteniendo siempre un muy buen rendimiento académico.

Los primeros síntomas de la enfermedad aparecen cerca de los 9 años cuando presenta breves aunque profundos episodios de lo que describe como "brusca tristeza, donde no le encontraba sentido a nada, carecía incluso de la capacidad de pensar ni razonar". El estado recién descrito duraba siempre más de un día y poco menos de una semana, desde el despertar sin oscilaciones durante el curso del día, desapareciendo bruscamente "una mañana cualquiera ya no la sentía", precisa. Niega eventos desencadenantes, abusos o abandonos infantiles, reconociendo que luego de que se le repiten de manera casi idéntica, empieza a temerles.

Poco después de los 12 años tiene su menarquia, la que recuerda señalando "desde los primeros meses note cambios, de un día a otro me tornaba irritable, mi rendimiento escolar bajaba, tenía temor a no rendir en las pruebas y tendía a evitar las actividades con mi grupo de amigas, todo lo cual desaparecía luego de la menstruación y reaparecía casi todos los meses una semana antes de la regla". Los episodios que presentó entre los 9 y 11 años desaparecieron luego de la menarquia.

A los 13 años presenta un episodio depresivo mayor moderado, de evolución algo tórpida, caracterizado por síntomas atípicos tales como hiperfagia, hipersomnia e irritabilidad. Luego de

dos meses es llevada a un neurólogo quién le hace el diagnóstico y le indica sertralina 50 mg por seis meses alcanzando una respuesta que podemos evaluar retrospectivamente como parcial. Como consecuencia de este largo episodio anímico, la paciente se percibe, al menos subjetivamente, limitada en su rendimiento académico y en su vida de relación. P refiere “ya no he vuelto a ser la misma” luego de ese episodio, relata una merma en su autoestima, autonomía, confianza y seguridad en sus medios.

Al comienzo del siguiente año académico se queja de una creciente dificultad para concentrarse, hipersomnia, fatigabilidad, escaso interés por cosas que antes atendía con entusiasmo, breves momentos de simultánea rabia y pena que describe vagamente: “me venía bruscamente, no sabía la causa, era rabia por cosas que en otro momento no me abrían afectado”. Refiere que durante ese año notó una notable recuperación en los meses de invierno, que espontáneamente no describe como exaltación anímica. Luego agrega, “en la primavera me volvía sentir mal, tan mal, que dejé de ir al colegio”. Sus excelentes calificaciones le permitieron ser promovida, pero no llevó a su familia a buscar ayuda médica. Poco después refiere un largo periodo de tranquilidad, que aclara diciendo: “pero como que ya nada era igual, me puse más “rollenta”, insegura, pensaba en tantas cosas que me costaba decidir, aunque eso lo vivía solita, no se lo comentaba a nadie”.

Dos años después del episodio antes descrito y sin mediar evento gatillante conocido o reportado, comienza a presentar apatía, desesperanza, vacío y un vago sentimiento de culpa, sin objeto claro. Nada parece tener sentido en su vida, ni siquiera le interesan cosas que antes cogían su atención. La idea de falta de sentido de la vida que esboza luego de sus primeros episodios infantiles van estructurándose como ideas de no querer seguir padeciendo y luego de no querer seguir viviendo. Los padres no advierten nada grave durante ese periodo, sólo la encuentran algo más retraída e irritable. Dos semanas después del inicio de los síntomas realiza un serio intento suicida inhalando gas de cañería. Es hospitalizada de inmediato, recibiendo un tratamiento médico intensivo, pasando luego a una unidad de hospitalización psiquiátrica.

Su actual tratante la ingresa a los 16 años

de edad, lúcida, orientada en tiempo y espacio y sin secuelas de la intoxicación. Entrevistada la paciente y la familia, se postula el diagnóstico de un trastorno bipolar tipo II, con al menos dos breves fases hipomaniacas claras —a los 12 y 14 años de edad—, que habían pasado desapercibidas por la paciente y la familia y múltiples fases depresivas breves y al menos dos fases depresivas de menor intensidad pero más prolongadas en el tiempo. Durante el único tratamiento antidepressivo no hubo viraje y no se alcanzó respuesta terapéutica luego de 4 meses de uso.

Durante los primeros días de hospitalización cooperaba con el entrevistador, principalmente en las tardes, llamaba la atención el sentimiento de desprecio por su vida, una profunda anhedonia, el sentimiento de inutilidad, su escasa expresividad paraverbal así como la lentitud en los movimientos y la hipersomnia matinal. Los síntomas tendían a aliviarse por las tardes. Algunos de estos síntomas podían explicarse desde la grave intoxicación sufrida aunque se describen en la clínica de las depresiones bipolares severas. Antes de iniciar tratamiento con litio, presentaba un puntaje de 36 en la escala de depresión de Hamilton (*HAM-D 17*).

Se solicitaron exámenes tiroideos, que resultaron normales. Se inició tratamiento con carbonato de litio, llegando rápidamente a niveles plasmáticos de 1,0 mEq/lit y al cabo de pocos días se agregó sertralina hasta 150 mg al día. Permaneció hospitalizada durante cuatro semanas y fue dada de alta con un *HAM-D 17* de 14 puntos, sin ideación suicida.

Su evolución fue satisfactoria y aunque presentó rápidamente acné secundario a litio, la toma de conciencia de la enfermedad dada por la psicoeducación le permite mantenerse con el fármaco por dos años, en dosis útiles. Un año y medio después de su alta hospitalaria, en verano, presenta una fase hipomaniaca leve. Por lo anterior, se decide reforzar y extremar intervenciones no farmacológicas tales como terapia de apoyo y educación a la paciente y a la familia, ordenar los ritmos sociales, usar oscuridad total por la noche, eliminar la cafeína de la dieta y cambiar gradualmente la sertralina por lamotrigina, llegando a 150 mg de esta última. El cuadro cedió en tres semanas, volviendo a la eutimia.

