

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-Zuvcic R.

Toda correspondencia y trabajos a ser publicados deben ser enviados a los editores:

Fernando Ivanovic-Zuvcic R.
Eduardo Correa D.

Callao 2970 Of. 604
Las Condes, Santiago - Chile
E-mail: ferlore@vtr.net

Producción:

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

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

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

Editores / Editors in chief

Fernando Ivanovic-Zuvcic 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 Gavía (USA)
Valentim Gentil (Brasil)
Nassir Ghaemi (USA)
Enrique Jadresic (Chile)
John Kelsoe (USA)
Olavo Pinto (Brasil)
Reginald Rees (Chile)
Pedro Retamal (Chile)
Pedro Rioseco (Chile)
Luis Risco (Chile)
Graciela Rojas (Chile)
Jan Scott (UK)
Hernán Silva (Chile)
Sergio Strejilevich (Argentina)
Jorge Téllez (Colombia)
Leonardo Tondo (Italia)
Eduard Vieta (España)
Sydney Zisook (USA)

Corrección de Estilo

Lorena Seeger H.
Sarita Jordan P.

Traductoras

Claudia González L.
Johanna Albala P.

Índice/Index

EDITORIAL	4
ARTÍCULOS ORIGINALES/ORIGINAL ARTICLE	
Polimorfismos genéticos del transportador de serotonina (SERT) y depresión. Serotonin transporter gene polymorphisms (SERT) and depression. <i>Hernán Silva I., Sonia Jerez C., Patricia Iturra C. y Aldo Solari I.</i>	6
Hippocratic psychopharmacology for bipolar disorder. Psicofarmacología hipocrática para el desorden bipolar. <i>S. Nassir Ghaemi.</i>	13
Los límites de la bipolaridad ¿Hacia la expansión de su concepto?. The boundaries of bipolar disorder. Towards the expansion of the concept? <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i>	22
Hiperamonemia secundaria a ácido valproico. Secondary hiperammonemia to valproic acid. <i>Juan Carlos Martínez A. y Eduardo Correa D.</i>	34
Relación entre los trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos afectivos: Una revisión de la evidencia. The relationship between eating disorders and affective disorders: A review of the evidence. <i>Rosa Behar A.</i>	44
ESTUDIOS CLÍNICOS/CLINICAL STUDIES	
Disforia en el trastorno bipolar: 2 casos representativos. Disphoria in bipolar disorder: 2 representative cases. <i>Luis Risco N., Hernán Silva I., Eduardo Correa D., Pablo Arancibia S. y Sergio Barroilhet D.</i>	54
Síntomas catatónicos en la enfermedad bipolar. Catatonic symptoms in bipolar disorder. <i>Fernando Ivanovic-Zuvic R. y Soledad Ramírez G.</i>	57
ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ART AND MOOD DISORDERS	
La euforia del último Nietzsche. I. El comienzo del final. The euphoria of the late Nietzsche. I. The beginning of the end. <i>Gustavo Figueroa C.</i>	62
INFORMES BREVES/SHORT REPORT	
Síndrome de Stevens-Johnson asociado a brusco reinicio de lamotrigina. Stevens-Johnson syndrome associated to sudden re initiation of lamotrigine. <i>Eduardo Correa D. y Juan C. Martínez A.</i>	72
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	75

EDITORIAL

Este tercer número de la Revista Trastornos del Ánimo representa un paso en la continuación de los propósitos y metas planteados en la línea editorial original.

La Unidad de Trastornos Bipolares (UTB) de la Clínica Psiquiátrica Universitaria (CPU), de la Facultad de Medicina Norte de la Universidad de Chile ha continuado con las labores de docencia, investigación y extensión. Es así como se ha continuado con el Diplomado de Trastornos del Ánimo, el cual está entrando a su etapa final durante el primer semestre de 2006. La activa participación de los alumnos durante las clases expositivas, seminarios, presentaciones clínicas ha sido complementada con la elaboración de una tesis sobre variados temas vinculados con las enfermedades del ánimo, los que serán expuestos al término del programa.

Las actividades de la IV Conferencia Internacional de Trastornos del Ánimo, encuentro reconocido no sólo por abrir un debate de alto nivel, sino por su autonomía y prescindencia característica de nuestra Universidad, se desarrollarán en Santiago durante los días 7 y 8 de Septiembre de 2006, contando este año con la participación de cuatro distinguidos académicos e investigadores, los Profesores Ari Albala (UCSD), Leonardo Tondo (Cagliari-Harvard), Sergio Strejilevich (Argentina) y Sydney Zisook (UCSD), todos los cuales son miembros del Comité Editorial de nuestra revista.

La labor docente de la Unidad de Trastornos Bipolares se ha visto enriquecida por la presencia no solo de los becados en formación en su rotación obligatoria dentro del plan de formación tanto de Psiquiatría de Adultos como de Psiquiatría Infantil, sino también con la presencia de Internos de Medicina, quienes asisten a las reuniones clínicas y supervisiones realizadas dentro de su estadía de internado en la Clínica Psiquiátrica Universitaria. El interés por esta unidad se ha reflejado en la participación voluntaria de estos alumnos en trabajos de investigación, los que han permanecido vinculados a los docentes. Además se han incorporado psicólogos interesados en realizar sus tesis de licenciatura. Cabe mencionar que médicos no especialistas han postulado a participar de estas actividades para enriquecer su desempeño como médicos generales, mediante estadías de capacitación en la Clínica Psiquiátrica Universitaria.

La UTB realizó su habitual comienzo oficial de las actividades académicas, que en el presente año correspondió a un coloquio sobre investigación en trastornos del ánimo con la presencia de nuestros alumnos y destacados investigadores de la CPU, lo que se ha llevado a cabo en un acto especial con las formalidades que amerita un encuentro de esta naturaleza.

Desde el primer número, esta revista llega a los psiquiatras chilenos, y también es leída y solicitada por numerosos expertos de más de diez países hispanoamericanos, de quienes hemos recibido el estímulo que nos impulsa a seguir superándonos y expandiendo las fronteras, para lo cual deberemos, en un futuro, tener una versión online. También ha sido distribuida en las principales bibliotecas de Chile y constituyó un regalo especial ofrecido a los psiquiatras que participaron en el encuentro de ex alumnos de la CPU, donde fue distribuida a los más de 120 participantes de este evento que tuvo como finalidad estrechar lazos entre las diversas generaciones de psiquiatras que fueron formados en la CPU.

En el presente número se efectúa una puesta al día acerca del gen transportador de la serotonina, aspecto que sin dudas tendrá implicancias futuras en la dilucidación del rol que tendrá la genética en estas enfermedades mentales y en los trastornos del ánimo en particular.

Se incluye un trabajo enviado por el Dr Nassir Ghaemi, distinguido académico e investigador de la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, EEUU, quien analiza los fundamentos de la filosofía

hipocrática en el saber médico y farmacológico, realizando una exposición sobre el estado actual de los estabilizadores del ánimo desde una perspectiva realista e informada, intentando rescatar sus aportes individuales en los tiempos actuales. Por la riqueza de los contenidos e deseando mantener el espíritu original del trabajo, a menudo distorsionado producto de las traducciones a otros idiomas, el comité editorial de la revista ha decidido publicarlo en su lengua original, teniendo en consideración además que el inglés es un idioma de uso universal hoy por hoy en el espectro científico de los estudiosos de la medicina y disciplinas cercanas. De este modo, pensamos también que lectores en aquel idioma tendrán la oportunidad de disfrutar del notable artículo escrito por el Profesor Ghaemi.

El aumento de la frecuencia en los trastornos bipolares ha sido un hecho señalado por diversos investigadores tanto en Europa como en EEUU, en estudios que muestran modificaciones diagnósticas desde monopolaridad a bipolaridad en sujetos seguidos durante períodos prolongados. La presencia de factores tales como hipomanías y estados mixtos que han disminuido la cifra relativa de depresiones mayores unipolares. Estos hechos son abordados en el artículo referido a los límites de la bipolaridad.

El amonío ha resultado ser una eventualidad cada vez más frecuente de observar en sujetos tratados con fármacos, aspectos que son analizados en la búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su aparición y repercusiones clínicas.

La comorbilidad entre trastornos del comer y los trastornos del ánimo es abordada por una autora que se ha especializado en este tema, quien efectúa una completa revisión intentando establecer sus vinculaciones, tema no menor dado el aumento de la frecuencia de ambas patologías en las últimas décadas, por lo que este tema posee trascendencia en el diagnóstico y tratamiento de estas eventualidades.

En este número hemos incluido casos clínicos para de este modo conocer la praxis cotidiana de las dificultades tanto diagnósticas como terapéuticas de algunas eventualidades. Se efectúa un análisis de dos casos clínicos de disforia, un diagnóstico que adquiere importancia por sus vinculaciones con los trastornos del ánimo, tema en plena discusión, debido tanto a sus características clínicas como también por la respuesta a tratamientos. De este modo se podrá establecer su parentesco y real situación al interior del espectro bipolar o unipolar. Los autores plantean interesantes insinuaciones sobre estos estados clínicos.

Se incluye un caso de sintomatología catatónica y anímica. Esta eventualidad es de frecuente aparición, mayor a lo supuesto y representa una situación de decisión terapéutica que alcanza complejidades especialmente ante un estado de estupor.

En la sección Arte y Trastornos del Ánimo hemos incorporado un aporte sobre la biografía del escritor y filósofo Nietzsche, cuyos últimos años de vida estuvo caracterizado por la aparición de cuadros psicopatológicos abigarrados, cuyo análisis podría ser útil en la comprensión de su obra, de carácter trascendental para la sociedad y civilización occidentales.

Finalmente, se describe un caso de complicación de tratamiento con lamotrigina junto a las medidas para la prevención de estas complicaciones.

Agradecemos estos trabajos que seguramente serán de interés para los lectores, como así mismo esperamos contar con vuestros aportes para enriquecer la discusión acerca de los trastornos del ánimo.

Polimorfismos genéticos del transportador de serotonina (SERT) y depresión

Hernán Silva I.⁽¹⁾, Sonia Jerez C.⁽¹⁾, Patricia Iturra C.⁽²⁾ y Aldo Solari I.⁽³⁾

Serotonin transporter gene polymorphisms (SERT) and depression

Genetic studies on depression have focused on the polymorphisms of the serotonin system genes. It has been investigated the tryptophan hydroxylase and the serotonin receptor genes, specifically the serotonin transporter. Two alleles of the promoter for the serotonin transporter gene have been described: a long allele (L) and a short allele (S). Studies suggest that the presence of the short allele (S) is associated to a higher vulnerability for depression in the presence of adverse environmental factors. By the other hand, the presence of the long allele (L) gives resilience for stressful situations. It is believed that the acquisition of higher vulnerability for stress must occur during early stages of neurodevelopment.

Key words: depression, serotonin system genes, serotonin transporter.

Resumen

Los estudios genéticos en depresión se han enfocado especialmente en los polimorfismos de los genes asociados al sistema serotoninérgico. Se han investigado los genes de la triptofano hidroxilasa, de algunos receptores de serotonina y particularmente del transportador de serotonina. Se han descrito dos alelos en la región promotora del transportador de serotonina: uno largo (L) y otro corto (S). Los estudios sugieren que la presencia del alelo corto (S) se asocia a una mayor vulnerabilidad a la depresión en presencia de factores ambientales adversos. A la inversa, la presencia del alelo largo (L) parece conferir resiliencia frente a las situaciones de estrés. Se cree que la adquisición de la mayor vulnerabilidad al estrés debe ocurrir en etapas tempranas del neurodesarrollo.

Palabras claves: depresión, sistema serotoninérgico, genes, transportador de serotonina.

Introducción

La depresión es una entidad caracterizada por una gran variedad de síntomas, los que reflejan alteraciones de procesos cognitivos, psicomotores y emocionales. Probablemente se trata de un grupo heterogéneo de trastornos

cerebrales, en los que intervienen diversos factores etiológicos. Los sujetos con depresión pueden tener una gran variabilidad en sus síntomas, evolución y respuesta a tratamientos. Los estudios de epidemiología genética sugieren que los trastornos depresivos tienen un fuerte componente genético, el que sería com-

⁽¹⁾ Clínica Psiquiátrica Universitaria

⁽²⁾ Programa Genética Humana I.C.B.M., Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

⁽³⁾ Programa de Biología Celular y Molecular I.C.B.M., Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Proyecto FONDECYT N° 10303005

plejo y de tipo poligénico¹. Múltiples genes, cada uno con un efecto discreto, en interacción con otros genes y con factores ambientales, producirían una vulnerabilidad para la depresión. Estudios en modelos animales y en pacientes depresivos han tratado de establecer la relación entre disposiciones genéticas y factores ambientales, permitiendo la identificación de los genes que participan en los procesos de plasticidad cerebral que llevan a la depresión.

Estudios familiares e interacciones gene-ambiente

Los estudios epidemiológicos de depresión mayor unipolar indican una prevalencia de 2% a 19% en la población general y un riesgo de 5% a 25% para los familiares de primer grado^{2,3}. Estudios efectuados en gemelos indican que la depresión mayor tiene un significativo componente heredable. Un meta-análisis de varios estudios, efectuado por Kendler (2001), estimó el grado de heredabilidad de la depresión mayor en 0,33⁴. Los familiares de primer grado de los sujetos depresivos tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar una depresión, en comparación con la población general. La edad precoz de comienzo y la existencia de episodios múltiples de depresión parecen asociarse a una mayor agregación familiar y, a menudo, diferentes trastornos afectivos están presentes en las mismas familias⁵. Los familiares de pacientes con trastorno bipolar tienen también un riesgo aumentado para la depresión unipolar y los trastornos afectivos unipolar y bipolar tienden a coexistir en muchas familias^{6,7,8}.

La heredabilidad de la depresión unipolar se estima entre 40 y 70%. Los factores genéticos asociados con la depresión son compartidos en gran medida por el trastorno de ansiedad generalizada, aunque los determinantes ambientales parecen ser distintos^{9,10,11}. Este hallazgo es consistente con modelos etiopatogénicos de reciente desarrollo, los que consideran que la depresión y la ansiedad comparten vulnerabilidades comunes. Aunque se sabe que los sucesos vitales constituyen un factor ambiental que puede facilitar la aparición de una depresión, la propia exposición a factores sociales adversos puede estar influida genéticamente^{9,12}. Es probable que la predisposición a sufrir eventos vitales esté influida por el ambiente familiar compartido y, a su vez,

la exposición familiar a algunos sucesos adversos puede estar asociada con factores genéticos.

Mientras la investigación genética se ha enfocado en los trastornos depresivos o en los rasgos asociados con éstos, pocos estudios se han enfocado en las relaciones entre factores genéticos y ambientales. Un aspecto que es necesario dilucidar es si los rasgos que predisponen patogénicamente a la enfermedad en realidad no forman parte de ella. El concepto de que determinados rasgos influyen en la predisposición a enfermar se encuentra a la base de la hipótesis de que sujetos genéticamente predispuestos, y sometidos a estrés en etapas claves del neurodesarrollo, desarrollan un fenotipo vulnerable al estrés y con un bajo umbral para deprimirse frente a estrés adicionales.

Neurotransmisión y genes asociados a depresión

Una vía por la cual alteraciones genéticas podrían predisponer a la depresión es la neurotransmisión. Una alteración proteica, inducida por genes, podría disminuir o aumentar la liberación, la magnitud o la duración de la acción de un neurotransmisor¹³. Los principales candidatos son los sistemas de neurotransmisión sobre los cuáles actúan los antidepresivos, es decir los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico.

Muchos de los estudios publicados sobre asociación genética en trastornos del ánimo se han enfocado en polimorfismos funcionales de genes del sistema serotoninérgico. Se entiende como polimorfismos funcionales, las variaciones en la secuencia del DNA que alteran la expresión y/o el funcionamiento del producto del gene. Los genes más estudiados son los de la triptofano hidroxilasa (enzima limitante de la síntesis de serotonina a partir del triptofano), de algunos receptores de serotonina como el 5HT_{2A} y del transportador de serotonina (SERT). La mayoría de los estudios recientes se refieren a este último, por lo que nos centraremos en el.

Transportador de serotonina

La serotonina es producida por neuronas de los núcleos del rafe del tronco cerebral, las que envían proyecciones axonales a la corteza cerebral, a la amígdala y a otras regiones cerebrales. La modulación de la neurotransmisión

serotoninérgica parece estar involucrada tanto en la fisiopatología como en el tratamiento de la depresión. La serotonina es liberada en el espacio sináptico, actúa sobre una variedad de receptores y luego es recaptada para ser nuevamente reutilizada. La recaptura de serotonina es efectuada por el transportador (SERT), estructura ubicada en la membrana presináptica (Figura 1).