Investigando por causas de la nueva fase, P reconoce que como el acné se había tornado

estéticamente insoportable, estaba reduciendo progresivamente la dosis de litio, sin conocimiento de su médico y familia. La paciente refiere que no quiere seguir usando un medicamento que le provoca “un cuadro tan desagradable”. Se planifica una muy lenta retirada de ese fármaco, suspendiéndolo totalmente luego de seis meses, manteniendo desde ahí en adelante la monoterapia con lamotrigina en dosis de 150 mg, extremando las medidas no farmacológicas.

Su evolución posterior es excelente, destacando una franca recuperación de las funciones cognitivas, lo que le permite elevar sus calificaciones y dar un examen de admisión a la universidad que le permite estudiar la carrera deseada.

La sumatoria de diversas situaciones ambientales gatillaron la presencia de un episodio depresivo moderado, lo que llevo a considerar, además de un ajuste en la dosis de lamotrigina, la necesidad de la atención de una psicóloga entrenada en psicoeducación y terapia cognitivo-conductual en trastornos bipolares.

Desarrollo de las sesiones

La paciente es derivada por su psiquiatra a psicoeducación y terapia cognitivo conductual para pacientes bipolares, en mayo de 2002, cuando presentaba, luego de cuatro años de franca eutimia, una nueva fase depresiva.

Las primeras intervenciones son destinadas a acoger a la joven en crisis y, paralelamente, a introducir el modelo de trabajo psicoeducativo y el abordaje cognitivo conductual.

Es sabido que para que la psicoeducación sea realmente eficaz, es recomendable realizarla en fases eutímicas^{2,4}. Debido a lo anterior, y por el severo compromiso anímico de Pilar en ese momento, las sesiones iniciales de la terapia se focalizaron esencialmente en intervenciones destinadas a aliviar la sintomatología depresiva.

Siempre dentro del contexto psicoeducativo, se realizaron reuniones con el grupo familiar con el objeto de reforzar la información que tenían y entregar orientaciones necesarias para potenciar la pronta superación de esta fase. Desde el punto de vista familiar, es interesante mencionar cómo variables absolutamente ajenas al trastorno, se vuelven aspectos que a veces son necesarios de considerar. En nuestra paciente, por ejemplo, fue necesario con-

siderar la redistribución del espacio físico del departamento en que habitan, puesto que compartía habitación y manifestaba sentirse “ahogada” y, a la vez, “culpable” de que sus hermanos menores la vieran tan mal. Como aspecto a favor, tenemos el apoyo de la madre quien, apoya y acompaña a su hija de manera incondicional.

Una vez estabilizada la paciente, se comenzó a trabajar los siguientes tres objetivos básicos para la eficacia del proceso: *fomentar conciencia de enfermedad, mejorar el cumplimiento de la medicación y detección precoz de los síntomas de recaída*.

Es importante señalar que, si bien los objetivos planteados se abordarán por separado en esta descripción, lo anterior obedece más bien al ordenamiento de la información presentada, aunque, como es de esperar, los temas abordados se superponen constantemente.

Fomentar conciencia de enfermedad

En relación a este objetivo, y con respecto a la psicoeducación propiamente tal, se deben abordar los siguientes aspectos:

- a. Diferencia entre causas y desencadenantes del trastorno.
- b. Cómo y a quiénes informar acerca de la enfermedad.
- c. Cómo afectan ciertas conductas y actitudes el curso del trastorno.
- d. Cronicidad y recurrencia.
- e. Heredabilidad y prevalencia del trastorno en la población.
- f. Síntomas característicos de cada episodio, curso y pronóstico de la enfermedad.

En otras palabras, la tarea es comunicar todos aquellos aspectos necesarios para desmitificar la enfermedad, y favorecer el surgimiento de expectativas realistas en cuanto a ésta.

En lo específicamente cognitivo, se realizaron las siguientes actividades para favorecer el proceso de la toma de conciencia de la enfermedad: Introducción al modelo de trabajo, identificación de distorsiones cognitivas y análisis lógico de creencias distorsionadas.

Como ejemplo del tipo de creencias presentes y analizadas con P, mencionamos algunas: “Esto es lo peor que me podría haber pasado”, “Yo no debería tener esta enfermedad”, “No tengo ningún control sobre mi vida”, etc.

Habiendo ya avanzado en la utilización de este enfoque integrado –psicoeducación y TCC–, se agrega el uso y análisis de la carta diaria de ánimo y la tabla de vida, representaciones útiles para entender las interacciones entre los episodios del trastorno, la iniciación y el abandono del tratamiento y los acontecimientos significativos en la vida personal.

Desde la primera sesión, se manifiesta la resistencia que tiene P hacia su diagnóstico de bipolaridad, expresada en frases como: “no me quiero”, “tengo una herida abierta”, o “soy un bicho raro”.

Claramente, el asumir este diagnóstico para la joven se relaciona con asumirse en desventaja con respecto a los demás, y como una carga para su familia.

Además de ser una mujer joven, es inteligente, perfeccionista y muy atractiva físicamente. Los factores señalados anteriormente, le obstaculizan aún más asumir su enfermedad, puesto que ella se rebela y quiere llevar una vida “como las demás jóvenes”, sin la carga y limitaciones que conlleva una enfermedad de este tipo. Por lo anterior, resulta comprensible la angustia y dolor que genera la actividad del gráfico vital a la joven (actividad que, para la mayoría de los pacientes tiene un efecto positivo). No obstante los avances realizados hasta ese momento, y haber hecho el ejercicio en fase eutímica, la joven llora con desesperación al tomar conciencia de los eventos que había debido enfrentar en su corta vida. Lo anterior, queda ilustrado en expresiones como las siguientes: “¡No me puedes decir que esto es normal!”, “¡No puede ser que a mis 20 años haya atravesado por este tipo de situaciones!”.