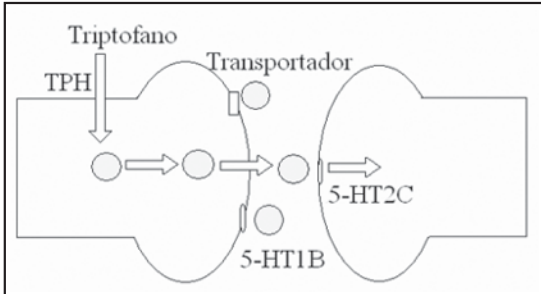


Figura 1. Esquema de una sinapsis serotoninérgica. TPH= triptofano-hidroxilasa; 5-HT2C= receptor post sináptico; 5HT1B= auto receptor presináptico.

El transportador de serotonina es el sitio de unión de los antidepresivos ISRS (inhibidores de la recaptura de serotonina) y de otros antidepresivos serotoninérgicos. El bloqueo de la recaptura de serotonina se traduce en una mayor permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico y en una mayor acción sobre los receptores.

El efecto neto sobre la neurotransmisión serotoninérgica depende de la región cerebral y de la localización celular del transportador de serotonina. El bloqueo del transportador de serotonina en los campos de proyección de los axones serotoninérgicos (por ejemplo, corteza cerebral o amígdala) aumenta los niveles de serotonina en todos los receptores serotoninérgicos disponibles. Por el contrario, el bloqueo del transportador cerca de los cuerpos celulares que contienen serotonina (por ejemplo los núcleos del rafe) aumenta la activación de los auto-receptores 5HT1A, que a su vez disminuyen las descargas de las neuronas serotoninérgicas y reducen la función serotoninérgica total. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina actúan, en último término, desensibilizando los auto-receptores 5HT1A y produciendo, en definitiva, un aumento neto de la neurotransmisión serotoninérgica.

Esto explica el período de latencia del efecto clínico de estos fármacos.

El impacto de la manipulación del transportador de serotonina depende de los cambios en el nivel del transportador durante el desarrollo. En roedores, el transportador tiene un importante aumento durante el periodo perinatal, seguido de niveles más bajos y estables en el cerebro adulto¹⁴. La serotonina tiene acciones neurotróficas, regulando la neurogénesis, el crecimiento y la muerte neuronal programada¹⁵. Por lo tanto, las alteraciones tempranas en el desarrollo de la actividad del transportador pueden alterar la formación de redes neurales críticas para el funcionamiento adulto normal. Por ejemplo, el bloqueo del transportador de serotonina en roedores durante el periodo equivalente al tercer trimestre de embarazo en la mujer, induce cambios persistentes en la conducta frente al estrés y al temor en la vida adulta¹⁶. Además diferentes formas del gene que codifica para el transportador de serotonina pueden predisponer a la depresión durante la vida adulta.

El gene que codifica para el transportador de serotonina es el SLC6A4. Está localizado en el cromosoma 17q11.1-12, tiene un largo de 31 kilobases, está compuesto de 14 exones y la proteína que produce contiene 630 aminoácidos^{17,18}. Este gene tiene dos polimorfismos primarios, estudiados por diversos investigadores. Uno es un polimorfismo aparentemente no funcional, de 17 pares de bases y un número variable de repeticiones (VNTR), ubicado en el intrón 2. El otro polimorfismo se ubica en la región promotora (5-HTTLPR) y tiene dos alelos que son los más comunes: uno largo de 16 repeticiones ("L") y otro corto de 14 repeticiones ("S"). Estos polimorfismos son funcionales. El alelo corto se asocia a una menor actividad transcripcional y a una menor actividad biológica del transportador^{19,20}.

Estudios de asociación entre polimorfismos de SERT y depresión

Los estudios de asociación entre polimorfismos de SERT y depresión han entregado resultados contradictorios²¹. Una explicación es que se trata de una limitación inherente al estudio de modelos genéticos multifactoriales, en los que múltiples genes de efecto pequeño actúan juntos para producir un trastorno determinado²².

Si se asume que los trastornos psiquiátricos son el resultado de un efecto genético multifactorial, cada gene individual sólo ejerce un pequeño efecto en el riesgo para la producción del trastorno. El gran número de genes subyacentes requiere que, para detectar el efecto de un gene único, un estudio deba poseer un gran poder estadístico. Si se busca replicar ese hallazgo, una investigación posterior requiere una muestra mucho mayor para tener un poder equivalente. Como los estudios de replicación no tienen grandes muestras, es probable que no detecten el efecto del gene en cuestión. Por lo tanto, es la convergencia de información de muchas investigaciones, la que con más probabilidad puede evaluar asociaciones genéticas.

Se ha propuesto que el método de los meta-análisis puede reconciliar hallazgos aparentemente contrapuestos²³. Se han publicado tres meta-análisis de los estudios de asociación entre polimorfismos de SERT y depresión, los que entregan resultados diversos. El más antiguo encuentra que la presencia del alelo corto ("S") se asocia significativamente con depresión unipolar, con trastorno bipolar y con la suma de ambos²⁴. El segundo no encuentra asociación con trastorno bipolar²⁵. El más reciente encuentra sólo un pequeño efecto, de escasa importancia en trastorno bipolar²¹.

En conclusión, los resultados de los estudios de asociación entre polimorfismos de SERT y depresión son poco claros. En cambio, los estudios de susceptibilidad a la depresión entregan resultados más interesantes.

Polimorfismos de SERT y vulnerabilidad a la depresión

El estudio más significativo que relaciona un polimorfismo genético con la probabilidad de que situaciones de estrés vital puedan desencadenar una depresión es el de Caspi y colaboradores²⁶. En su trabajo, este autor presenta los datos de 847 sujetos de 26 años de edad, los que fueron examinados en intervalos de aproximadamente tres años a partir de los 3 años de edad. Los sujetos fueron divididos en tres grupos de acuerdo a si eran portadores de la variante larga o corta en la región promotora del gene del transportador de serotonina (5-HTTLPR). Encontró 17% de sujetos portadores de SS, 31% de sujetos portadores de LL y 51% de portadores de LS. De acuerdo con la

historia clínica se determinó cuáles sujetos habían experimentado situaciones de estrés vital entre los 21 y los 26 años de edad y quienes habían sufrido episodios depresivos mayores. Los sucesos vitales estresantes fueron determinados mediante un instrumento que exploraba 14 ítems en relación a empleo, situación familiar, financiera, de salud, etcétera. La depresión fue evaluada mediante el Diagnostic Interview Schedule²⁷. Sólo el 30% de los sujetos no había sufrido estrés vital en el periodo en estudio, el resto había experimentado uno o más episodios. La frecuencia de sucesos estresantes no guardaba relación con los alelos de 5-HTTLPR o con el sexo. El 70% había experimentado un episodio depresivo y un 3% intentos o pensamientos de suicidio.

El efecto de los sucesos vitales previos en la sintomatología depresiva fue significativamente mayor ($p < 0,05$) entre los portadores de SS y SL que entre los portadores de LL. La presencia del alelo S también predijo que el maltrato infantil se asociaba con depresión durante la vida adulta ($p < 0,05$).

Caspi y colaboradores concluyen que no hay evidencia de que el gene 5-HTTLPR esté directamente asociado con la depresión, sino que indirectamente, a través de la influencia ambiental.

Este hallazgo es compatible con estudios efectuados en roedores, los que encuentran que los animales portadores de S tienen mayores niveles de adenocorticotropina (ACTH), hormona hipofisiaria que estimula a la glándula suprarrenal, en las situaciones experimentales de estrés²⁸. Asimismo concuerda con trabajos efectuados en macacus rhesus sometidos a un ambiente estresante, los que detectan menores niveles de ácido 5 hidroxil indol acético (principal metabolito de la serotonina) en el líquido cefaloraquídeo de los portadores de SS en relación a los portadores de LL²⁹.

Hariri y colaboradores, por su parte, encontraron una asociación entre el alelo corto ("S") e hiper-reactividad de la amígdala frente a la exposición de imágenes con caras de temor o de rabia en sujetos sin patología psiquiátrica^{30,31}. Esto sugiere un papel modulador de 5-HTTLPR en la reactividad de la amígdala frente a las amenazas ambientales y un factor de susceptibilidad para desarrollar un trastorno afectivo en el contexto de experiencias vitales estresantes. Otro estudio encontró que sujetos

portadores de SS, sin patología psiquiátrica, presentaban un aumento del metabolismo basal en estructuras fronto-límbicas. Esta hiperactividad estaría relacionada con un aumento de la susceptibilidad para desarrollar trastornos ansiosos o depresivos³².

Estudios recientes han tratado de replicar los hallazgos de Caspi y colaboradores con resultados variados. Un estudio efectuado en 549 sujetos encontró que los portadores de SS tenían una sensibilidad aumentada a los estresores ambientales moderados³³. Otro estudio efectuado en 1.206 sujetos no encontró relación entre depresión, sucesos vitales estresantes y alelo largo y corto de 5-HTTLPR, lo que según los autores puede ser atribuido a que la población estudiada era de mayor edad que la del estudio de Caspi³⁴.

Discusión

Si bien los estudios reseñados sugieren que polimorfismos del gene del transportador de serotonina pueden contribuir a una vulnerabilidad aumentada a la depresión, o a resiliencia a la misma, todavía permanecen muchas preguntas por resolver³⁵.

Si el alelo S se asocia a una menor expresión del transportador y a una vulnerabilidad aumentada a la depresión ¿cómo se explica que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina mejoren la depresión reduciendo la actividad del transportador? Un factor que se desconoce es si las variantes genéticas estudiadas efectivamente se asocian con diferentes niveles del transportador de serotonina en el cerebro. En caso afirmativo ¿estas diferencias están presentes a lo largo del desarrollo o sólo en el cerebro adulto? ¿Para la aparición de un síndrome depresivo la alteración de la función serotoninérgica debe ocurrir en una ventana particular del desarrollo o deben ser cambios sostenidos a lo largo de la vida adulta? ¿La modulación de la serotonina, mediante el bloqueo del transportador, puede aliviar los síntomas de un déficit de la función serotoninérgica que se origina precozmente en la vida?

Investigaciones recientes comienzan a aclarar estos puntos. Por ejemplo, estudios mediante tomografía por emisión de positrones, efectuadas en sujetos adultos, sugieren que las variantes genéticas del promotor del trans-

portador de serotonina no influyen en los niveles del transportador en diversas áreas cerebrales. Estos hallazgos sugieren que la influencia sobre el transportador, en orden a aumentar la susceptibilidad al estrés, debe suceder en las primeras etapas de la vida, en la adolescencia, la niñez o incluso durante el periodo de gestación, como lo sugieren los estudios en roedores¹⁶.

El hallazgo de que polimorfismos genéticos de SERT se asocian a una vulnerabilidad aumentada, o a una resiliencia a la depresión, ha estimulado su estudio en otras patologías. Recientes estudios genéticos han demostrado una asociación del alelo corto del transportador (S) con impulsividad^{19,36}, suicidio violento^{37,38,39} y trastornos de la alimentación^{40,41,42}, sugiriendo que puede representar un factor de vulnerabilidad común a diversas condiciones clínicas en las que se postula una disfunción del sistema serotoninérgico.

Nuestro grupo de trabajo se encuentra estudiando la frecuencia de los alelos largo y corto del SERT en pacientes con trastorno de personalidad y conducta impulsiva y su posible papel en la predicción de la respuesta a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Proyecto FONDECYT N° 10303005).

El estudio de los genes para la predicción de la respuesta a fármacos constituye el foco de una nueva disciplina, de grandes proyecciones futuras: la farmacogenómica. El estudio de los alelos del SERT en la predicción de la respuesta a tratamientos antidepresivos es un área de activa investigación.

Referencias

- 1.- Lesch K P. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(3): 174-84
- 2.- Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 150-5
- 3.- Harrington R C, Rutter M, Weissman M. Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands I: comparison of prepubertal, adolescent and early adult onset cases. *J Affect Disord* 1997; 42: 9-22
- 4.- Kendler K S. Twin studies of psychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1005-14
- 5.- Kovacs M, Devlin B, Pollock M, Richards C, Mukerji P. A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 613-23
- 6.- Merikangas K R, Chakravarti A, Moldin S O, Araj H,

- Blangero J C, Burmeister M, *et al.* Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 457-77
- 7.- Thapar A, McGuffin P. Anxiety and depressive symptoms in childhood—a genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 651-6
- 8.- Jones I, Craddock N. Candidate gene studies of bipolar disorder. *Ann Med* 2001; 33: 248-56
- 9.- Kendler K S, Walters E E, Neale M C, Kessler R C, Heath A C, Eaves L J. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 374-83
- 10.- Kendler K S, Kessler R C, Walters E E, MacLean C, Neale M C, Heath A C, *et al.* Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 833-42
- 11.- Kendler K S, Karkowski L M, Prescott C A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 837-41
- 12.- Thapar A, Harold G, McGuffin P. Life events and depressive symptoms in childhood—shared genes or shared adversity? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 1153-8
- 13.- Wurtman R J. Genes, stress, and depression. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005;54 (Suppl 1): 16-19
- 14.- Galineau L, Kodas E, Guilloteau D, Vilar M P, Chalon S. Ontogeny of the dopamine and serotonin transporters in the rat brain: an autoradiographic study. *Neurosci Lett* 2004; 363: 266-271
- 15.- Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 1002-1012
- 16.- Ansorge M S, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich J A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 2004; 306: 879-881
- 17.- Lesch K, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin B, Murphy D, Riederer P. Organisation of the human serotonin transporter gene. *J Neurotransm* 1994; 95: 157-162
- 18.- Ramamoorthy S, Bauman A, Moore K, Han H, Yang-Feng T, Chang A, *et al.* Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: Molecular cloning, expression, and chromosomal location. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2542-2546
- 19.- Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531
- 20.- Greenberg B D, Tolliver T J, Huang S J, *et al.* Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999; 88(1): 83-7
- 21.- Lasky-Su J A, Faraone S V, Glatt S J, Tsuang M T. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genetics Part B* 2005; 133B: 110-115
- 22.- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1994; 11: 239-244
- 23.- Rice J P. The role of meta-analysis in linkage studies of complex traits. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1997; 74: 112.
- 24.- Furlong R A, Ho L, Walsh C, Rubinsztein J S, Jain S, Paykel E S, Easton DF, *et al.* Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1998a; 81: 58-63
- 25.- Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 284-298
- 26.- Caspi A, Sugden K, Moffitt T E, *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386-9
- 27.- Robins L N, Cottler K, Bucholtz W, *et al.* Diagnostic interview schedule for DSM-IV. St. Louis, MO: Washington University; 1995
- 28.- Murphy D L, Li Q, Engel S, *et al.* Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56: 487-94
- 29.- Bennett A J, Lesch K P, Heils A, *et al.* Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1): 118-22
- 30.- Hariri A R, Drabant E M, Muñoz K E, Kolachana B S, Mattay V S, Egan M F, *et al.* A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 146-152
- 31.- Hariri A R, Mattay V S, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, *et al.* Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400-403
- 32.- Graff-Guerrero A, De la Fuente-Sandoval C, Camarena B, *et al.* Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage* 2005; 25(4): 1197-204
- 33.- Kendler K S, Kuhn J W, Vittum J, Prescott C A, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(5): 529-35
- 34.- Gillespie N A, Whitfield J B, Williams B, Heath A C, Martin N G. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 2005 Jan; 35(1): 101-11
- 35.- Sibille E, Lewis D A. SERT-ainly Involved in Depression, But When? *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1, January
- 36.- Lee J H, Kim H T, Hyun D S. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and impulsivity in Koreans. *Psychiatry Res* 2003; 118(1): 19-24
- 37.- Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, *et al.* Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4): 319-22

- 38.- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry* 2000
- 39.- Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger J P, Castelnaud D, Mouthon D, *et al.* Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6(3): 338-41
- 40.- Di Bella D D, Catalano M, Cavallini M C, Riboldi C, Bellodi L. Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Mol Psychiatry* 2000; 5(3): 233-4
- 41.- Gorwood P. Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4(1): 9-17
- 42.- Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141(1): 7-9

Correspondencia a:
Hernán Silva I.
Av. La Paz 1003
E-mail: hsilva@med.uchile.cl

Hippocratic psychopharmacology for bipolar disorder

Psicofarmacología hipocrática para el desorden bipolar

S. Nassir Ghaemi MD MPH⁽¹⁾

Introduction

Reviews of bipolar disorder usually involve presenting and interpreting data. The problem with that approach, as is well known, is that any data can be selectively presented and interpreted to make any point¹. This is especially the case when original articles are few, and reviews are many, as is the case with bipolar disorder². On the other hand, systematic reviews (like meta-analyses) can also be abused; depending on inclusion and exclusion criteria, and differences in design between studies, such reviews can also be tilted toward different conclusions based on the biases of the reviewers¹.

In the case of bipolar disorder, my experience is that differences of opinion among clinicians and researchers often have little to do with data, and much more to do with underlying beliefs about psychopharmacology. In this review, I will inevitably discuss data, but I also will examine differing philosophies of psychopharmacology which influence how we interpret and use those data.

My main theme will be that most clinicians and researchers practice an anti-Hippocratic psychopharmacology, and that we need to reverse this practice.

Differing philosophies of psychiatry

Psychiatry has gone from being biological to rejecting to biology and back again. In the process, the original biological psychiatry – that of Kraepelin and the turn of the 20th century

German tradition - has been resurrected yet modified^{3,4}. It has been modified, at least in the US, by the American pragmatic tradition of doing and acting. Kraepelin's school was therapeutically nihilistic and biologically deterministic: it saw biological roots to mental illness, mostly in heredity, but did not feel we could effectively intervene with nature. Freud's school was therapeutically optimistic and psychologically deterministic: it saw psychic, not physical, roots to mental illness, mostly in trauma, and felt that the truth would set us free³.

American psychiatry in the last few decades has combined these two traditions. We are now therapeutically optimistic and biologically deterministic⁴. Yes, the roots to mental illness are in the brain, but we now have tools to fight back.

Perhaps bipolar disorder can be viewed as the greatest success story in this evolution. John Cade, a lone researcher in Australia, discovered the antimanic effects of lithium in 1949⁵, in the same year in which the Nobel Prize was awarded to Egas Moniz for frontal lobotomy, a surgical procedure that rendered humans "improved" by altering their personalities⁶. The premise of frontal lobotomy was that the sickest patients who could not be cured would at least be rendered placid. It is ironic that in that same year the closest thing to a "cure" in psychiatry was discovered, lithium for bipolar disorder, and that the man who perhaps should have received a Nobel Prize for the most effective treatment in psychiatry, John Cade, has never been adequately recognized.

¹⁾ Universidad de Emory, Atlanta, Georgia. USA.

Today, the psychopharmacology of bipolar disorder is indeed therapeutically optimistic and biologically-based. The question I wish to address in this review is whether our current practice is balanced or overweening, and if the latter, what approaches best lead to the most safe and effective psychopharmacology.

Two basic approaches to psychopharmacology

Before we can look at the data, we need to acknowledge and assess our assumptions about how to do psychopharmacology. It is often accepted that psychotherapies have underlying theories and assumptions, yet psychopharmacology is viewed as straightforward and simple. Yet, as the great German psychiatrist Karl Jaspers repeatedly emphasized, we always have conceptual assumptions to everything we do⁷. In the case of psychopharmacology, I believe that there are two basic approaches: Hippocratic and anti-Hippocratic. My colleague Ronald Pies MD has emphasized the importance of a Hippocratic approach to psychopharmacology (Ronald Pies MD, personal communication, 2005). I think it is the case that most clinicians today practice anti-Hippocratic psychopharmacology without realizing it.

Now Hippocrates is a venerated figure, and most physicians would not seek to overtly be critical of the Hippocratic approach in medicine, yet most physicians also have only a passing familiarity with Hippocratic ideas⁸, usually only some of the ethical maxims of the Hippocratic oath, such as *Primum non Nocere* (“First Do No Harm”). Yet the conceptual basis for these ethical maxims is little known.

Basically, the Hippocratic notion in medicine is that Nature is the source of healing, and the job of the physician is to aid nature in the process of healing. In contrast, the anti-Hippocratic approach, which has always been quite prevalent, is that Nature is the source of disease, and the physician (and surgeon) needs to fight Nature to effect a cure⁸. Even in ancient Greece, physicians had many potions and pills to cure any ailment; Hippocrates resisted that interventionistic medicine, and most of his treatment recommendations involved things like diet, exercise, and wine - all designed to strengthen natural forces in recovery from illness. (It is striking how those same factors

are being rediscovered as key to prevention and treatment of many chronic illnesses). The Hippocratic ethical maxims stem from this philosophy of illness. If Nature will cure, then the job of the physician is to hasten Nature’s work carefully, but at all costs to avoid adding to the burden of illness. Hippocratic medicine is at root anti-interventionistic and highly conservative^{8,9}.

Thus, Hippocratic psychopharmacology would seek to avoid treating patients with medications as much as possible, except where we can clearly help the natural process of healing, and with great attention to side effects. A Hippocratic psychopharmacologist would be highly aware at all times of the natural history of mental illnesses, knowing that many conditions will resolve spontaneously at some point, and always seeking to intervene less with medications where such spontaneous recovery is more likely¹⁰. In many cases, the Hippocratic psychopharmacologist would refrain from prescribing any medications at all, and might instead emphasize psychosocial interventions - such as psychotherapies, or alterations in lifestyle (moving, changing jobs, exercise), among other approaches - that might spur the natural process of healing. This tradition was best exemplified by William Osler in modern times⁹.

In contrast, anti-Hippocratic psychopharmacology would consist of prescribing medications aggressively for all kinds of conditions, with limited attention to side effects, and with the conviction that if such medications were not given, the illnesses would not abate. Thus all things considered, the anti-Hippocratic psychopharmacologist would view treatment, with all its side effects, as better than no treatment in almost all cases. This approach was most exemplified by the 19th century leader of American medicine, and founder of modern American psychiatry, Benjamin Rush^{10,11}.

In fact, I do not believe that either approach is definitively correct, for indeed Nature appears to be both the cause of disease and the source of healing. And certainly, with some diseases, one simply has to rely on a surgeon to cure the disease by cutting it out. Yet, all in all, it seems that a Hippocratic approach to medicine causes more good than harm.

The application of Hippocratic psychopharmacology involves two rules that I have derived from the modern history of medicine (Table 1).

The first, named after Oliver Wendell

Table 1. The Two Rules of Hippocratic Psychopharmacology

Holmes’ Rule: All medications are presumed harmful. Have proof of benefit before assessing risks
Osler’s Rule: Treat diseases, not symptoms

For elaboration, see (10) or (40)

Table 2. Two Types of Research Design for Maintenance Studies of Mood Stabilizers

Design	Advantages	Disadvantages	Drugs shown effective vs placebo	Comments
Prophylaxis	Generalizable to all patients	Smaller drug vs placebo effect size	Lithium	
Relapse Prevention	Larger drug vs placebo effect size	Generalizable only to those with acute benefit; Has risk of withdrawal syndrome; Biased against active controls	Lithium, Divalproex, Lamotrigine, Olanzapine, Aripiprazole	Olanzapine study showed evidence of withdrawal syndrome. Aripiprazole study was only 6 months. Divalproex analysis was a secondary outcome

Table 3. Mood Stabilizer Efficacy: An Interpretation of the Randomized Evidence

Drug	Depression	Mania	Prophylaxis
Lithium	++	++	+++++
Valproate	+	+++	+/-
CBZ	+/-	++	+/-
Lamotrigine	+/-	—	++
Olanzapine	--	+++	?
Aripiprazole	No data	++	?

Holmes¹⁰, requires proof of efficacy before we prescribe medications. In the 19th century, the materia medica (the equivalent of today’s Physician’s Desk Reference, PDR) was much larger than today’s PDR. Physicians used pills and potions for everything. Following Rush’s advice, they were quite interventionistic. Holmes argued that most of those treatments did not work, and simply caused harm. He argued legalistically. In the law, a person is innocent until proven guilty. In medicine, drugs are guilty until proven innocent. There is a presumption they are harmful; most do have side effects. Thus, we need to start on the benefit side of the risk-benefit ledger. Since we presume all drugs to be harmful, none should be used until there

is some proof of benefit (the more valid scientific proof, the better)¹⁰. With this approach, gabapentin would not have been prescribed widely for every ailment¹², and antidepressants would not have been prescribed extensively for bipolar disorder, as they are, in the absence of preventive benefit¹³.

The second rule, named after William Osler, emphasizes his view that 19th century medicine was not scientific because it was symptom-oriented, rather than disease-oriented¹⁰. Physicians then used all kinds of medications for all kinds of symptoms. Osler argued that we needed to study the diseases that underlie the symptoms, and then the treatments would be clear¹⁰. Scientific medicine is the treatment of

diseases, not symptoms. Yet today many psychiatrists practice non-scientific symptom-oriented treatment, giving sedatives for insomnia, stimulants for fatigue, anxiolytics for tension, antidepressants for depressive symptoms, and mood stabilizers for lability – leading to an excessive and ineffective polypharmacy⁹.

Application to bipolar disorder

In the case of bipolar disorder, I will focus my discussion of studies on maintenance efficacy.

Assuming we were to accept a Hippocratic approach to treating bipolar disorder, how would we interpret the available data?

Recurrence: The hallmark of bipolar disorder

We would initially want to know what characterizes the disease we are treating. Is bipolar disorder predominantly an illness of recurrent mood episodes, as Kraepelin argued, where recurrence is the key feature? If so, then treatment should focus on reducing recurrence, i.e., prevention or prophylaxis, with mood stabilizers. If we see bipolar disorder as an illness of acute mood episodes alternating with each other, then treatment would focus on treating those acute episodes¹⁴. Again, it is not completely an either/or matter, because bipolar disorder is characterized by both acute episodes and recurrence, but it is not unreasonable to emphasize recurrence as the main problem, because if one can prevent episodes, then one does not need to treat them acutely.

What is a mood stabilizer?

I would therefore argue that the first step is to recognize that bipolar disorder is an illness of recurrence, and that therefore the key ingredient to its treatment is to prevent future episodes. Mood stabilizers may be defined as agents that have this effect: they are effective in prophylaxis or prevention of mood episodes. Here is another important conceptual problem: we need to define what we mean by mood stabilizers, by agents that treat this illness as a whole. This is a key point.

Historically, the phrase “mood stabilizer” was first used in the 1950s to refer to the combination of an amphetamine and a barbiturate¹⁵. It has a symptomatic connotation, literally lifting mood and suppressing it at the same time. In the 1960s, Mogens Schou introduced the term

“mood normalizer” to connote how lithium prevented future episodes of depression or mania in bipolar disorder¹⁵. In Schou’s conception, the effect was not symptomatic, but rather curative of disease¹⁵. The term mood stabilizer later got applied to lithium in Schou’s sense.

So, we can use medications symptomatically, as band-aids, in which case it may not matter what we call them. Or we can use medications to treat diseases, more or less as cures when they are fully effective for a disease. The older symptomatic approach is 19th century medicine¹⁰. The disease-oriented approach is 20th century medicine, as inaugurated by Osler¹⁰. On that definition, then, we would emphasize the idea of Schou that a mood stabilizer is a drug that treats the disease of bipolar disorder, not just mood symptoms.

In the past, various definitions have been offered¹⁶⁻¹⁸. Some have suggested that this matter is too complex, or that the pharmaceutical industry has exploited the vagueness of the term, and that we should stop using the term mood stabilizer, and simply refer to proven effects, such as acute antimanic efficacy, or delay of time to relapse¹⁹. Yet the mere fact that a phrase is wrongly used or abused does not mean that we should avoid trying to give it a valid definition. The fact that it is used testifies to its utility and suggests we should try to better define it. I have suggested previously that acute efficacy in one phase of bipolar illness along with prophylaxis for that phase might be a sufficient definition¹⁶. I am changing my view here to state that I think that prophylaxis, pure and simple, should identify a mood stabilizer. Mood stabilizers should be agents that treat recurrence (the hallmark of bipolar disorder), and that therefore prevent new episodes. Their acute effects, while possibly beneficial, are not relevant to their definition.

Defining maintenance efficacy in bipolar disorder

So if the disease of bipolar disorder is characterized primarily by recurrence, the Hippocratic approach would be to use mood stabilizers to alter the biological processes that affect recurrence. The clinical test of efficacy would be that the number of mood episodes would decrease in frequency and severity over time with treatment.

We are next left with the need to define what we mean by prophylaxis. This too is a conceptual problem that has not been addressed in the world of bipolar research, unlike work in unipolar depression. The acute phase of illness depends on the natural history of the untreated mood episode. In bipolar disorder, the acute major depressive episodes lasts 3-6 months untreated (compared to 6-12 months for unipolar depression), and the acute manic episode lasts 2-4 months untreated²⁰. Thus the acute phase in bipolar disorder is probably in the 2-6 month range. Continuation treatment, when medication is continued so as to avoid relapse into the same continuing acute episode, would last in that time frame as well. Thus, maintenance treatment would consist of 6 months or longer after the acute phase began.

A mood stabilizer could then be defined as a drug that prevents mood episodes in bipolar disorder as shown in studies that assess prevention of future episodes 6 months or longer after the acute phase.

With that definition, we can assess which agents appear to have evidence of such efficacy. Table 3 demonstrates my interpretation of the evidence for efficacy with putative mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder.

Lithium

Lithium has been shown to be effective in over 20 randomized clinical trials (RCTs) of prophylaxis, most of which are one year or longer in duration, some of which last up to 3 years²¹. Although some of these studies are small and use research designs that are not optimal (such as crossover designs as opposed to parallel assignment of treatments), the replicability and consistency of these results greatly strengthens proof of lithium's efficacy. Further, newer studies, designed to show the efficacy of other agents, are mostly confirming that lithium is also effective in prophylaxis of bipolar disorder²¹.

There is also increasing evidence that lithium prevents suicide and reduces lifetime mortality and lengthens lifespan in bipolar disorder²². The decreased mortality is primarily from decrease in death due to cardiovascular disease, showing apparent medical benefits to lithium²³. Lithium has also been shown to improve neuronal viability in animals and in vitro by enhancing the effect of neuroprotective factors, and this effect

in humans also appears to prevent or reduce long-term hippocampal atrophy and cognitive decline in bipolar disorder²⁴. Thus, the grounds for John Cade's almost-cure of bipolar disorder have only strengthened with time.

Carbamazepine

This anticonvulsant has been compared head-to-head with lithium in a large German multi-center open randomized clinical trial with about equal benefit in both treatments over two years of follow-up²⁵. In those with mixed episodes and less classical bipolar symptoms, carbamazepine appeared more effective than lithium, while in those with pure manic episodes and longer periods of euthymia by natural history, lithium appeared more effective²⁵. The absence of a placebo groups decreases the validity of these analyses, but nonetheless these randomized data provide some long-term evidence of benefit with carbamazepine. Use of this drug has been limited by side effects more than anything else over the years, particularly risk of hepatitis, leucopenia, hyponatremia, aplastic anemia, Stevens-Johnson syndrome (about 1:10000), and drug interactions (reduction of effective blood levels of other agents metabolized by the cytochrome R450-2D6 system in particular)²⁶. Its analogue oxcarbazepine has much fewer side effect risks (with the exception of hyponatremia) and fewer drug interactions (an exception is a reduction of efficacy of oral contraceptives). Yet oxcarbazepine is also less studied in RCTs, and appears less effective in clinical practice for maintenance treatment²⁷. A slow release version of carbamazepine, Carbatrol, appears to have fewer nuisance side effects and may be better tolerated²⁸. A major benefit of carbamazepine is that it does not lead to weight gain.

Divalproex

This agent has been studied in one maintenance open randomized clinical trial, in which it was similar to lithium in efficacy, and in one double-blind RCT in which it was the same as lithium and placebo in a primary analysis of all patients who entered the study, including those who had not received divalproex previously (i.e., they were treated with lithium, or antipsychotics, or antidepressants)²⁹. In a secondary analysis limited to those who had received divalproex before the study, divalproex

was more effective than placebo and lithium in prevention of mood episodes in one year follow-up, especially depressive episodes³⁰. This led the researchers involved with that study to conclude that this kind of design, the “relapse prevention” design, would be preferable to the standard “prophylaxis” design³¹. (Table 2). In other words, in the relapse prevention design, only those patients who respond to the drug initially for an acute episode (of mania or depression) are allowed into the maintenance study (to prevent future mania or depression). This contrasts with the prophylaxis design where patients can enter the maintenance study after having responded to any drug for an acute episode. As seen with the depakote study, the relapse prevention design provides a larger drug versus placebo effect size than the prophylaxis design. However, this comes at the price of generalizability. One can only then conclude that depakote, for instance, is shown effective in maintenance treatment for people who initially respond to depakote acutely for mania. This contrasts with lithium, which is the only drug shown effective in a prophylaxis design for bipolar disorder²¹, and thus of which one can say that it should be effective in maintenance treatment in general for anyone with bipolar disorder (not limited to those who might respond to lithium for an acute mood episode).