Durante las sesiones se muestra a la paciente, cómo es que las creencias que ella tiene acerca de su enfermedad, se han convertido en el foco de su esquema cognitivo nuclear: “Soy anormal, un bicho raro, un cacho”, generándole dificultades emocionales adicionales a la enfermedad propiamente tal.

Además de utilizar los principios de la mayéutica socrática para cuestionar la validez de los esquemas, se le enseña a registrar –siempre en fases eutímicas– toda la evidencia que refute estas creencias con respecto a su persona.

Si bien las actividades anteriores han sido consideradas como positivas y clarificadoras para P, e incluso le causan gracia creencias

que quedan registradas de sus días “malos” (como por ejemplo: “odio esta vida”), a los tratantes nos queda claro que el asumir la enfermedad no es un acto, es un proceso complejo que aún no ha finalizado para ella.

Mejorar el cumplimiento de la medicación

Para optimizar la adhesión farmacológica, se explica a la joven el uso, los beneficios y riesgos del uso y de la interrupción de los principales fármacos utilizados para el trastorno bipolar (litio, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, antidepresivos) así como las medidas biológicas no farmacológicas útiles para mantener la eutimia.

Se va evaluando el peso de las variables que podrían estar interfiriendo en el cumplimiento de la medicación (variables personales, interpersonales, de los fármacos en uso, del sistema social y cognitivas).

En el caso de P, si bien los efectos secundarios –por ejemplo, el acné que en una época le generó el litio– cobran importancia en su resistencia “cíclica” a tomar la medicación, el factor de mayor peso en este boicoteo claramente es su rechazo a la enfermedad. Cada cierto tiempo P, como casi todas las adolescentes bipolares que hemos tratado, vuelve a rebelarse contra su condición, y de alguna manera fantasea con la posibilidad de suspender el uso de medicamentos y controlar ella misma todos los aspectos restrictivos de su vida. En estas ocasiones, P hace comentarios como: ¡ No quiero depender más de los medicamentos!, “¿Nunca, nunca podré dejar de tomarlos?, ¡Estoy cansada!, ¡Son demasiados!, ¿Ni siquiera puedo tomar menos?”. Estos fueron algunas de las situaciones más complejas de manejar en terapia, en las cuales resultó muy útil el haber avanzado anteriormente en el uso de ciertas técnicas cognitivas. De este modo, una vez que la paciente se siente acogida y descarga sus emociones, poco a poco comienza a pensar con mayor claridad descatastrofizando sus propios argumentos (por ejemplo, recuerda lo mal que estuvo antes de recibir el tratamiento adecuado, las consecuencias que ha debido enfrentar por sus intentos de abandonar las medicinas o, los buenos momentos que ha pasado en los últimos años de fase eutímica).

Detección precoz de los síntomas de recaída

Enfocar la terapia en la detección precoz de síntomas prodrómicos implica enseñar a la paciente métodos para registrar la ocurrencia, gravedad y curso de los signos y síntomas que permitan una intervención temprana si éstos persisten por algunos días o empeoran, para lo cual se combinan las siguientes tareas: El uso de la representación gráfica del curso de su vida –actividad comentada anteriormente– con la realización de una lista resumida de síntomas físicos, cognitivos, emocionales y conductuales que ocurren durante los episodios de depresión, hipomanía y mixtos. Este proceso se realiza en distintos niveles progresivos: identificación de los pródromos clásicos de cada episodio, identificación de los pródromos propios y, finalmente, identificación de los “pródromos de los pródromos” para el paciente².

En el caso de P, este proceso de reconocimiento de los síntomas de recaída, aún no ha finalizado. Si bien se ha avanzado mucho en este aspecto, y la paciente ya es capaz de reconocer ciertos indicadores de “alerta”, aún queda trabajo por realizar para lograr el esclarecimiento de los pródromos más finos. Lo anterior, ocurre por varias razones, tales como la poca constancia de la paciente en el cumplimiento de las tareas asignadas entre sesiones, cierta irregularidad para concurrir a las mismas así como la edad de la paciente. En nuestra práctica hemos observado que los jóvenes, probablemente por haber sufrido menos recurrencias, han presentado menos síntomas prodrómicos lo que dificulta algo más su identificación.

Hemos comentado que cada cierto tiempo P se rebela contra la enfermedad, lo cual influye el deseable progreso en este proceso de detección precoz, en que necesita estar más consciente de la presencia de su bipolaridad en su vida.

Aquí se estipulan los pasos a seguir en caso de detectar el surgimiento de una nueva fase. P, poco a poco ha ido venciendo su resistencia a tomar las medidas de “emergencia” (por la ya comentada resistencia a asumirse enferma); no obstante, se ha logrado mantener una comunicación estable con su psiquiatra y psicóloga, a objeto de tomar las medidas farmacológicas, conductuales y psicológicas, que sea necesario poner en práctica para evitar

la progresión o amortiguar los efectos del nuevo episodio.

A continuación, se describe el trabajo realizado para alcanzar los siguientes objetivos psicoeducacionales: *evitación del abuso de sustancias, regularidad en el estilo de vida y manejo del estrés.*

Evitación del abuso de sustancias

Para tratar este aspecto, junto a P se analizaron los riesgos que conlleva el uso de sustancias, especialmente para los pacientes bipolares.

Se le explica y grafica con ejemplos, cómo el mero uso de ciertas sustancias que podríamos pensar que son inocuas, puede actuar como factor desencadenante de nuevos episodios, destacando el valor preventivo de la evitación del consumo. Además, se explica las formas en que el consumo de sustancias interfiere con el TB (empeorando el curso, desencadenando nuevos episodios, enmascarando síntomas) a modo de ir derribando mitos y fantasías con respecto a lo inofensivo de su uso.

Esta área de la terapia merece constante atención durante las sesiones. P, al ser una paciente joven, ha estado constantemente expuesta a situaciones de consumo (“carretes”) y, además, siente la tentación permanente de recurrir al uso de café y bebidas cola para evitar el sueño y supuestamente mejorar su rendimiento académico.

Si bien ella es una joven que no ha tenido episodios de abuso de sustancias, ha habido situaciones en que ha consumido alcohol y algo de marihuana. Lo anterior, si bien no es lo deseable, ha facilitado que ella misma haya constatado los costos de “pasarle bien un rato y sentirse tan mal después”.

Regularidad del estilo de vida

Aquí recalcamos –como durante todo el proceso– la importancia del estilo y hábitos de vida para el curso y pronóstico de la enfermedad. La regularidad del sueño es uno de los cimientos del estado de ánimo, y en este punto se insiste todas las veces que se considere necesario.

Tratamos también aspectos relacionados con la alimentación y el ejercicio físico.

P, como clásica estudiante universitaria, con cierta frecuencia descuida su alimentación y debe trasnochar para preparar algún examen.

Tratar el desorden en ciertas pautas (menos horas de sueño, consumo de café, deterioro alimenticio) en épocas de mayor presión académica, es frecuente durante las sesiones. No obstante, observamos como en otros momentos reporta espontáneamente su éxito en mantener un estilo de vida aceptado como saludable.

Manejo del estrés

Nos ha parecido indispensable analizar con las pacientes, qué es el estrés, cómo opera, y qué consecuencias podría tener para alguien que sufre de TB.

Además, se enseñan estrategias para detener o aliviar el estrés antes de que provoque una recaída.

Con P utilizamos algunas técnicas cognitivas con este objetivo, tales como el distanciamiento emocional para “descatastrofizar” ciertas situaciones temidas, junto con un riguroso análisis lógico de los pensamientos asociados a éstas. En oportunidades algunos pensamientos resultan ser válidos (es decir, poseen una alta probabilidad de que los temores se concreten, con consecuencias importantes), entonces debemos pasar al uso del enfoque de solución de problemas, con el objeto de disminuir esas probabilidades o para afrontar su ocurrencia. La paciente va aprendiendo estas estrategias, las que utiliza con creciente y deseable autonomía.

Uno de los temas recurrentes en la terapia se relaciona justamente con el estrés y la rigidez de P con respecto a su carrera. Exigente y perfeccionista consigo misma, en muchas ocasiones ha priorizado el rendimiento académico a su salud. Pese a contar con el apoyo de sus padres en este aspecto, la joven es testaruda y ha manifestado muchas veces que seguirá haciendo, cueste lo que cueste, lo imposible por completar sus estudios.

No obstante, ya ha padecido algunas consecuencias de su tozudez, debiendo ceder frente a algunas situaciones en las que se ha visto sobrepasada. Un ejemplo de lo anterior, fue la necesidad de abandonar ciertas asignaturas para priorizar su rendimiento en otras. La decisión fue muy difícil para P, quien además fantaseaba pensando en las dificultades que tendría al integrarse a un grupo ya establecido, y con el estigma de ser “repitente”. Afortunadamente, ocurrió lo contrario a sus expectativas, logrando una muy buena adaptación al nuevo contexto.

Para alcanzar un mejor manejo del estrés, se le enseñan habilidades para afrontar nuevos problemas conforme van apareciendo en su vida (hallan sido o no, desencadenados a raíz de los episodios), y se proporciona retroalimentación correctora sobre habilidades de comunicación interpersonal, a modo de potenciar relaciones más saludables.

P mantuvo una relación de pareja por dos años y, si bien esta relación fue un gran apoyo para ella, hubo situaciones en que fue necesario ayudarle para favorecer su manejo (por ejemplo, cuando estando especialmente vulnerable, evaluaba situaciones neutras, como de crítica y rechazo). Para favorecer el enfrentamiento de tales circunstancias, se realizan ejercicios de *role playing* y el consecuente análisis racional de éstas.

Entre las habilidades más ejercitadas, están las de aprender a pedir ayuda, decir que no frente a demandas y dar (no dar) explicaciones. P ha tenido dificultades para comunicar que necesita apoyo, sobretodo por el significado negativo (no quiere dar problemas) que ella le asocia.

Por otra parte, ha sufrido las consecuencias sociales de haber contado –antes de la terapia– respecto de su enfermedad a personas cercanas, de lo que actualmente se arrepiente. Relata, con pesar: “siento que ahora me miran diferente”.

Es importante mencionar que, si bien no se considera un objetivo propiamente tal, durante todo el proceso se intenta favorecer la autoaceptación de la enfermedad, meta esencial, pero también difícil de alcanzar, dadas las limitaciones reales que acarrea el trastorno a la vida de los pacientes.

Discusión

Se ha pretendido ilustrar la evolución obtenida en una paciente tras la utilización de un enfoque integral, en que se combina el abordaje farmacológico con la psicoeducación y técnicas actualizadas de la terapia cognitivo conductual en trastornos bipolares.

Si bien el modelo se aplica con algunas dificultades, entre las que se cuentan la falta de regularidad entre sesiones –generalmente por dificultades económicas–, la escasa asistencia a éstas en fases eutímicas (nuestros pacientes, en general, consultan con frecuencia cuando están en medio de un episodio y, con menor frecuencia en fases eutímicas), y el

boicoteo (consciente o no) en la realización de ciertas actividades, aún así, los avances obtenidos en este caso han sido contundentes.

Con respecto a las últimas investigaciones que han comprobado la eficacia de la psicoeducación en grupo², podemos señalar, a raíz de este y otros casos abordados con el mismo enfoque, que el trabajo realizado de manera individual no nos parece exento de ventajas. Entre éstas, destaca la atención del terapeuta, focalizada exclusivamente en la paciente, con el consiguiente efecto de sentirse más acogida y acompañada, generando un vínculo más cercano y sólido, factor que actúa como amortiguador de la frecuente queja formulada hacia algunos psiquiatras, en el sentido de que se centran demasiado en aspectos sintomáticos y biológicos.