Lamotrigine

The lessons learned with the divalproex study were applied to two maintenance studies with lamotrigine, both of which proved effective and led to its FDA indication in maintenance treatment of bipolar disorder^{32,33}. These studies both initially required that patients either respond to or tolerate lamotrigine for 6-12 weeks for an acute episode of depression or mania before entering the maintenance study. Once the maintenance study began, the patients were randomized to stay on lamotrigine, switch to lithium, or switch to placebo. Lamotrigine and lithium were both more effective than placebo in prevention of all mood episodes in the primary analyses. In secondary analyses, lithium was more effective than lamotrigine in mania prevention, and lamotrigine was more effective than lithium in depression prevention. Much has been made of the latter secondary analysis, with the common conception that these studies prove that lamotrigine is more effective than

lithium for bipolar depression. This is only limited to initial lamotrigine responders, and thus is not a fair comparison with lithium. In other words that comparison is one of apples and oranges: a relapse prevention design with lamotrigine versus a prophylaxis design with lithium. The fact that lithium was still more effective than lamotrigine for mania prevention, despite the disadvantage of this design comparison, is remarkable and valid.

Also, it is commonly believed that lamotrigine shows evidence of maintenance efficacy while divalproex does not. Yet this also compares apples and oranges: a relapse prevention design with lamotrigine versus a prophylaxis design with divalproex. If one compares apples and apples, both lamotrigine and divalproex have been shown to be effective in relapse prevention designs for maintenance treatment of bipolar disorder.

The existence of a 1:6000 risk of Stevens Johnson Syndrome (in adults with a slow titration of 25 mg per week or less) with lamotrigine, which can be potentially fatal, must be taken into account when using this drug³⁴. However, otherwise it is well tolerated in terms of weight gain or nuisance side effects.

Atypical Antipsychotics

Olanzapine and aripiprazole now have FDA indications for maintenance treatment of bipolar disorder, although the data on which those indications are based do not, in my interpretation, supply notable evidence of such maintenance benefit.

With olanzapine, the only placebo controlled study likely represents a discontinuation (or withdrawal) syndrome³⁵. In that relapse prevention design, all patients initially had to respond openly to olanzapine for acute mania for a minimum of two weeks, and then they were randomized to staying on olanzapine or stopping it (placebo). About 80% of the placebo group relapsed within 2 months of the study. In the remaining 10 months there were minimal changes in the drug placebo difference. If one views maintenance efficacy as requiring benefit shown 6 months or later after the acute phase, as discussed above, this study does not show such benefit. It shows that if patients respond acutely to olanzapine and the drug is then stopped in 2 weeks, 80% will relapse in 2 months. This is not evidence of long-term

prevention of new episodes.

The aripiprazole study³⁶ did not have such evidence of discontinuation relapse in the placebo group, but it was only 6 months long in total, and thus it simply did not study the maintenance phase. Rather, it, like the olanzapine study, can best be seen as suggesting short-term continuation benefit for up to 6 months after recovery with the antipsychotic for acute mania. These designs do not assess prevention of new episodes in the maintenance phase of 6 months or one year or longer after the acute episode (unlike the lamotrigine, lithium, carbamazepine, and divalproex studies).

There are three other randomized studies directly comparing olanzapine to divalproex or lithium, respectively, or combined with divalproex or lithium *versus* either mood stabilizer alone. In the two monotherapy comparisons, olanzapine appeared similar to divalproex (in one study)³⁷ and lithium (in another study)³⁸, but the absence of a placebo group does not allow one to conclude proof of efficacy (the divalproex study showed the importance of a placebo group). The combination prophylaxis study did not show any benefit with addition of olanzapine for the primary outcome of prevention of new mood episodes³⁹. A secondary analysis suggested some benefit for mood morbidity with continued olanzapine usage, but the clinical effect size of that benefit does not appear to be robust given the absence of utility in prevention of new full mood episodes (unlike the lithium studies and the secondary analysis of the divalproex study).

Summary of the data

As seen in Table 3, the number of replications and consistency of the lithium literature sets it apart from all other potential mood stabilizers in terms of evidence of prophylaxis. After lithium, similar kinds of evidence of likely benefit exist for lamotrigine and divalproex and carbamazepine, with some differences (a single replication with lamotrigine, reliance on secondary analysis with divalproex, absence of placebo arms with carbamazepine). The antipsychotics do not truly assess or provide evidence of benefit in the maintenance phase of treatment, given the interpretation and rationale above.

I am aware that many clinicians and

researchers will not agree with the logic or content of some of the above discussion. And they might consider this review to simply be based on opinion. I would emphasize that I am not stating that my interpretation is the only one that could be made of these data, or even the correct one. But all data require interpretation; data never speak for themselves; and therefore all one can do is to provide one's interpretation and the rationale for that interpretation, and then leave it to readers to make their own judgments.

Conclusions

A Hippocratic psychopharmacology of bipolar disorder would emphasize the use of the only proven agent in the prophylaxis design, lithium, followed by those agents shown effective in the relapse prevention design, lamotrigine and divalproex. Carbamazepine is likely also effective, though not proven in placebo-controlled designs. Atypical antipsychotics are not proven effective in maintenance designs yet, though they have continuation phase benefit, and likely are useful as adjuncts, but not as mood stabilizers used in monotherapy.

A Hippocratic approach would emphasize agents with the most proven benefit (Holmes' rule), and focus on using mood stabilizers to treat the whole disease of bipolar disorder as opposed to using agents for individual symptoms (Osler's rule). Following these guidelines, we will do the most good and the least harm.

There have been multiple negative studies of olanzapine alone in unipolar, bipolar and psychotic depression, two negative studies of lamotrigine in bipolar depression, and two negative studies of lamotrigine in mania. None of these studies have been published in the scientific literature. The lamotrigine studies are available at www.gsk.com. The olanzapine studies have been presented at scientific meetings but the manufacturer has not yet made those data available on its website of clinical trial results. No judgment can be made about maintenance phase efficacy with olanzapine or aripiprazole in bipolar disorder, based on the available randomized clinical trials (see text).

References

1.- Egger M, Smith G, Altman D (eds). Systematic

- reviews in health care: Meta-analysis in context (2nd edition). London, BMJ Books, 2001
- 2.- Soldani F, Ghaemi S N, Baldessarini R J. Research reports on treatments for bipolar disorder: preliminary assessment of methodological quality. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(1): 72-4
 - 3.- Shorter E. *A History of Psychiatry*. New York, John Wiley and Sons, 1997
 - 4.- Ghaemi S N. *The Concepts of Psychiatry*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2003
 - 5.- Mitchell P B, Hadzi-Pavlovic D. John Cade and the discovery of lithium treatment for manic depressive illness. *Med J Aust* 1999; 171(5): 262-4
 - 6.- El-Hai J. *The lobotomist*. Hoboken, NJ, Wiley, 2005
 - 7.- Jaspers K. *General Psychopathology*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998
 - 8.- Jouanna J. *Hippocrates*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1999
 - 9.- Osler W. *Aequanimitas*. Philadelphia, PA, The Blakiston Company, 1948
 - 10.- Ghaemi S N (ed). *Polypharmacy in Psychiatry*. New York, Marcel Dekker, 2002
 - 11.- North R L. Benjamin Rush MD: assassin or beloved healer? *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2000; 13(1): 45-9
 - 12.- Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(6): 559-68
 - 13.- Ghaemi S N, Hsu D J, Soldani F, Goodwin F K. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5(6): 421-433
 - 14.- Goodwin F, Ghaemi S. An introduction to and history of affective disorders, in *New Oxford Textbook of Psychiatry*, vol 1. Edited by Gelder M, Lopez-Ibor J, Andreasen N. New York, Oxford University Press, 2000, pp 677-682
 - 15.- Bech P. The full story of lithium: A tribute to Mogens Schou. *Psychother Psychosom* 2006; in press
 - 16.- Ghaemi S N. On defining 'mood stabilizer'. *Bipolar Disorders* 2001; 3(3): 154-8
 - 17.- Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord* 2003; 5(6): 446-52
 - 18.- Bauer M S, Mitchner L. What is a «mood stabilizer»? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 3-18
 - 19.- Sachs G S, Thase M E. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000; 48(6): 573-81
 - 20.- Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990
 - 21.- Geddes J R, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin G M. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2): 217-22
 - 22.- 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(3): 163-72
 - 23.- Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res* 2005; 9(3): 279-300
 - 24.- Manji H K, Moore G J, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 929-40
 - 25.- Greil W, Kleindienst N: Lithium *versus* carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(5): 283-5
 - 26.- Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28(6): 235-44
 - 27.- Ghaemi S N, Ko J Y. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder: a review of the literature. *Primary Psychiatry* 2002; 9(1): 55-59
 - 28.- Sobaniec W, Kulak W, Smigielska-Kuzia J, Bockowski L, Majkowski J, Jedrzejczak J. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of efficacy of a new form of carbamazepine (Carbatrol) in refractory epileptic patients. *Pol J Pharmacol* 2004; 56(2): 195-201
 - 29.- Bowden C L, Calabrese J R, McElroy S L, Gyulai L, Wassef A, Petty F, *et al*. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5): 481-9
 - 30.- Gyulai L, Bowden C, McElroy S, Calabrese J, Petty F, Swann A, *et al*. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(7): 1374-1382
 - 31.- Bowden C, Swann A, Calabrese J, McElroy S, Morris D, Petty F, *et al*. Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study. *Psychopharmacology Bulletin* 1997; 33: 693-699
 - 32.- Bowden C, Calabrese J, Sachs G, Yatham L, Asghar S, Hompland M, *et al*. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392-400
 - 33.- Calabrese J, Bowden C, Sachs G, Yatham L, Behnke K, Mehtonen O, *et al*. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1013-24
 - 34.- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64(7): 1134-8
 - 35.- Tohen M, Calabrese J R, Sachs G S, Banov M D, Detke H C, Risser R, *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 247-56
 - 36.- Calabrese J, Al e. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Aripiprazole in the Maintenance Treatment of Patients with Bipolar Disorder, in American Psychiatric Association. Atlanta, GA, 2005
 - 37.- Tohen M, Ketter T A, Zarate C A, Suppes T, Frye M, Altshuler L, *et al*. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of

- remission: a 47-week study. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(7): 1263-71
- 38.- Tohen M, Marder S R, Bowden C, Greil W, Koukopoulos A, Belmont H, *et al.* Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial, in Third European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder. Freiburg, Germany, 2002
- 39.- Tohen M, Chengappa K N, Suppes T, Baker R W, Zarate C A, Bowden C L, *et al.* Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 337-45
- 40.- Ghaemi S N. *Mood Disorders: A Practical Guide.* Philadelphia, Lippincott, Williams, and Wilkins, 2003

Los límites de la bipolaridad. ¿Hacia la expansión de su concepto?

Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾

The boundaries of bipolar disorder. Towards the expansion of the concept?

Varied arguments have been established to support the greater frequency of bipolar episodes in relationship to monopole depressive episodes. The dichotomy of monopolarity -bipolarity gathered in the diagnoses manuals establish that major depressions present clinical characteristics with a greater frequency than the bipolar ones. Nevertheless, diverse rigorous clinical studies have suggested modifying this frequency, because subjects with apparent manifestation of major depression would correspond to mixed states and not to pure forms of depression. Another factor that influences in this greater frequency of bipolar syndrome, constitutes the clinical presence, duration and characteristics of the hypomania, tied to bipolarity of type II in subjects with unipolar depression, in which the hypomaniac episodes might not be detected due to a duration shorter than the ones established in the diagnoses manuals like DSM IV, also due to the difficulties in establishing its symptomatology profile. When considering these factors, the frequency of the bipolar syndrome would be greater when considering the whole spec of subjects with mood disorders.

Key words: Bipolarity, Mixed States, Hypomaniac.

Resumen

Varios argumentos han sido postulados en la actualidad para apoyar la mayor frecuencia de cuadros bipolares en desmedro de los episodios depresivos monopolares. La dicotomía monopolaridad- bipolaridad recogida en los manuales diagnósticos vigentes establecen que las depresiones mayores poseen características clínicas con una frecuencia mayor que los bipolares. Sin embargo, diversas aproximaciones clínicas rigurosas han sugerido modificar esta frecuencia, pues sujetos portadores de aparentes cuadros de depresión mayor corresponderían a estados mixtos y no a formas puras de depresión. Otro factor que influye en esta mayor frecuencia de bipolares, lo constituye la presencia, duración y características clínicas de las hipomanías, vinculadas a bipolaridad del tipo II en sujetos con depresión unipolar en los cuales los episodios hipomaniacos pueden no ser detectados debido a una menor duración que las establecidas en los manuales diagnósticos como el DSM IV, junto a las dificultades para establecer su perfil sintomatológico. Al considerar estos factores, la frecuencia de los trastornos bipolares sería mayor en el conjunto de los sujetos portadores de trastornos del ánimo.

Palabras claves: Bipolaridad, Estados Mixtos, Hipomanía.

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

Uno de los aspectos más controvertidos en la actualidad en el estudio de los trastornos del ánimo lo constituye el establecer los límites de estas entidades, tanto entre sí como con respecto a otros trastornos mentales. El término "bipolaridad" ha adquirido connotaciones especiales en esta discusión, la que no sólo se ha restringido al ámbito académico, sino que ha trascendido a la prensa, al público general y a los mismos pacientes, quienes frecuentemente consideran la posibilidad de ser portadores de este diagnóstico ante el surgimiento de algunos síntomas psicopatológicos. El presente artículo pretende describir los orígenes y motivos de tal situación, de modo tal se analicen los fundamentos que respaldan las ideas involucradas en esta discusión.

Al observar la evolución histórica acerca del concepto monopolaridad-bipolaridad se aprecia que Esquirol en 1838 afirmaba que los trastornos del ánimo se presentaban bajo formas diversas, manías y melancolías, pero sin establecerse entre ellas vinculaciones, sino que se trataba de dos cuadros clínicos diferentes. Fue Jean Pierre Falret en forma casi simultánea con Jules Baillaguer quienes en Francia establecieron la proximidad entre manía y depresión uniendo estas dos formas de presentación en una sola enfermedad, la "locura circular" o la "locura a doble forma" respectivamente^{1,2}. Posteriormente, Emil Kraepelin tomará estas ideas y las incluirá en su concepto de psicosis maniaco depresiva, diferenciándola de la demencia precoz o actual esquizofrenia. Este autor mantendrá su convencimiento que al interior de la psicosis maniaco depresiva pueden aparecer diversas formas de presentación de estos trastornos, entre los cuales están las manías, las depresiones, los estados mixtos, la depresión involutiva y formas de menor intensidad, las que surgen desde una predisposición temperamental que subyace al sujeto ya sea en sus variantes irritables, depresivas, ciclotímicas o maníacas. De este modo, las manifestaciones clínicas dependerán del sustrato desde donde se originan, los denominados "estados fundamentales" que se exteriorizarán bajo cualquier forma de presentación como las mencionadas. En consecuencia, se establecerá en estos trastornos una dicotomía fundamental entre la demencia precoz, con

sus diferentes formas clínicas, tales como la catatónica, la hebefrénica, las formas paranoides y la simple, y por otro lado, las formas de presentación de los trastornos incorporados en el concepto de psicosis maniaco depresiva. Entre ambas entidades podrán existir formas intermedias, los trastornos esquizoafectivos, en los que se combinan síntomas tanto de la demencia precoz como de la psicosis maniaco depresiva. Esta clasificación de los denominados cuadros endógenos fue de fundamental importancia desde entonces debido a las profundas repercusiones que tuvo la obra de este autor en la psiquiatría de su época³.

Sin embargo, el más probable autor del término "bipolar" fue Leonhard en 1957, al establecer una separación entre cuadros clínicos que evolucionan ya sea bajo la forma de manías (exaltaciones) o bien depresiones, cada una en forma separada (monopolares) y por otro lado evoluciones en que ambos estados estaban comprometidos temporalmente en un mismo sujeto, a los que denominó "bipolares". Esta clasificación contenía otros cuadros que debían ser distinguidos de los anteriores como las psicosis cicloides y la esquizofrenia⁴.