No cabe duda del beneficio que conlleva la utilización de este tipo de abordaje para esta paciente. Ella lo expresa en frases como: “encuentro que ahora se pensar mejor”; “puedo reconocer un día malo a un día de “esos” o “ahora manejo mejor ciertas situaciones que antes no sabía cómo enfrentar”.

No obstante este tipo de expresiones, que más bien podrían estar reflejando aspectos subjetivos de la experiencia de la paciente, la mayor prueba de la eficacia de este abordaje para este caso, es el hecho de que P se ha mantenido básicamente eutímica por casi ya dos años, donde se ha logrado manejar a tiempo las crisis que ha enfrentado, sin desembocar en recaídas. Durante este periodo ha recibido 200 mg de lamotrigina en monoterapia, la que no ha abandonado.

Los periodos de mayor dificultad para la paciente, han coincidido con épocas de fuerte presión en la universidad, situación que a muchos de nuestros pacientes, aún no sufriendo bipolaridad, les resulta muy difícil de enfrentar. En este sentido, no se puede aislar la gran presión social hacia el “exitismo” a cualquier precio, de la cual nuestra paciente también es otra víctima.

El caso de P representa la positiva evolución y buen pronóstico que se pueden esperar de una paciente tratada de acuerdo al *estado actual*

del arte, que precisa integrar los aspectos farmacológicos como psicoterapéuticos en un sentido amplio.

Hemos asistido a grandes avances y revoluciones en el ámbito de las ciencias médicas aunque es improbablemente que lo hagamos al descubrimiento de *el factor* que cure el trastorno bipolar. Hoy en día, por la complejidad del ser humano, sólo podemos abordarla con una óptica interdisciplinaria e integradora. Esto, que el sentido común nos lo ha señalado desde hace mucho tiempo, afortunadamente, también lo ha comprobado la investigación.

Referencias

- 1.- Lam H, Watkins E, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N *et al.* A Randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. Outcome the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 145-152
- 2.- Colom F, Vieta E. Manual de Psicoeducación para el Trastorno Bipolar. Barcelona: Psiquiatría Editores, 2004
- 3.- Caballo V. Manual para el tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos. Madrid: Editorial Siglo XXI, 1997
- 4.- Watkins E. Combining cognitive therapy with medication in bipolar disorder. *Advan Psychiatr Treat* 2003; 9: 110-116
- 5.- Vieta E, Gastó C. Barcelona: Trastornos Bipolares, 1997
- 6.- Basco M R, Rush A J. Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. New York: Guilford Press, 1996.
- 7.- Scott J. Cognitive therapy for depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 101-113
- 8.- Paykel E, Scott J, Teasdale J, Johnson A, Garland A, Moore R, *et al.* *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 829-835
- 9.- Fava G, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six year outcome of cognitive therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1872-1876
- 10.- Scott J. Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 64-68
- 11.- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea J, Benabarre A, *et al.* A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-407
- 12.- Becoña E, Lorenzo M, Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno bipolar. *Psicotheme* 2001; 13: 511-522
- 13.- Miklowitz D, George E, Richards J, Simoneau T, Suddath R. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatients management for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 904-912

Correspondencia a:

Eduardo Correa

Casilla 5015 Correo, Reñaca

E-Mail: ecorrea@redclinicauchile.cl

Actualización sobre el uso de Levetiracetam en el tratamiento del trastorno bipolar

Manuel Fuentes S.⁽¹⁾

Update on the use of levetiracetam in the treatment of bipolar disorder

Levetiracetam es un nuevo anticonvulsivante recientemente aprobado para el tratamiento de crisis epilépticas parciales, es bien tolerado, seguro en su uso, no presenta interacciones farmacológicas importantes (no tiene efecto en el sistema de citocromo P450), tiene una cinética lineal y baja unión a proteínas plasmáticas, por lo que se puede considerar como un fármaco "noble"¹. Además presenta ciertas particularidades que lo distinguen de otros anticonvulsivantes, tales como no interactuar directamente con ninguno de los sistemas tradicionales de neurotransmisores y sus respectivos receptores. No sólo inhibe las crisis generadas por kindling en amígdala (como Lamotrigina o Carbamazepina) sino que también bloquea la fase inicial del kindling (como Valproato o los barbitúricos). Posee un sitio específico de unión que no ha sido posible encontrar y podría aumentar indirectamente la actividad GABA inhibiendo la regulación negativa ejercida por zinc y beta-carbolinas^{2,3}. Por estos motivos, se ha estudiado las ventajas que podría ofrecer en un campo en que históricamente los anticonvulsivantes han sido útiles, como es el trastorno bipolar.

El primer antecedente data del año 2002, en que Goldberg y Burdick publicaron un caso sugiriendo su utilidad tanto como antimaníaco como profiláctico⁴. El mismo año Soria y Remedi observaron respuesta en trece de quince pacientes hipomaníacos⁵. Cabe mencionar que en ambos trabajos fue usado como monoterapia.

En otro estudio, Grunze, Langsoch y cols reclutaron diez pacientes maníacos (Young > 20), siete con manía eufórica y tres con un episodio disfórico, los que fueron tratados con dosis de 5 a 10 mg de Haloperidol asociado a Levetiracetam en dosis crecientes (hasta 4.000 mg/día) por 14 días, para luego suspender el anticonvulsivante por siete días y reinstalarse posteriormente por otros siete días en dosis rápidamente crecientes. Los pacientes mostraron mejoría durante el tratamiento y todos empeoraron durante el retiro. Ningún paciente sufrió graves reacciones adversas a pesar de ocuparse dosis altas y rápido incremento del medicamento¹.

Sin embargo, en marzo de 2005 se publicó en el Journal of Clinical Psychiatry un trabajo con treinta y cuatro pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I según criterios DSM-IV, trece durante una fase depresiva, siete en fase maníaca y catorce ciclando, todos no respondedores a tratamientos convencionales previos. Los resultados fueron bastante desalentadores (31% de respuesta en síntomas depresivos y 44% en síntomas maníacos) con una alta tasa de abandono o disminución de dosis debido a efectos adversos como la somnolencia³. Si consideramos los reportes iniciales alentadores que surgieron con Gabapentina y Topiramato en el tratamiento de la manía, lo que se relacionó con su potente efecto estimulador GABA, surge la idea de que algo similar pueda ocurrir con un estimulador indi-

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

recto como Levetiracetam. Sin embargo, ocupando el mismo razonamiento, su utilidad en el campo de los trastornos ansiosos pudiese ser motivo de estudios posteriores. De este modo, el fármaco debería ser objeto de estudios para reconocer su verdadero aporte a los trastornos del ánimo.

Referencias

- 1-. Grunze H, Langosch J, Born C, Schaub G, Walden J. Levetiracetam in the treatment of acute mania: An open add-on study with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 7
- 2-. Kaufman K. Monotherapy treatment of bipolar disorder with Levetiracetam. *Epilepsy and behaviour* 2004; 5: 1017-1020
- 3-. Post R, Altshuler L, Frye M, Suppes T, McElroy S, Keck P, *et al.* Preliminary observations on the effectiveness of Levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 3
- 4-. Goldberg J F, Burdick K E. Levetiracetam for acute mania (letter). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 148
- 5-. Soria C A, Remedi C. Levetiracetam as mood stabilizer in the treatment of pharmacogenetic hypomania in bipolar disorder II in elderly patients (abstract) *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (suppl 1): S57

Correspondencia a:
Manuel Fuentes S.
Clínica Psiquiátrica Universitaria
Av. La Paz 1003, Santiago
E-mail: mfuentes485@hotmail.com

¿Psicoterapia en el Trastorno Bipolar?

Gloria Vásquez S.⁽¹⁾

Psychotherapy in bipolar disorder?

El Trastorno Bipolar es una patología que no sólo tiene un curso y pronóstico particular, sino que también involucra un deterioro cognitivo, personal e interpersonal significativo. Mas aún, además de ser una enfermedad crónica, lo cual implica la preocupación por un tratamiento de por vida y por las complicaciones inherentes a la interrupción de éste, forma parte de la psicopatología psiquiátrica, con todas las connotaciones y estigmas que esto conlleva. La conciencia que el sujeto posee respecto de su enfermedad, muchas veces repercute en la estigmatización de ésta. Habitualmente, es el sujeto el que potencia las valoraciones negativas que los demás hacen de su trastorno, autolimitándose y estando hiperalerta frente a las críticas del entorno. Luego, su enfermedad se constituye como un marco de referencia desde el cual se devalúa a sí mismo.

Desde el punto de vista psicoterapéutico, las dificultades que se presentan con mayor frecuencia y que inciden en el éxito del tratamiento tienen relación con: la alianza terapéutica, la negación de la enfermedad, el enfrentamiento de la transferencia y contra transferencia, el logro de un equilibrio entre la dosificación de los fármacos y los efectos secundarios, y la motivación del entorno para que sea capaz de entregar información relevante del estado mental del paciente y su desempeño en las distintas áreas de funcionamiento¹.

Se debe señalar que sólo con una alianza terapéutica sólida se pueden compartir las dos cargas de esta enfermedad: tener que dejar a un lado la sensación de grandiosidad y aprender a vivir de resultados terapéuticos que no son perfectos. El respeto mutuo, la preocupa-

ción, la constancia y la disponibilidad son elementos indispensables que debe poseer el terapeuta para la mantención del tratamiento en los períodos de crisis de la enfermedad¹.

En todo modelo de intervención psicológica para pacientes diagnosticados con Trastorno Bipolar, los cuatro objetivos principales son:

- Mejorar la adherencia al tratamiento.
- Disminuir la tasa de hospitalizaciones por recaídas.
- Mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno.
- Disminuir la tasa suicidio.

Así mismo el abordaje de la problemática del paciente bipolar se puede realizar desde tres perspectivas: individual, grupal y familiar. Sin embargo, no se tiene porqué realizar intervenciones en todos los niveles simultáneamente, mas aún, la secuencia y énfasis de las intervenciones variará en cada caso particular². Incluso, es necesario considerar que las intervenciones en un nivel afectarán a los otros niveles y que el trastorno tiene distintas etapas.

En la fase aguda o de crisis, la terapia se centra, principalmente, en dar apoyo y generar un vínculo terapéutico. En la etapa de estabilización se pueden realizar intervenciones estructuradas destinadas a facilitar la adherencia al tratamiento. El último período es el de mantenimiento a largo plazo, donde se puede realizar una terapia más intensa y de prevención de futuras recaídas³. Al tomar en cuenta estas variables se puede realizar una psicoterapia que dé los resultados esperados.

Existe una gran variedad de intervenciones

⁽¹⁾ Psicóloga. Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

psicológicas que han sido estudiadas para el tratamiento de pacientes bipolares, sin embargo, su eficacia aún permanece poco clara por una serie de razones que dicen relación con limitaciones metodológicas, falta de grupos de control y ausencia de mediciones cualitativas, entre otros⁵.

Las intervenciones psicológicas para el tratamiento del trastorno bipolar incluyen, por lo general, la psicoterapia y la psicoeducación⁴. Históricamente, dentro de un abordaje psicológico, la psicoterapia se ha considerado como el tratamiento por excelencia para los pacientes bipolares y la psicoeducación se ha contemplado como un componente menor dentro del abordaje psicoterapéutico, más que un tipo diferente de intervención. Sólo un pequeño número de intervenciones psicológicas han tenido una aproximación netamente psicoeducacional. Actualmente, se han incorporado más componentes psicoeducacionales para el tratamiento de este trastorno⁵.