Varios autores mantuvieron la separación entre cuadros monopolares y bipolares, entre los que destacan Angst (1966), Perris (1966) y Winokur (1967)^{5,6,7}, la que también fue adoptada por el manual clasificatorio y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV), que establece la separación entre desórdenes bipolares y monopolares, incluyendo a las formas maníacas y mixtas en los desórdenes bipolares, separándolos de los trastornos monopolares depresivos. Esta distinción también es reconocida por el ICD¹⁰.

Esta situación se ha mantenido en la actualidad, permaneciendo la discusión acerca de la naturaleza de la dicotomía monopolaridad-bipolaridad con respecto a las depresiones mayores, de los cuadros maníacos, hipomaniacos, mixtos, que tendrían características diferentes tanto en sus formas de presentación, curso, herencia, tratamiento y pronóstico. La separación entre cuadros monopolares y bipolares no es menor, pues numerosos estudios mencionan que poseen diferentes tasas de comorbilidad, intentos de suicidio, frecuencia de género, personalidad, sustrato neurobiológico, que señalan formas de evolución como si se

tratara de enfermedades distintas y con medidas terapéuticas específicas para cada una de ellas. Más aun, al interior de los cuadros bipolares se han distinguido formas de presentación y evolución características, los trastornos bipolares I y II, recogidos por el sistema clasificatorio DSM IV.

La distinción entre bipolaridad I y II surge de los trabajos de Dunner quien observó que no todos los pacientes con exaltaciones anímicas eran hospitalizados. Existían sujetos que cursaban por cuadros depresivos y manías o con síntomas psicóticos que requerían de hospitalizaciones, los que fueron denominados Bipolares I, mientras que depresivos hospitalizados con solo episodios de hipomanía, que no requerían internaciones por este último motivo, fueron denominados Bipolares II. Al estudiar ambos grupos, los bipolares II se diferenciaron de los bipolares I y unipolares depresivos por antecedentes familiares, curso del cuadro clínico, estudios biológicos y farmacológicos. Se consideró que ambas categoría eran estables en el tiempo, aunque alrededor de un 10% de los bipolares II cursaba a bipolares I⁸.

Según estos antecedentes, es de importancia establecer las relaciones entre la bipolaridad y formas monopulares, pues si el curso es diferente y las medidas terapéuticas son propias para cada una de ellas, se deben considerar los límites entre sí, de modo tal que se puedan reconocer sus características esenciales y diferenciarlas desde el punto de vista psicopatológico.

En la presente exposición analizaremos dos aspectos que han influido en la expansión del concepto de bipolaridad, vinculados con los límites y bordes al interior de los trastornos del ánimo. Mencionaremos en primer lugar las características de los estados mixtos y posteriormente la relevancia que ha adquirido la hipomanía, especialmente en la definición de cuadros bipolares II, cuyo diagnóstico se fundamenta en la presencia de depresiones mayores acompañadas por episodios de hipomanías en contraposición a los cuadros bipolares I, donde la presencia de un episodio maníaco, psicótico o mixto es la característica fundamental.

1.- Estados mixtos

Un aspecto que ha contribuido a las

dificultades para separar cuadros bipolares de monopulares lo constituye la pesquisa de los estados mixtos, episodios que no fueron considerados por Falret, Baillaguer o Esquirol, sino que alcanzaron relevancia en la obra de Kraepelin. En las clasificaciones actuales se caracterizan por la presencia de sintomatología tanto maníaca como depresiva en forma simultánea, agregando por lo tanto, una dificultad para establecer una estricta línea divisoria entre las categorías monopulares maníacas o depresivas. El sistema diagnóstico DSM IV incluye a los estados mixtos en la categoría bipolar, desligándolo de la categoría monopolar.

Como se ha mencionado, la importancia de los estados mixtos al interior de los trastornos del ánimo se debe a Emil Kraepelin, quien junto a Wilhelm Weygandt establecieron su pertenencia a la psicosis maníaco depresiva, separándolo de la demencia precoz⁹. Kraepelin señaló que los estados mixtos son fuente de frecuentes errores diagnósticos tanto con los propios trastornos del ánimo como también con la demencia precoz y con la sobreposición de síntomas de la demencia precoz con episodios maníacos, los cuadros esquizoafectivos. Desde aquella época el estudio de los estados mixtos se ha caracterizado por las dificultades tanto en su reconocimiento diagnóstico como en su conceptualización, utilizándose diferentes formas de aproximación, existiendo aun en la actualidad confusiones con los conceptos empleados. A pesar de su frecuencia, existe escasa información clínica, pues la mayoría de los estudios publicados son de índole psicométricos con escasos trabajos de tipo fenomenológicos. La mayoría de las descripciones clínicas corresponden a solo enumeraciones de síntomas formando parte de estas entidades. Aunque existe falta de consenso acerca de su definición y límites, han sido reconocidos desde los inicios de la psiquiatría y durante los últimos años se comprueba que continúan siendo un área de controversia, especialmente por las implicancias sobre el tratamiento, pues se deben efectuar consideraciones acerca del empleo de antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

Ya en el siglo I dC. Arateo de Capadocia señalaba que en algunos pacientes la manía se presentaba con euforia, pero en otros con irritabilidad y agresividad. En depresivos se

observaba tristeza, pero también agitación y rabia (depresión agitada)⁹. Probablemente Arateo se constituyó en el primero en establecer una estrecha vinculación entre manía y depresión, por lo que se le puede considerar como el autor más remoto de lo que actualmente se considera mixtura. Cullen en el siglo XVIII clasifica entre las distintas formas de depresión la melancolía furiosa, la melancolía con entusiasmo, las que corresponderían a estados mixtos. Heinroth en Alemania (1773-1843) utiliza el término mixto como estado de exaltación y debilidad, Gulsain en Francia (1838) como “Depresión con exaltación y locura”, Griesinger en Alemania (1845) las denomina “Formas medias” mencionando mezclas de síntomas durante los ciclajes entre ambos polos. Pohl en Praga (1852) describe ciclación rápida entre depresión y manías breves. Posteriormente, han sido considerados como una forma severa de manía dentro de un episodio maniaco o bien como un estado propio con sobreposición de síntomas maniacos y depresivos⁹.

Estos estados fueron reconocidos durante la década 1960-1980 como cuadros con deficiente respuesta al litio. Recientemente, Akiskal los describe como una entidad resultante de la intrusión en el temperamento de un estado anímico opuesto y Marneros describe junto a los estados mixtos, los episodios esquizoaffectivos mixtos^{9,10,11}.

Pero es históricamente Kraepelin quien desarrolla y da sustento definitivo a los estados mixtos. Los menciona en la quinta edición de su tratado en 1896, en la sexta edición de 1899 completa su conceptualización y en la octava edición de 1913 presenta la versión final. Los consideró como entidades diferentes resultantes de una combinación bidimensional entre excitación e inhibición en tres dominios: ánimo, pensamiento, actividad³. Describe seis estados, que se constituyen en el núcleo de su concepción unitaria de la “locura maniaco depresiva”.

Kraepelin distinguió dos formas evolutivas de los estados mixtos, aquellos con una presentación única, estable a lo largo del tiempo y otros más frecuentes como formas de transición en virajes entre ambos polos de la enfermedad. Dice Kraepelin: “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”. Afirma que: “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”. También dice: “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 si y aparecen unos con otros con extraordinaria frecuencia”³.

Las formas autónomas poseían un pronóstico desfavorable, con un curso prolongado con tendencia a la cronicidad. Eran más frecuentes en mujeres, pues dos tercios de ellas cursaban con estados mixtos.

Su concepción de los estados mixtos se basó en las diferentes formas de expresión que adquiere la polaridad inhibición-excitación, la que se verá reflejada tanto en el intelecto, la emoción y la volición. En el intelecto se expresará como fuga de ideas o inhibición del pensamiento, en las emociones con ánimo alegre o exaltado, o bien depresivo o inhibido y en la volición con excitación motora o inhibición.

Es interesante señalar que esta forma de representar a la vida psíquica planteada por este autor encuentra referentes en la historia de la filosofía, pues Kraepelin recoge el legado de varios filósofos que ya habían formulado apreciaciones similares. Platón distinguió el alma racional, emocional y apetitiva, Aristóteles la facultad racional, sensorial y apetitiva y Kant la facultad racional, el sentido del placer o dolor y apetitiva. De este modo, Kraepelin profundizará las ideas mencionadas y les dará consistencia para describir los trastornos del ánimo y específicamente los estados mixtos.

El siguiente esquema puede ser útil para comprender como la polaridad exaltación-inhibición se manifiesta en las seis formas clínicas que puede adoptar un cuadro mixto (Tabla 1).

En la actualidad se han utilizado diversas definiciones de estados mixtos. La más común corresponde a la presencia de algunos síntomas de un polo dentro del cuadro dominante del polo opuesto. Para Mc Elroy un

Tabla 1. Formas mixtas de Kraepelin

	Ánimo	Pensamiento	Actividad
Depresión pura	I	I	I
Depr con fuga ideas	I	E	I
Depr agitada	I	I	E
Manía depresiva	I	E	E
Manía pobre pens	E	I	E
Manía inhibida	E	E	I
Estupor maniaco	E	I	I
Manía pura	E	E	E

I: Inhibición; E: Excitación

estado mixto consiste en manías o hipomanías con 2 ó 3 síntomas depresivos, siendo los síntomas disfóricos más frecuentes: ánimo depresivo, anhedonia, culpa, ideación suicida, fatiga, ansiedad¹².

Benazzi ha estudiado los estados depresivos mixtos (DMX) planteando que corresponderían a depresiones mayores con 2 (DMX2) o 3 (DMX3) síntomas hipomaniacos intra episodios,

siendo los más frecuentes la irritabilidad, distraibilidad, pensamiento acelerado, tiempo dedicado a actividades placenteras, necesidad reducida de dormir, agitación psicomotora, grandiosidad, verborrea, presión del pensamiento con ideofugalidad¹³⁻²⁰.

Para Akiskal, el temperamento juega un rol principal en la aparición de mixtura. Se obtiene un estado mixto ante la intrusión de una fase maniaca en un temperamento depresivo o bien la intrusión de una fase depresiva en un temperamento hipertímico^{11,21}.

Otro autor que ha planteado una definición de estados mixtos es Perugi^{22,23,24} (Tabla 2).

Los manuales diagnósticos muestran criterios disímiles sobre los estados mixtos, los que se pueden apreciar en las Tablas 3 y 4.

A partir de las definiciones, se puede señalar que en el DSM IV los criterios de mixtura no son específicos, pues no se efectúan mayores consideraciones sobre el tipo de síntomas maniacos o depresivos (se entiende que deben ser todos), lo que representa un criterio restrictivo debido a que deben estar presentes

Tabla 2. Criterios de Perugi para estados mixtos

Estado de inestabilidad o perplejidad de al menos dos semanas en el cual los síntomas depresivos y maniacos aparecen simultáneamente de manera fluctuante

A.- Manifestaciones de los extremos opuestos. Al menos dos de los cinco en forma simultánea:

1. Ánimo: ansioso-triste vs, eufórico-irritable
2. Curso del pensamiento: enlentecido vs acelerado
3. Contenidos del pensamiento: depresivo vs expansivo
3. Alteraciones senso-perceptuales
4. Psicomotilidad enlentecida o aumentada

B.- Al menos dos de los siguientes:

1. Incremento de la resonancia afectiva o bien labilidad emocional
2. Episodios de enojos, violencia, hostilidad o bien preferentemente, descontrol de impulsos
3. Alteración de la conducta sexual normal del sujeto
4. Alteraciones del sueño
5. Variación diaria de al menos un síntoma del criterio A

C.- Adecuada relaciones interpersonales premórbidas o intercríticas

Tabla 3. Criterios episodio mixto, CIE 10 (F 38.00)

A.- El episodio se caracteriza por una mezcla o bien una alternancia rápida (por lo general de pocas horas) de síntomas hipomaniacos, maniacos y depresivos

B.- Tanto los síntomas maniacos como los depresivos deber ser destacados durante la mayor parte del tiempo durante un período de por lo menos dos semanas

C.- No existen episodios previos hipomaniacos, depresivos o mixtos

Tabla 4. Criterios DSM IV para episodio mixto

-
- A.- Se cumplen criterios tanto para episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día por al menos una semana.
- B.- La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar una hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o hay síntomas psicóticos
- C.- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica
-

por al menos una semana. No se mencionan cuadros mixtos hipomaníacos, depresivos u otros. Por otro lado, los criterios del ICD 10 son aún más restrictivos en términos de duración, pues se exigen dos semanas, no mencionándose el tipo y número de síntomas depresivos o maníacos.

De la diversidad de definiciones antes señaladas, se puede concluir que los estados mixtos representan una entidad heterogénea que depende de los criterios diagnósticos empleados. La mayoría de las definiciones varían según el número y tipo de síntomas maníacos o depresivos requeridos, en la duración y en la relación temporal de dichos síntomas (alternantes o simultáneos).

De este modo, los estados mixtos corresponden a cuadros con distintas formas de presentación, desde aquellos que se repiten a lo largo del tiempo con características similares donde la combinación de sintomatología maníaca y depresiva tiende a presentarse de modo constante, los denominados cuadros mixtos clásicos, hasta formas en las cuales predominan algunos síntomas sobre otros, entre los que destacan las manías mixtas, las depresiones mixtas, las hipomanías mixtas.

Con respecto a las formas de presentación de los estados mixtos, las manías disfóricas representan las más frecuentes, encontrándose además en la literatura un mayor número de publicaciones debido a la mayor probabilidad de ser diagnosticadas en relación a las depresiones con síntomas maniformes. En este caso, el ánimo disfórico acompaña a la manía, presentándose desde unos pocos síntomas depresivos (criterio amplio), varios síntomas depresivos (criterio intermedio) hasta cuadros maníacos con numerosos síntomas de depresión mayor (criterio estrecho). El diagnóstico de esta entidad es de relevancia,

pues los índices de suicidio son mayores, más frecuentes que en las manías puras^{25,26}.

Se deben considerar también como formas de mixtura las hipomanías disfóricas, donde surge un componente depresivo durante el episodio hipomaniaco, más difíciles de reconocer que las manías disfóricas, debido a su menor intensidad, por lo que estos pacientes habitualmente no son hospitalizados y se mantienen en tratamiento ambulatorio o sencillamente no consultan al especialista. Son más frecuentes en mujeres y pueden manifestarse con irritabilidad, hostilidad, pensamientos rápidos, aumento de la actividad motora, episodios en que el sujeto emprende viajes, compras, gastos excesivos, uso de drogas, aumento del impulso sexual. Junto a esto se observan síntomas depresivos de diversa índole. Algunos estudios las vinculan con portadores de bipolaridad tipo II.

Por otro lado, desde el polo predominantemente depresivo se pueden mencionar estados de mixtura que también representan formas difíciles de diagnosticar y que no corresponden a depresiones auténticamente puras, ampliando de este modo estas formas intermedias que no deberían ser clasificadas como formas estrictamente monopoles. Entre ellas están los cuadros depresivos mixtos, en los cuales surgen síntomas maníacos, tales como irritabilidad, pensamientos rápidos, agitación psicomotora, distraibilidad, verborrea. Se ha intentado establecer su vinculación con los sujetos bipolares II por medio de estudios estadísticos y de predominancia familiar, siendo los episodios depresivos con la presencia de al menos tres síntomas maníacos, los que se asemejan en mejor forma a los sujetos que poseen bipolaridad II, por lo que se recomienda efectuar este diagnóstico cuando efectivamente surgen tres síntomas de la línea maníaca en un episodio depresivo^{13,14}. El diagnóstico de

esta entidad no es de menor importancia debido a que los antidepresivos pueden empeorar su evolución, inducir ciclación rápida o desencadenar episodios de manía o hipomanía. Por el contrario, los estabilizadores del ánimo poseen un efecto favorable sobre la evolución a largo plazo de estos pacientes.

Las depresiones agitadas no aparecen como tales en los sistemas clasificatorios DSM e ICD. El término “depresión agitada” se debería al alumno de Kraepelin, Wilhelm Weygandt, que lo clasificó como una forma de mixtura.

Son consideradas por algunos sólo como depresiones mayores y la agitación formando parte del quinto síntoma de una depresión mayor del DSM IV “agitación psicomotora o retardo casi cada día”. Sin embargo, algunos estudios sugieren que este tipo de episodio está más cercano al espectro bipolar que del trastorno depresivo mayor unipolar, al ser comparados en cuanto a historia familiar y otros parámetros^{15,16}. La agitación puede estar presente en un episodio depresivo mayor, pero es más frecuente como episodio mixto, donde esta agitación se combina con algunos síntomas hipomaniacos, pero carentes de la expansividad o la euforia propias de las manías clásicas. Por su estrecha semejanza con depresiones mayores estos episodios han recibido el rótulo de “Pseudo unipolares”. Efectuar este diagnóstico posee relevancia sobre el tratamiento, pues al ser un cuadro mixto, pueden responder en forma inadecuada a los antidepresivos, empleándose neurolepticos, estabilizadores o terapia electroconvulsiva. El incremento de conductas suicidas con el uso de antidepresivos puede deberse a la presencia de estos estados mixtos^{15,27}.

Semiológicamente las depresiones agitadas se caracterizan por vivencias consistentes en una fuerte tensión interna, lo que se traduce en agitación psicomotora, donde la ansiedad se combina con rabia dirigida tanto contra si mismo como hacia el entorno, lo que es descrito por los pacientes como una intensa energía que se apodera tanto de la mente como del cuerpo con impotencia para hacerse cargo de sus propios pensamientos. Esta tensión interna puede expresarse en impulsos suicidas.

En conclusión, los estados mixtos representan entidades heterogéneas en las que se emplean diversos criterios para su

diagnóstico. La mayoría de las definiciones varían según el número y tipo de síntomas maníacos o depresivos requeridos, constándose en la literatura escasa información sobre estudios psicopatológicos acabados o aproximaciones fenomenológicas. Debido a sus características clínicas, se la ha definido como una entidad camaleónica, polimorfa, con diversas combinaciones de síntomas, por lo que se requiere de un detenido estudio para identificarlas y de este modo establecer sus características diferenciales, tanto con respecto a las manías clásicas como también con las depresiones puras o monopares. De este modo, diversos sujetos con cuadros anímicos aparentemente puros pueden ser considerados como portadores de estados mixtos, por lo que el diagnóstico de monopolaridad depresiva disminuye, expandiéndose el concepto de bipolaridad o al menos de estados mixtos, dejando éstos de pertenecer en sentido estricto al ámbito de la monopolaridad tanto maníaca como depresiva.

2.- Hipomanía como ampliación de la bipolaridad

La depresión es un problema importante de salud mundial. En el año 2020 será la segunda causa de morbilidad después de los trastornos cardíacos (OMS, 1997). Las tasas de depresión constituyen uno de los índices más altos de prevalencia en la actualidad, con cifras que varían entre un 10% y un 17% a lo largo de la vida. Para Chile los estudios de prevalencia de vida indican cifras de un 12,4% hasta un 20,59% para los trastornos del ánimo^{28,29}. Por otro lado, tradicionalmente los cuadros bipolares han representado al 1% de la población. Sin embargo, últimamente han surgido evidencias que el porcentaje de bipolares podría ser mayor, lo que conlleva importantes implicancias epidemiológicas y terapéuticas.

Se menciona que los síntomas de hipomanía no son detectados, pues bipolares II pueden ser confundidos con depresiones unipolares. Esta afirmación ha sido fundamentada en investigaciones que estiman una prevalencia de 40% de bipolares II en pacientes considerados depresivos unipolares^{30,31,32,33,34}.

Bauer encuentra en 441 sujetos portadores de depresión mayor (DM), que el 70,1% poseían síntomas maníacos o hipomaniacos,

de depresión e hipomanía (Bip II). Estos pacientes eran portadores de una peor calidad de vida³⁵. Goldberg afirma que sujetos con DM pueden corresponder a bipolares. Seguimientos a 15 años muestran que un 27% desarrollan hipomanía y un 19% manía³⁶.

Se ha señalado que el uso de antidepresivos facilita el ciclaje rápido o la aparición de hipomanías, empeorando el pronóstico y aumentando las cifras de bipolares II^{37,38}. En niños, ha aumentado el diagnóstico de bipolaridad, especialmente al efectuar un correcto diagnóstico diferencial con el déficit atencional e hiperactividad.

Estudios efectuados por Angst en Suiza muestran como la polaridad del cuadro clínico cambia a lo largo de los años en sujetos diagnosticados como depresivos unipolares en sus primeras hospitalizaciones. En la medida que disminuye el diagnóstico de depresión unipolar aumenta tanto el de manía e hipomanía, siendo más frecuente la aparición de hipomanías con respecto a las manías. De este modo, este autor mediante seguimientos de 20 años en sujetos con depresión encuentra que el cambio de depresión a bipolaridad I ocurre con una frecuencia de 1% anual, siendo los factores de riesgo el género masculino y el comienzo temprano de la enfermedad. La variación de depresión a bipolaridad II es de un 0,5% anual, cuyos factores de riesgo son el género femenino y un comienzo más tardío de la enfermedad junto a historia familiar de manía. Para bipolaridad II a I se encontraron cifras del 2% anual. En conclusión, el riesgo de cambio de diagnóstico es permanente a lo largo de la vida y más de la mitad de los sujetos con DM serán finalmente bipolares en un plazo de 37 años³⁹. Los factores de riesgo que se han vinculado al cambio de diagnóstico se muestran en la Tabla 5.

Otro de los factores que influye en la

presencia de una mayor frecuencia de bipolaridad lo constituyen las dificultades en la detección de los síntomas hipomaniacos. Estas complicaciones se derivan del hecho que es poco habitual que un paciente hipomaniaco solicite tratamiento, pues sus síntomas no le provocan sufrimiento además de ser socialmente aceptables para algunos familiares. De hecho, puede aumentar la productividad, son una experiencia placentera, con aumento de la autoestima. Algunas hipomanías no son recordadas por el paciente o la familia, pues solo son consideradas como un evento vital grato y reconfortante, o bien si consultan son diagnosticados como trastornos de personalidad. En este sentido cobra importancia el informe de los familiares, que en ocasiones suele ser el factor decisivo para su diagnóstico, por lo que el entrevistar a los acompañantes del paciente se constituye en un aspecto de particular relevancia en la anamnesis.

Otra dificultad lo constituye la detección misma de los síntomas hipomaniacos debido a la naturaleza del cuadro clínico. El DSM IV ha establecido como criterios diagnósticos de hipomanía la presencia de al menos cuatro días de los síntomas sin provocar mayor alteración social, pues la diferencia fundamental entre manía o hipomanía es meramente funcional (Tabla 6). Sin embargo, mientras más corta es la hipomanía se encuentra menos euforia, pues ésta se registra preferentemente en períodos de hipomanía más prolongados. De este modo, si se busca exclusivamente este síntoma no se pesquisarán las hipomanías cortas, las que son frecuentes y a pesar que no cumplen con los criterios diagnósticos del DSM IV, no deben ser dejadas sin consideración, aspecto al que se hará referencia posteriormente. Las más breves (dos días) se caracterizan por activación motora o aumento de la energía^{40,41}.

Tabla 5. Factores de riesgo en el cambio diagnóstico de depresión a bipolaridad

Edad joven
Inicio temprano de la enfermedad
Comienzo súbito
Mayor número de episodios previos
Síntomas psicóticos
Virajes previos a hipomanía por antidepresivos
Depresiones con marcado retardo psicomotor
Antecedentes familiares de bipolaridad
Temperamento inestable y labilidad emocional. Vinculado preferentemente a bipolares II

Tabla 6. Criterios para hipomanía (DSM IV)

-
- A.- Un período diferenciado en que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual
- B.- Durante este período han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) con un grado significativo:
1. Autoestima exagerada o grandiosidad
 2. Disminución de la necesidad de dormir
 3. Más hablador o verborreico
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de pensamiento acelerado
 5. Distrabilidad
 6. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
 7. Implicación excesiva en actividades placenteras con potencial de consecuencias graves
- C.- El episodio está asociado en cambio de la actividad del sujeto
- D.- La alteración del ánimo y cambio de actividad son observables por los demás
- E.- El episodio no es lo suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social o para necesitar hospitalización, no hay síntomas psicóticos
- F.- Los síntomas no son debidos a efectos fisiológico de una sustancia u otra enfermedad
-

Algunos autores han propuesto que la hipomanía se caracterizaría principalmente por un aumento de la energía más que por el ánimo elevado⁴². El síntoma más común de la hipomanía sería la hiperactividad o la activación psicomotora, a la que se agrega euforia, irritabilidad o aumento de la velocidad del pensamiento. Estos criterios señalan al desempeño conductual o motor como un criterio relevante, aproximándose de este modo al esquema propuesto por Kraepelin³.

El DSM IV otorga prioridad al cambio anímico, a la irritabilidad y menos a la actividad aumentada. Sin embargo, los pacientes identifican mejor los cambios del comportamiento por sobre los cambios anímicos, por lo que pesquisar las modificaciones conductuales podría ser una herramienta diagnóstica útil. El colocar el "buen humor" por sobre estos factores favorece la no detección de las hipomanías.

Con respecto a la duración de la hipomanía, Kraepelin mencionaba que la hipomanía duraba horas, días, semanas o meses. La mayoría de las hipomanías permanecían por 2 a varias semanas. En la actualidad se ha observado que los episodios de hipomanía de 1 a 3 días poseen la misma validación en parámetros familiares y personales que los 4 propuestos por el DSM IV⁴³. Por otro lado, el concepto de hipomanía de 4 días planteado por el DSM IV es probablemente el resultado de un promedio entre 2 (probable) y 7 días (definitivo) para hipomanía en los Criterios de Investigación de Spitzer de 1977.

Un estudio importante sobre este tema ha

sido el efectuado en Zurich, uno de los más acabados y con mayor tiempo de seguimiento, que establecieron cifras mayores de bipolaridad con respecto a las depresiones mayores. Se comparó la prevalencia de DM vs Bipolaridad II utilizando criterios estrictos y amplios de hipomanía. Un total de 591 sujetos fueron seguidos por 20 años y se comparó la frecuencia de hipomanías con dos criterios distintos, diferentes a los del DSM IV.

1.- Criterio estricto: (HARD). Presencia de euforia, irritabilidad o hiperactividad con al menos 3 de los 7 criterios del DSM. Haber experimentado y haber recibido comentarios de otros acerca de las consecuencias de sus actos durante el episodio. Duración mínima de un día.

2.- Criterio amplio: (SOFT) Euforia, irritabilidad o hiperactividad con al menos 2 de los 7 criterios del DSM. Sin duración mínima y sin tomar en consideración las consecuencias del episodio hipomaniaco.

Se encontró que utilizando los criterios estrictos, la cifra de bipolaridad I no variaba (0,55%), mientras que la bipolaridad II lo hacía desde cifras de 1,65% a 5,3%. Los cuadros ligados a bipolaridad aumentan estableciendo una relación de 3:1 entre DM y bipolares, con cifras para Bipolares II de 5,3% y para depresión mayor 17,06%. El aumento de la bipolaridad es a costa de DM que reduce su participación desde un 20,72% a un 17,06%. Con estos mismos criterios estrictos la prevalencia total para los trastornos del ánimo crece desde un 25,7% a un 49,5%.

Al utilizar criterios amplios, el total de los

trastornos del ánimo se mantienen en un 49,5% pero la bipolaridad II sube al 10,95%, también mayoritariamente a costa de la depresión mayor, que se reduce al 11,41% alcanzando una proporción de 1:1 entre DM y bipolaridad⁴⁴.

Como conclusiones del estudio de Zurich se plantea una redefinición de los criterios de hipomanía, bipolaridad II, desórdenes soft. La bipolaridad II sería más frecuente al incorporar sujetos con DM utilizando criterios menos rígidos que los del DSM IV. Estos pacientes además poseerían un mayor riesgo de viraje con el uso de antidepresivos.

El aumento de la bipolaridad II se vincula además a comorbilidad con drogas y alcohol junto a la mayor presencia de cuadros ansiosos. Las hipomanías cortas se observan en mujeres, las que presentan mayor comorbilidad, síntomas atípicos y tienden a cambiar de diagnóstico hacia bipolaridad II, mientras que los hombres lo hacen a bipolaridad I. Las consecuencias de estos hechos resultan en la ampliación del diagnóstico de bipolaridad II y estados soft, lo que podría determinar el uso de estrategias más adecuadas para el tratamiento de estos estados, como por ejemplo el uso de estabilizadores.

Si se incluyen además desórdenes bipolares menores (MinBP), las cifras del espectro bipolar son aún mayores. Se entiende por desórdenes bipolares menores cualquier forma de depresión con síntomas hipomaniacos, por lo que se puede incluir a la ciclotimia como una forma crónica de desorden bipolar menor (distimia e hipomanía). También se incorporan depresiones recurrentes breves con hipomanías. Estos desórdenes bipolares menores poseen historia familiar de manía en forma similar a los hipomaniacos y bipolares II. Desde el punto de vista genético los desórdenes bipolares menores estarían cercanos a bipolares II.

El consumo de drogas y alcohol es frecuente en bipolaridad menor y también en bipolares II. Al ser comparados entre sí, los desórdenes bipolares menores se ubican en forma intermedia entre bipolares II (mayor consumo de alcohol y drogas) y depresiones mayores (con un menor consumo)⁵.

Del estudio de Zurich se desprende un aumento en la frecuencia de bipolaridad, donde los cuadros ligados a la bipolaridad aumentan al doble, estableciéndose una relación de 1:1 entre bipolares y DM, con una ampliación del

diagnóstico de bipolaridad II por sobre bipolaridad I.

Otros investigadores han llegado a conclusiones similares a las encontradas en el estudio de Zurich. El estudio EPIDEP, efectuado en Francia, utilizando criterios laxos se doblaba la cifra de bipolares II, desde 22% a 39,8% en desmedro de DM^{31,45}. Akiskal utilizando criterios de bipolaridad soft, encuentra que el 50% de las DM corresponderían a bipolares II³⁰. Benazzi encuentra cifras de 60% bipolaridad II y 40% de DM⁴⁶.

La relevancia de estos hechos es considerable. Si se emplean los criterios arriba enumerados se establecería una nueva definición en la categoría de bipolares II. El criterio de hipomanía de 2 días en vez de los 4 del DSM IV tendría validación estadística. El DSM IV enfatiza los cambios del ánimo sobre otros componentes de la hipomanía pero la hiperactividad sería de mayor relevancia para su diagnóstico. El diagnosticar hipomanías breves recurrentes y desordenes bipolares menores (hipomanía con depresiones menores, ciclotimias) aumentan las cifras de bipolaridad (criterios bipolaridad soft). De este modo, con el criterio estricto de Zurich, la bipolaridad alcanzaría al 5,85% y con criterios más laxos al 11,5% de la población. Con estos mismos criterios laxos, el 50% de DM pertenecería a círculo de la bipolaridad, constituyéndose ambos cuadros clínicos, depresiones monopolares y cuadros bipolares en entidades con una frecuencia similar, con las consecuentes implicancias no solo en el diagnóstico, sino en el tratamiento y evolución de los cuadros clínicos pertenecientes al ámbito de los trastornos del ánimo. Sin embargo, se debe señalar que aun no existe un claro consenso generalizado entre los estudiosos del tema, por lo que se requieren de evaluaciones epidemiológicas estrictas, que confirmen y establezcan criterios clínicos y estadísticos, que de ser aceptados establecerán nuevas categorías y modificaciones en los manuales diagnósticos vigentes.

En Chile, se ha llevado a cabo por los sistemas de salud estatales un plan de tratamiento de los desórdenes depresivos, especialmente en consultorios primarios de atención de salud. Siguiendo los lineamientos antes mencionados, cabe la pregunta acerca

de la frecuencia real de cuadros monopulares depresivos incorporados en este plan. Es probable que un conjunto de sujetos correspondan a las categorías de bipolaridad II, por lo que se requiere de una mayor precisión diagnóstica a la luz de los informes provenientes de las investigaciones desarrolladas durante estos últimos años.