Estudios realizados con otras enfermedades crónicas como la diabetes, muestran que la educación es útil para reducir el impacto de la enfermedad, la frecuencia de los episodios y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. Algunas investigaciones apoyan el uso de la psicoeducación en el tratamiento del trastorno bipolar. Mas aún, la psicoeducación ha recibido más apoyo que cualquier otra aproximación o componente psicoterapéutico para este trastorno³. Colom et al han observado que la psicoeducación ha mostrado eficacia en la prevención de recaídas en pacientes con Trastorno Bipolar I que, a su vez, han sido tratados con fármacos⁶.

En términos generales, la psicoeducación se define como la entrega de información al

paciente respecto de su enfermedad⁵. No obstante, es necesario que también contemple la construcción de una alianza terapéutica para que el paciente sea un colaborador activo en su propio tratamiento. Se basa en el modelo biopsicosocial, otorgándoles a los pacientes una aproximación teórico-práctica que da lugar a una mejor protección y afrontamiento de las consecuencias de la enfermedad. La idea es disminuir la vulnerabilidad del sujeto, mejorar su funcionamiento cognitivo y aumentar su motivación desde la adhesión sensata a la farmacoterapia. Al mismo tiempo, se procura reducir la angustia de la familia a través del apoyo e información acerca del trastorno⁷.

Referencias

- 1.- Salzman C. Integrating pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of a bipolar patient. *Am J Psychiatry* 1998; 5: 686-688
- 2.- Gómez C, Moliner L, Peña García I, Santamaría C, San Pedro L, et al. Tratamiento psicosocial del trastorno bipolar. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatría* 1998; 26: 117-118
- 3.- Astin M, Rothbaum B. Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 68-75
- 4.- Colom F, Vieta P. Manual de psicoeducación para el trastorno bipolar. Barcelona: Psiquiatría Editores, 2004
- 5.- Bauer M, Callahan A. Psychosocial interventions for bipolar disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 1999; 3: 675-688
- 6.- Colom F, Gastó C, Goikolea J, Martínez-Arán A, Reinares M, Torrent C, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: Beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1101-1115
- 7.- Marinelli M. Terapéutica psicosocial del trastorno bipolar. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría* 2001; 12: 46-50

INFORME BREVE

Terapia ocupacional en relación al comportamiento del enfermo bipolar

Doris Safán B.⁽¹⁾

Occupational therapy in the behavior of bipolar patient

Diversas evaluaciones validadas para depresión y manía corresponden a las categorías de Escalas de Entrevistas o de Informes Personales realizados por los propios pacientes¹. Aunque algunas de estas escalas poseen un alto nivel de confiabilidad y validez², no monitorean diariamente los estados afectivos, y pueden estar contaminadas por exageraciones, minimizaciones o bajo insight de los pacientes, lo que es común en este tipo de enfermedades^{3,4}.

En la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile, las Terapeutas Ocupacionales que desarrollamos nuestra labor asistencial con pacientes adolescentes y adultos hospitalizados, efectuamos sesiones grupales diarias, evaluando y promoviendo hábitos de trabajo y habilidades sociales, complementadas con sesiones psicoeducativas. La observación de las conductas en cada una de estas terapias

permite obtener un acercamiento más objetivo respecto del estado actual de los pacientes, considerando las variantes del comportamiento, contribuyendo así a clarificar el diagnóstico.

De la Escala de Manchester¹, validada para la evaluación diaria de la conducta de pacientes con Depresión y Manía, podemos considerar los aspectos expresados en la Tabla 1.

Dichos parámetros son fácilmente observables en el contexto del quehacer de los Terapeutas Ocupacionales con pacientes hospitalizados, favoreciendo los aportes de esta disciplina al diagnóstico como al tratamiento. Los grupos de pacientes en Terapia Ocupacional, a diferencia de las otras profesiones, se centran en compartir el "hacer" en una experiencia dentro del aquí y el ahora. Las actividades son estructuradas y graduadas, de modo que puedan participar los miembros con limitadas destrezas cognitivas y sociales, y también los

Tabla 1

Escala de Depresión	Escala de Manía
<ul style="list-style-type: none"> - Se niega a hablar - Hay que recordarle lo que tiene que hacer - Tiene dificultades para terminar por sí mismo incluso las tareas simples - Se muestra impaciente - Permanece inactivo a menos que se le indiquen actividades - Se mueve lentamente y con desgano - Lloro - Dice sentirse triste o deprimido - No se siente válido 	<ul style="list-style-type: none"> - Está muy hablador - Cuando habla, salta de un tema a otro - Está hiperactivo - Tiene ideas de grandeza - Está eufórico o exaltado - Se muestra mandón o entrometido. - Está irritable - Se distrae con facilidad - Está desinhibido o antisocial

⁽¹⁾ Terapeuta Ocupacional, Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile.

más avanzados en las mismas. La participación activa del paciente en la comprensión del propósito, selección y compromiso de la actividad es esencial y motivante⁵.