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. (eds). *Trastornos Bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997: 9-20
- 3.- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Thoenes Press, 2002
- 4.- Leonhard K. *The Classification of Endogenous Psychoses*. New York: John Wiley & Sons, 1979
- 5.- Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disord* 2002; 4: 11-14
- 6.- Winokur G. Is There a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder?. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 460-8
- 7.- Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990
- 8.- Dunner D L, Gershon E S, Goodwin F K. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 31-42
- 9.- Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed status. *J Affect Disord* 2001; 67; 1: 229-240.
- 10.- Akiskal H S. Subaffective Disorders: Dysthymic, Cyclothymic and bipolar II Disorders in the Borderline Realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4: 25-46
- 11.- Akiskal H S, Hantouche E G, Bourgeois M L. Toward a refined phenomenology of manía: combining clinician-assessment and self report in the French EPIMAN study. *J Affect Disord* 2001; 67: 89-96.
- 12.- Mc Elroy S, Kerk P, Pope H, Hudson J, Faedda G, Swann A. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149; 12: 1633-44
- 13.- Benazzi F. Depressive mixed state: Testing different definitions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 647-52
- 14.- Benazzi F. Mixed states in bipolar II Disorder: Should full hypomania always be required?. *Psychiatry Res* 2004; 127: 247-57
- 15.- Benazzi F, Helmi S, Bland L. Agitated Depression: Unipolar? Bipolar? or Both?. *Ann Clin Psychiatry*. 2002; 14: 97-104
- 16.- Benazzi F. Agitated depression: A Valid depression subtype?. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1279-1285
- 17.- Benazzi F. Depression with racing thoughts. *Psychiatry Res* 2003; 120: 273-282
- 18.- Benazzi F. Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state?. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1105-1111
- 19.- Akiskal H, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003; 73: 113-122
- 20.- Benazzi F. Bipolar II depressive mixed state changes with age. *J Affect Disord* 2003; 73: 295-297
- 21.- Akiskal H, Hantouche E, Bourgeois M, Azorin J M, Sechter D, Allilaire J F, *et al*. Gender, Temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175-86
- 22.- Perugi G, Akiskal H, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, *et al*. Clinical subtypes of bipolar mixed states: Validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997; 43: 169-180
- 23.- Perugi G, Akiskal H, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, *et al*. Clinical subtypes of bipolar mixed states. *Journal of Affective Disorders* 1997; 43: 169-180
- 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.- Dilsaver S, Chen R, Shoaib A, Swann A. Phenomenology of Mania: Evidence for Distinct Depressed, Dysphoric, and Euphoric Presentations. *Am J Psychiatry* 1999; 156; 3: 426-30
- 26.- Dayer A, Aubry J M, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. A theoretical reappraisal of mixed states: Dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2000; 2: 316-24
- 27.- Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 547-564
- 28.- Fullerton C. Epidemiología de los trastornos del ánimo en Chile y Latinoamérica. En: Retamal P (ed.). *Depresión. Clínica y Terapéutica*. Santiago: Mediterráneo, 2003
- 29.- Rojas G, Gaete J, Fritsch R, Rojas M, Araya R. Mujer, depresión y calidad de vida en la atención primaria. *Rev Psiquiatr* 2002; 39: 36-42
- 30.- Akiskal H S, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum. Treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 22: 517-34
- 31.- Hantouche E, Akiskal H, Lancrenon S, Allilaire J F, Sechner D, Azorin J M *et al*. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-173
- 32.- Angst J. Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985; 18: 140-54
- 33.- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The Prognostic Significance of "Switching" in Patients With Bipolar Disorder: A 10-Year Prospective Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1711-17
- 34.- Akiskal H, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, *et al*. Switching From "Unipolar" to Bipolar II. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-23
- 35.- Bauer M, Simon G, Ludman E, Unutzer J. "Bipolarity" in bipolar disorder: distribution of manic and

- depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 87-8
- 36.- Goldberg J, Harrow M, Whiteside J. Risk for Bipolar Illness in Patients Initially Hospitalized for Unipolar Depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1265-70
- 37.- 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: 135-44
- 38.- Ghaemi N, Ko J, Goodwin F. "Cade's Disease" and beyond: Misdiagnosis, Antidepressant Use, and a Proposed Definition for Bipolar Spectrum Disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 125-34
- 39.- Angst J, Sellaro R, Stassen H, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005; 84: 149-157
- 40.- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46
- 41.- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143-151
- 42.- Benazzi F, Akiskal H. The dual factor structure of self-rated MDQ hypomania: energized-activity versus irritable-thought racing. *J Affect Disord* 2003; 73: 59-64
- 43.- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 43-50
- 44.- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl. 4): 4-12
- 45.- Hantouche E G, Angst J, Akiskal H S. Factor structure of hypomania: interpretations with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73: 39-47
- 46.- Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 32-4

Hiperamonemia secundaria a ácido valproico

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

Secondary hyperammonemia to valproic acid

Hyperammonemia, one of the clinical expressions of hepatological disease, can be observed as a secondary effect from the use of valproic acid. It usually appears without presenting any hepatic function alteration, and it is observed in almost half of the patients who receive this drug. In spite of this, most patients remain asymptomatic, without evidencing encephalopathy or they can present a slight compromise in cognitive functions such as attention and memory, leading to a negative influence on treatment adherence, especially in young adolescents and adults going under academic exigencies. By taking preventive measures and treating this condition, the patients can improve the ammonium plasmatic values, without the necessity to suspend the use of a drug long studied and used successfully in psychiatry, particularly in bipolar disease.

Key words: *Hyperammonemia, valproic acid, carnitine.*

Resumen

La hiperamonemia, expresión clínica de algunas enfermedades hepáticas, puede observarse como efecto secundario al uso del ácido valproico, en ausencia de falla o compromiso funcional hepático, en casi la mitad de los pacientes que reciben dicho tratamiento. Pese a lo anterior, la inmensa mayoría de los pacientes permanece asintomático, sin evidencia de encefalopatía, o bien presentan un compromiso leve en algunas funciones cognitivas como la atención y la memoria, lo que podría impactar negativamente en la adherencia al tratamiento, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes bajo exigencias académicas. Mediante medidas de prevención y secundariamente de tratamiento, podrían mejorar los valores plasmáticos de amonio y la clínica que de ella se desprende, sin la necesidad de suspender un fármaco largamente estudiado y utilizado con éxito en psiquiatría, particularmente en la enfermedad bipolar.

Palabras claves: *Hiperamonemia, ácido valproico, carnitina.*

Introducción

La hiperamonemia denota una condición asociada al anormal incremento plasmático de amonio, clínicamente caracterizado por vómitos, letargo y alteraciones neurológicas. El metabolismo del amonio se lleva a cabo fundamentalmente a nivel hepático, por lo que no debe sorprender el hecho que “una falla hepáti-

ca” sea la causa más frecuente de hiperamonemia. En adultos las etiologías más importantes son las enfermedades hepáticas adquiridas, mientras que en niños los errores congénitos del metabolismo, incluyendo deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, acidosis láctica congénita y aminoacidurias¹.

El aminoácido glutamina es el vehículo prin-

⁽¹⁾ Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval “Almirante Nef”, Viña del Mar.

⁽²⁾ Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universitaria.

cipal de nitrógeno fisiológico no-tóxico utilizado por los tejidos. La glutamina es un importante sustrato para la síntesis hepática de urea, para la amoniogénesis renal y para la gluconeogénesis en hígado y riñón, así como en el metabolismo energético y nitrogenado de las células de rápido crecimiento. Las enzimas glutaminasa y glutamina-sintetasa regulan la concentración cerebral de glutamina y glutamato, lo cual es muy importante para evitar la intoxicación por amonio. Existe además un ciclo intercelular de glutamina y glutamato entre las neuronas y las células de la glía, donde la glutamina se transforma en glutamato por acción de la glutaminasa, y el glutamato en glutamina por acción de la glutamina-sintetasa (Figura 1).

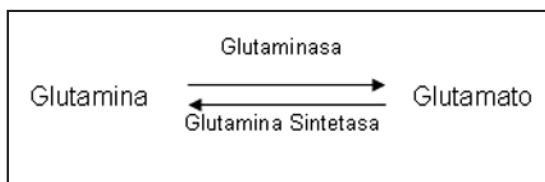


Figura 1.

La hiperamonemia estimula la glutamina-sintetasa e inhibe la glutaminasa, la cual es necesaria para convertir la glutamina en glutamato una vez que la glutamina es transportada dentro de la neurona. Es así como, tanto la inhibición de la glutaminasa, como la estimulación de la glutamina-sintetasa, incrementan notablemente la concentración de glutamina². En los astrocitos, este exceso de glutamina incrementa la osmolaridad intracelular, promoviendo la entrada de agua, generando edema en su interior, lo que puede provocar un aumento en la presión intracraneal (Figuras 2-A y 2B)^{3,4}.

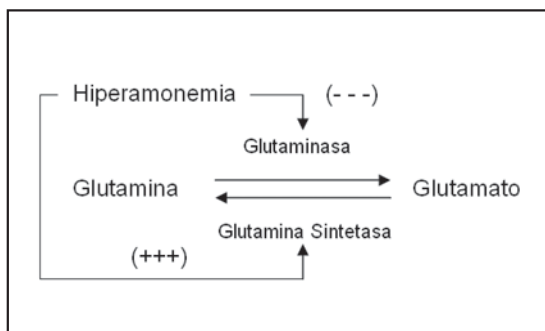


Figura 2-A.

Con el objeto de compensar el exceso de glutamina (secundario a la hiperamonemia), el alfa-cetoglutarato se combinaría con el exceso de amonio para formar glutamato y restablecer el equilibrio. Lo anterior provoca una depleción de alfa-cetoglutarato (molécula intermedia en el ciclo del ácido cítrico), con la consiguiente repercusión sobre la oxidación celular y su producción de ATP.

Lo anteriormente expuesto sugiere que, durante la hiperamonemia, el cerebro se torna particularmente vulnerable, comprometiendo la producción de energía¹.

Además, se ha postulado que altos niveles de glutamina y de aminoácidos excitatorios pueden llevar a dañar neuronas colinérgicas⁵.

Otra causa frecuente de hiperamonemia está dado por el uso de algunos fármacos, entre ellos el ácido valproico. La hiperamonemia secundaria a este anticonvulsivante y estabilizador del ánimo, tema que intentaremos revisar, es poco conocido entre los psiquiatras, existiendo reportes aislados, sobretodo en el campo de la neurología.

Hiperamonemia y Ácido Valproico

Mecanismo de producción

El mecanismo de la génesis de hiperamonemia secundaria a ácido valproico -en ausencia de alteraciones en el funcionamiento hepático- es desconocido³. Una hipótesis propone que un metabolito del ácido valproico: 4-en-ácido valproico inhibe indirectamente la oxidación de los ácidos grasos, lo que provoca la reducción tanto de la coenzima A libre como de la acetil-coenzima A. Niveles bajos de acetil-coenzima A inhibirían la producción mitocondrial del N-acetil-glutamato -activador de la carbamilfosfato-sintetasa I (primera enzima del ciclo de la urea)- impidiendo así que el amonio sea incorporado a dicho ciclo, llevando a su acumulación plasmática (Figura 3A)^{1,6}. Otro mecanismo que podría provocar hiperamonemia por ácido valproico tiene relación con la deficiencia de carnitina^{7,8}. Ésta es producida tanto en hígado como por los riñones, pudiendo también provenir de la dieta (productos lácteos, pescados, aves, y carnes rojas). El 98% de las reservas corporales está en los músculos esquelético y cardíaco, y el resto en riñones e hígado. La concentración tisular de carnitina es 10 a 20 veces mayor que la plasmática, por lo que ésta

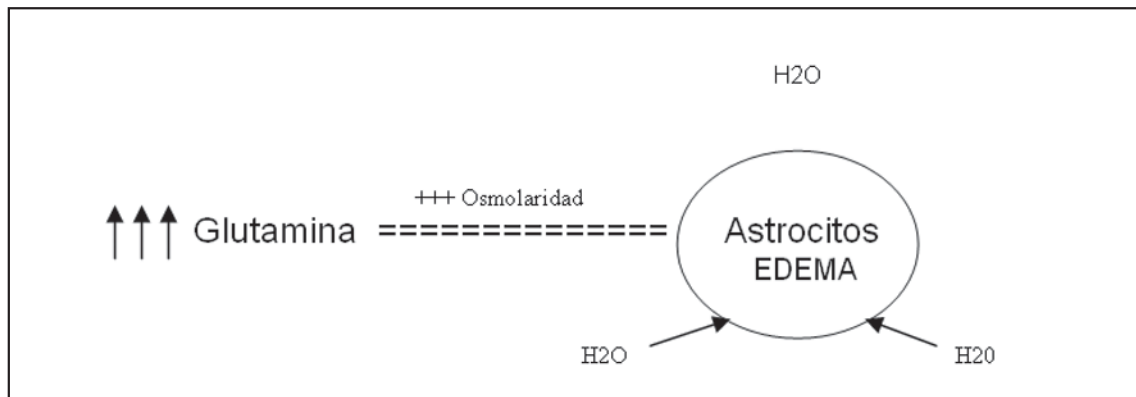


Figura 2-B.

representa sólo una pequeña porción del total de la reserva de la economía⁹. La carnitina tiene dos funciones fisiológicas importantes. En primer lugar, transportar los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias para su oxidación y así poder ser usados como fuente de energía, por lo que su deficiencia altera la beta oxidación y como consecuencia, se inhibe el ciclo de la urea. La segunda función consiste en la esterificación de los metabolitos potencialmente tóxicos de la acetil-coenzima A, con el fin de expulsarlos desde el interior de las mitocondrias (Figura 3B)^{10,11}.

Aunque la disminución en la biosíntesis, ingesta inadecuada, alteración en la absorción, deficiencia en el transporte, o excesiva excreción renal podrían disminuir el nivel plasmático y tisular de carnitina, en la mayoría de los pacientes las causas que subyacen a la disminución en sus niveles corresponden a la insuficiencia renal, a errores congénitos que afectan el metabolismo mitocondrial y a causas iatrogénicas, como la administración de algunos fármacos.

Un importante número de estudios han reportado una disminución significativa de la carnitina libre en sangre en pacientes con trastornos convulsivos tratados con ácido valproico^{9,11,12}. Stadler y colaboradores plantean que un metabolito del ácido valproico –el valproil-CoA - puede inducir déficit de carnitina al secuestrarla de la mitocondria y formar la valproil-carnitina lo que disminuye la eficiencia de la reabsorción de la carnitina, incrementándose la pérdida renal de carnitina libre y de los esteres de acilcarnitina (Figura 3B)¹².

Además, el valproato podría incrementar la actividad glutaminasa a nivel renal, lo que aumentaría la producción de amonio^{13,14}. La in-

yección intravenosa –en ratas- de valproato de sodio en dosis de 200 mg/kg produce rápidamente un incremento en el 100% de la concentración arterial de NH₄⁺ en el transcurso de 10 minutos, manteniéndose dicho aumento por el lapso de 100 minutos. La medición simultánea de NH₄⁺ y la concentración de glutamina en la arteria carótida, la vena renal y la vena suprahepática permite postular la existencia de un incremento en la liberación de NH₄⁺ así como de una mayor captación de glutamina en el riñón, mientras que el NH₄⁺ en sangre de la vena suprahepática no sufre cambios. En ratas binofrectomizadas, la inyección de valproato de sodio no modifica los niveles de NH₄⁺. Estos resultados sugieren que la inducción de hiperamonemia arterial depende –como se ha señalado- de la aceleración del catabolismo (incremento de la glutaminasa) o posiblemente de la reducción en la síntesis de glutamina por parte del riñón. El hígado, aparentemente, no tendría un rol preponderante en la inducción de hiperamonemia secundaria a valproato de sodio¹⁵. Sin embargo, modelos animales, han demostrado que este órgano podría contribuir, aunque limitadamente, en la génesis de hiperamonemia¹⁶.