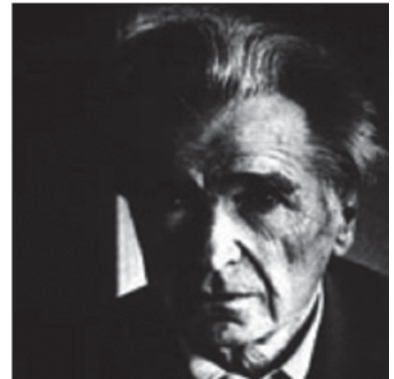
Referencia

- 1.- Brierley C E, Szabadi E, Rix K J, Bradshaw C M. The Manchester Nurse Rating Scales for the daily simultaneous assessment of depressive and manic ward behaviours. *J Affect Disord* 1988; 15: 45-54
- 2.- Bech P. Rating Scales for Affective Disorders. Their validity and consistency. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 295: 1-101
- 3.- Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 34-42
- 4.- Carroll B J, Feinberg M, Smouse P E, Rawson S G, Greden J F. The Carroll rating scale for depression. I. Development, reliability and validation. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 194-200
- 5.- Hopkins H L, Smith H D. Willard & Spackman: Terapia Ocupacional. Madrid: Panamericana, 1998

Emile Cioran (1911-1995) Filósofo y escritor rumano

Natalia Roa V.⁽¹⁾

Emile Cioran (1911-1995)
Filósofo y escritor rumano



Los trastornos del ánimo, en su comprensión, diagnóstico y tratamiento, competen a los profesionales de la salud mental. En ellos, como su nombre lo indica, lo esencialmente alterado es el ánimo y éste como componente fundamental del modo en que cada individuo experimenta su existencia resulta muchas veces misterioso e inefable. Por lo mismo, son los artistas quienes muchas veces lo han descrito de un modo privilegiadamente certero. Y es por ello, que hemos decidido incorporar algunos de sus aportes en esta sección.

El fragmento que se transcribe, es parte de la obra ***Las cimas de la desesperación***, texto sobre el cual dice el autor: “Es evidente que, de no haberme puesto a escribir este libro a los veintiún años, me hubiese suicidado.”

“Todo estado de ánimo tiende a adaptarse a un ámbito que corresponda a su condición, o, si no, a transformarlo en visión adoptada a su propia naturaleza. Porque en todos los estados profundos existe una correspondencia íntima entre los niveles y subjetivo y objetivo. Sería absurdo concebir un entusiasmo desenfrenado en un ambiente anodino y obtuso; en el caso de que, a pesar de todo se produjera, sería a causa de una plenitud excesiva capaz de subjetivar el ámbito entero. Los ojos del ser humano ven en el exterior lo que, en realidad, es una tortura interior. Y ello a causa de una proyección subjetiva, sin la cual los estados de ánimo y las experiencias intensas no pueden realizarse plenamente. El éxtasis no es nunca un fenómeno meramente interno —el éxtasis transfiere al exterior la ebriedad luminosa del

interior. Basta mirar el rostro de un místico para comprender enteramente su tensión espiritual. ¿Por qué la melancolía exige una infinitud exterior? Porque su estructura implica una dilatación, un vacío, cuyas fronteras no es posible establecer. La superación de los límites puede realizarse de manera positiva o negativa. El entusiasmo, la exuberancia, la ira, etc. Son estados de desahogo cuya intensidad destruye toda barrera y rompe el equilibrio habitual —impulso positivo de la vida que es el resultado de un suplemento de vitalidad y de una expansión orgánica. Cuando la vida sobrepasa sus condiciones normales, no lo hace para negarse a sí misma, sino para liberar energías latentes, que correrían el peligro de explotar. Todo estado extremo es una emanación es una emanación de la vida a través de la cual ésta se defiende contra sí misma. El desbordamiento de los límites producido por estados negativos, por su parte, tiene otro sentido totalmente diferente: no procede de la plenitud, sino, por el contrario, de un vacío cuyos límites resultan

⁽¹⁾ Psicóloga, Magíster en literatura.

indefinibles, y ello tanto más cuanto que el vacío parece surgir de las profundidades del ser para extenderse progresivamente como una gangrena. Proceso de disminución más que de crecimiento; siendo lo contrario de la expansión en la existencia, constituye un retorno hacia la vacuidad.

La sensación de vacío y de proximidad de la nada –sensación presente en la melancolía– posee un origen más profundo aún: una fatiga característica de los estados negativos.

La fatiga separa al ser humano del mundo y de todas las cosas. El ritmo intenso de la vida se reduce, las pulsaciones viscerales y la actividad interior pierden parte de esa tensión que

singulariza a la vida en el mundo y que hace de ella un momento inmanente en la existencia. La fatiga representa la primera causa orgánica del saber, pues ella produce las condiciones indispensables para una diferenciación del ser humano en el mundo: a través de ella se alcanza una perspectiva singular que sitúa el mundo ante el hombre. La fatiga nos hace vivir por debajo del nivel normal de la vida y no nos concede más que un presentimiento de las tensiones vitales. Los orígenes de la melancolía se encuentran, por consiguiente, en una región en que la vida es vacilante y problemática. Así se explican la fertilidad de la melancolía para el saber y su esterilidad para la vida”.

Instrucciones para los Autores

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

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

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

10. Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto –no exceder las 40 (salvo los trabajos de revisión que se acepta hasta 80)– y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.
11. Detalles de formatos y ejemplos sobre el modo correcto de citar los diversos tipos de referencias se encuentran en “Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas”. www.icmje.org.

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

I. Revistas

a. *Artículo standard*

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

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

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

b. *Organización como autor*

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

c. *Volumen con suplemento*

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

d. *Numeración de páginas con números romanos*

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

II. Libros y monografías

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

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

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

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

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

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

c. *Capítulo de libro*

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

III. Otras fuentes

a. *Material audiovisual*

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

b. Material electrónico*Revista on-line*

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

Documento en sitio Web de organización

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

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

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

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la Revista de Trastornos del Ánimo, los derechos de autor serán transferidos a esta última. Asimismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los Editores de la Revista de Trastornos del Ánimo, consideren convenientes.

Los autores informan que el orden de aparición de sus nombres en el manuscrito aquí referido se acordó entre ellos y es producto de la proporción en que participaron en la elaboración del trabajo.

Nota de los editores: *El presente documento es una copia modificada de las instrucciones para los autores de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría.*