Prevalencia y Clínica

Si bien la prevalencia exacta de hiperamonemia por ácido valproico es desconocida, Marescaux y colaboradores (1983) describen que diez de veinte pacientes epilépticos (50%) tratados con ácido valproico en monoterapia, con niveles plasmáticos útiles y enzimas hepáticas y pancreáticas normales presentaron al mes de evaluación, hiperamonemia de 87 ± 6 micromoles/litro (umol/L) (valor normal promedio 28 ± 6 umol/L)¹⁷. Años después,

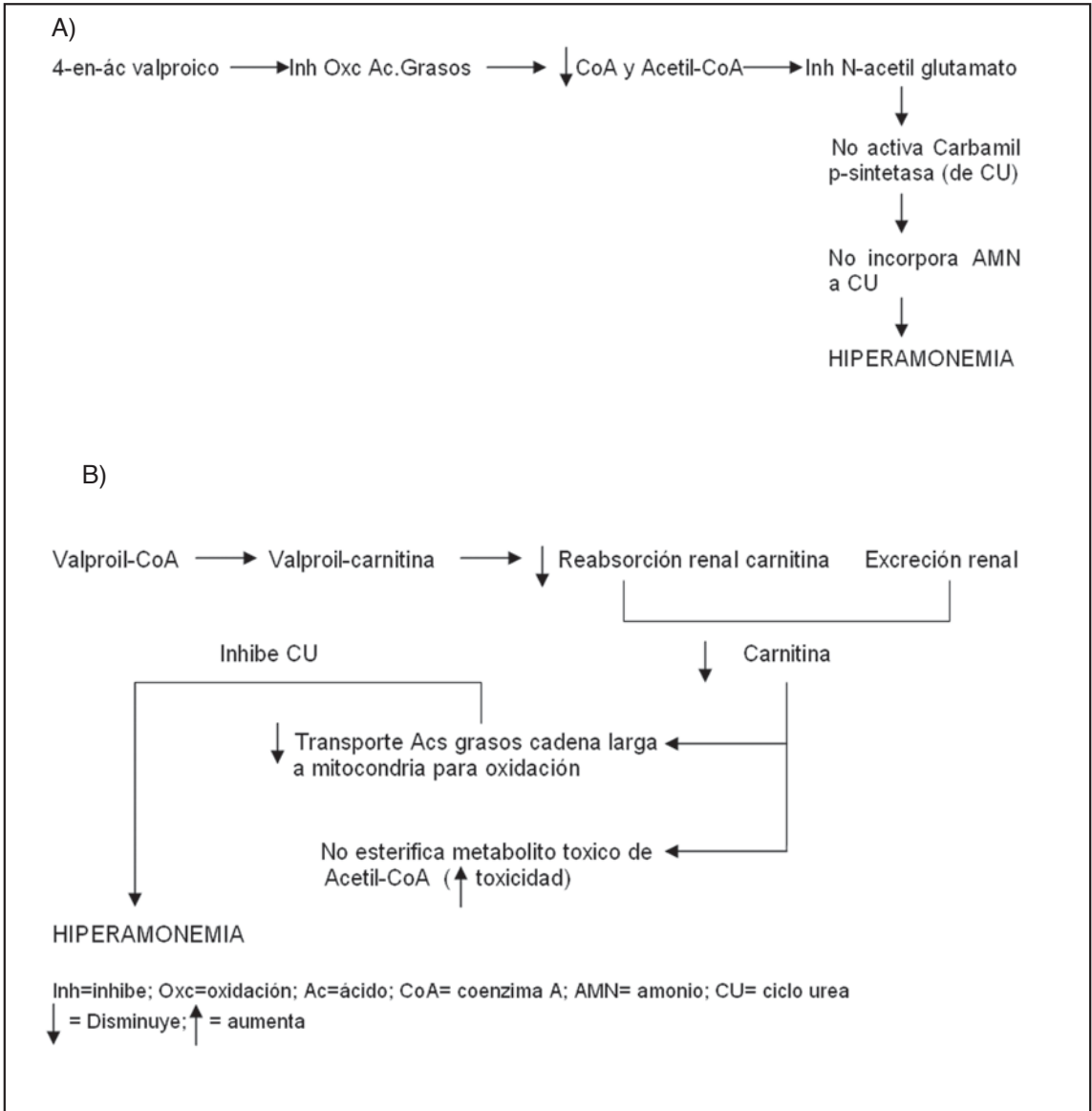


Figura 3. Mecanismos probables de hiperamonemia por ácido valproico.

Murphy y colaboradores (2003) estudian a 55 pacientes ambulatorios, encontrando que el 53% presenta hiperamonemia asintomática, con 140 $\mu\text{mol/L}$ como el valor más alto reportado¹⁸. La supuesta ausencia de características clínicas de elevación del amonio se puede explicar por la ausencia de evaluación psicométrica, indispensable de realizar toda vez que los estadios subclínicos de hiperamonemia podrían no mostrar alteraciones gruesas, las que sólo serían pesquisables con la realización de pruebas neuropsicológicas finas¹⁹.

Hay quienes sugieren que la hiperamonemia

aparecería ya desde la primera dosis oral o intravenosa de ácido valproico, estableciéndose al cabo de algunos minutos tras su absorción¹⁷. Además, los niveles de amonio pueden alcanzar el doble del rango máximo aceptado sin que se alcance una expresión clínica evidente. Pese a lo anterior, aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con ácido valproico desarrollarán un aumento de la amonemia suficiente como para producir vómitos y letargo (100 a 200 $\mu\text{mol/L}$), pudiendo alcanzar en raras oportunidades incluso a una encefalopatía severa y al coma profundo²⁰. En la

Tabla 1 se observan los efectos clínicos más frecuentes según niveles de amonemia. En la Tabla 2 se observan los estadios de la encefalopatía hepática y su correlación con los efectos sobre los sistemas neuropsiquiátricos y neuromusculares.

Aunque se ha sugerido que la concentración de valproato en sangre no tiene relación con el incremento del amonio, también se ha postulado que sería dosis dependiente, pues pacientes con niveles plasmáticos de valproato mayores de 100 mcg/dl tendrían una mayor posibilidad de desarrollar hiperamonemia²¹.

Prevención

Como la hiperamonemia puede iniciar una cascada de serios trastornos metabólicos, los incrementos plasmáticos de amonio no deben ser ignorados. Una elevación de la amonemia, puede producir desde un compromiso cognitivo pesquiasable sólo a través de pruebas neuropsicológicas, hasta un daño cerebral severo y la muerte²⁴. No hay estudios del impacto que, sobre el cerebro humano, pueda provocar una discreta pero persistente elevación de la amonemia, por lo que nos parece indispensable tomar medidas eficaces para impedir la

Tabla 1. Niveles plasmáticos de amonio y sintomatología asociada

Nivel de Amonio	Sintomatología asociada*
50 a 100 umol/L	Asintomáticos
100 a 200 umol/L	Anorexia, vómitos, ataxia, irritabilidad, hiperactividad
200 a 250 umol/L	Vómitos, estadio I del estado comatoso (letargia), progresivo al estadio II del estado comatoso (irritable, estuporoso)
> 300 umol/L	Estadio III del estado comatoso (sólo responde a estímulos dolorosos)
> 500 umol/L	Estadio IV del estado comatoso (ausencia de movimientos de ojo de muñeca y de reacción pupilar, tono flácido) edema cerebral, cambios citotóxicos en cerebro e hígado.
> 1000 umol/L	Mortalidad prácticamente del 100%

*Observaciones referidas a población infanto-juvenil.

Modificado de McCall et al, Lovejoy FH et al (1,22)

Tabla 2. Etapas de la encefalopatía hepática y síntomas asociados

Etapa de la EH	Síntomas Neuropsiquiátricos	Signos Neuromusculares
1	Trastorno del sueño Disminución de la atención Inquietud psicomotora Ansiedad Agitación e irritabilidad Apatía	Tembler Falta de coordinación
2	Cambios de la personalidad Afecto inapropiado Desorientación temporal Respuestas lentas Memoria disminuida	Asterixis Ataxia Disartria Tono muscular anormal
3	Conducta extraña Ideas paranoides Confusión Somnolencia	Reflejos hiperactivos Rigidez muscular Babinski positivo
4	Estupor Coma 1.-Reacción a estímulos dolorosos 2.-Sin reacción a estímulos dolorosos	

Modificado de Conn HO et al (23)

exposición sostenida a la hiperamonemia secundaria al uso de ácido valproico, evitando su uso, o haciéndolo con gran precaución en aquellos grupos de alto riesgo. En la Tabla 3 se exponen algunas características de este tipo de pacientes.

En relación a lo expuesto en la Tabla 3, Gidal y colaboradores (1997) reportan que incluso una ingesta proteica moderada puede provocar un significativo aumento del amonio en niños tratados con ácido valproico, los cuales pueden verse protegidos con la administración de L-carnitina, la que atenúa dicho incremento²⁹.

Longin y colaboradores (2002) presentan tres pacientes epilépticos resistentes a tratamiento, que tras una buena tolerancia al ácido valproico, y sin alteraciones al uso combinado con otros fármacos, presentan hiperamonemia frente a la asociación de ácido valproico con topiramato. Los tres presentaron apatía como primer síntoma, dos de ellos hipotermia, una elevación de transaminasas y otro trombocitopenia. Los tres pacientes se recuperaron tras suspender el ácido valproico o el topiramato. Los autores concluyeron que la combinación topiramato y ácido valproico podría facilitar la aparición de un efecto secundario atribuido a este último, no evidenciándose hallazgos similares con topiramato en monoterapia³⁴. Parece ser que el topiramato disminuiría la síntesis de urea por inhibición de la anhidrasa carbónica, lo que incrementa el

riesgo de hiperamonemia al combinarse con ácido valproico³⁷.

Además, condiciones tales como insuficiencia renal, hipoalbuminemia, uso concomitante de cimetidina o aspirina, podrían aumentar la fracción libre de valproato e incrementar el riesgo de hiperamonemia en ausencia de una alteración metabólica en el ciclo de la urea. Del mismo modo, en pacientes que reciben valproato, tanto la fenitoina como el fenobarbital contribuirían a la hiperamonemia, por lo que deben ser asociadas con cuidado, estudiando dicho riesgo en cada paciente en particular³⁵.

Si los niveles plasmáticos de amonio están por sobre lo normal producto del uso de ácido valproico, Abbott (fabricante del producto), recomienda "discontinuar el ácido valproico, debiendo iniciarse tratamiento para la hiperamonemia"³⁸. Luego de ello, tales pacientes deberían ser estudiados para ver si existen alteraciones subyacentes en el ciclo de la urea. Sin embargo, Abbott no especifica los valores de amonemia que justifiquen la discontinuación del ácido valproico, o que niveles séricos podrían producir encefalopatía¹.

Manejo de la Hiperamonemia

Frente a un episodio de hiperamonemia, se sugieren medidas generales y farmacológicas. Dentro de las primeras, sería de gran ayuda una dieta libre de alimentos hipercalóricos, sin exceso de proteínas, pues su metabolismo produce amonio. Otra importante medida general

Tabla 3. Factores de riesgo y/o condiciones de riesgo que contribuirían a la hiperamonemia por ácido valproico

1.-	Historia de encefalopatía o coma inexplicable
2.-	Retardo mental sin causa aparente
3.-	Antecedentes de hiperamonemia o aumento de la glutamina
4.-	Signos y síntomas de trastorno en el ciclo de la urea
5.-	Antecedentes familiares de trastornos en el ciclo de la urea
6.-	Pacientes niños y adolescentes, debido a bajos niveles de enzimas necesarias para sintetizar L-carnitina (principalmente menores de 4 años)
7.-	Deficiencia primaria de carnitina, deficiencia secundaria de carnitina por hábitos alimenticios (vegetarianos, escasa ingesta de productos lácteos)
8.-	Consumo excesivo de proteínas en la dieta
9.-	Pacientes con nutrición parenteral o desnutrición
10.-	Estados catabólicos como infecciones, traumas, embarazo, ayuno prolongado
11.-	Enfermedades hepáticas, alcoholismo
12.-	Drogas como 5-fluorouracilo, salicilatos, acetazolamida, difenilhidantoina, fenobarbital, fenitoina, topiramato y cimetidina
13.-	Ascensos rápidos de la dosis de ácido valproico, niveles supratherapéuticos

es una adecuada hidratación.

También una medida rápida y eficaz es la suspensión del ácido valproico, tal como lo señalan Fiel y colaboradores (2002) en el primer reporte que hemos encontrado en la literatura de hiperamonemia secundaria a ácido valproico en ancianos. Describen el caso de un paciente de 88 años que es hospitalizado por crisis convulsivas de comienzo reciente, que tras la administración de ácido valproico en dosis de 250 mg/día (nivel plasmático 48 mcg/ml), inicia un brusco estado confusional, alcanzando niveles de amonio de 836 $\mu\text{mol/L}$ que cede con la suspensión del anticonvulsivante, instalándose fenitoína en su reemplazo. A los pocos días del alta, comienza nuevamente con crisis convulsivas. Es ingresado en otro centro asistencial, sin acceso a la historia reciente, constatándose una amonemia de 63 $\mu\text{mol/L}$, niveles de valproato <10 mcg/ml y de fenitoína de 15,8 ug/ml. El *mini mental test* (MMT) alcanza una puntuación de 22 sobre 30 (similar a lo obtenido en el paciente dos años antes). Se decide reiniciar el valproato en dosis de 250 mg/día. Luego de dos días la amonemia alcanza valores de 130 $\mu\text{mol/L}$, presentando letargo y confusión y un MMT de sólo 16 puntos. El EEG es sugerente de una encefalopatía difusa. El valproato fue discontinuado y un día más tarde, la amonemia disminuye a 60 $\mu\text{mol/L}$. Dos días más tarde, en el MMT obtiene 23 puntos, recuperando su funcionamiento cognitivo basal³⁵.

Yehya y colaboradores (2004) reportan el caso de un niño de 9 años de edad, portador de un trastorno explosivo intermitente que es hospitalizado por incrementar sus conductas agresivas, llegando a morder a sus compañeros y a romper los muebles tanto de la escuela como de su casa. Se realiza estudio neurológico que descarta la presencia de epilepsia como causa de la irritabilidad. El nivel intelectual, según prueba de Wechsler indica un puntaje de 70. Siete meses antes se había iniciado terapia farmacológica con valproato en dosis de 1.500 mg/día. El nivel sérico de valproato mostró una discreta elevación (107 ug/mL), por lo que la dosis diaria se disminuye a 1.000 mgs, con lo que la concentración plasmática desciende a 99 ug/mL. Se agrega 125 mg/día de quetiapina para intentar el control de la agresividad. Una semana después, se aprecia exacerbación de las conductas violentas, con gran irritabilidad,

actitud opositora y baja tolerancia a la frustración, llegando a golpear y patear al personal hospitalario. Se decide agregar 300 mgs de litio al día, sin mejoría, tornándose más irritable y confuso, golpeándose el cuerpo y la cabeza contra la puerta durante varios minutos al día. Frente a la sospecha de un cuadro delirioso, se reduce el valproato a 500 mg/día. Tras control de laboratorio, la litemia resulta normal (0,9 mol/L), el valproato se encuentra elevado (113 ug/mL), al igual que la amonemia con valores que ascendían a 127 ug/dL. Las enzimas hepáticas estaban en límites normales. Se decide suspender el valproato, realizándose paralelamente un EEG que mostró ondas simétricas de 5 a 6 Hz, sin evidencia de enlentecimiento focal o anomalías epileptiformes, compatible con encefalopatía difusa. Al cuarto día de discontinuado el valproato, la amonemia disminuye a 55 ug/dL. El litio debe discontinuarse por marcado temblor, iniciándose carbamazepina alcanzando un control parcial de la conducta, que con la suspensión del valproato recobra el patrón clínico explosivo intermitente, que originalmente motivo la consulta³⁹.

Para el manejo de la hiperamonemia, desde el arsenal farmacológico se han utilizado el fenilacetato de sodio en dosis de 250 mg/kg/día así como 350 a 500 mg/kg/día de benzoato de sodio, el cual convierte el nitrógeno en un compuesto excretable. Otro agente que reduce los niveles plasmáticos de amonio es la lactulosa en dosis de 30 a 45 ml cada 2 horas al día, ajustando la dosis para obtener 2 a 3 deposiciones blandas diarias¹.

Eze y colaboradores (1998) describen el caso de una mujer de 69 años de edad, con un TB en fase maniaca, la cual recibe ácido valproico asociado a trazodona y clonidina logrando luego de cuatro días –según lo observado por el equipo médico– mejorar notablemente la calidad de su sueño. Coincidentemente, comienza a presentar un estado de confusión y desorientación, alcanzando luego el estado de coma, con 3 puntos en la prueba de Glasgow (sobre un total de 15). El nivel plasmático de ácido valproico era de 107,2 mg/L, con enzimas hepáticas normales. El amonio, en tanto, alcanzó niveles de 143 $\mu\text{mol/L}$. Todos los psicofármacos fueron suspendidos y la paciente recibió lactulosa. Al cabo de dos días de tratamiento, la amonemia bajaba a 13 $\mu\text{mol/L}$ y el puntaje del Glasgow alcanzaba los

13 puntos, desapareciendo la sintomatología antes señalada⁴⁰. Esta evolución es un buen ejemplo de lo que se observa en la clínica, donde se debe considerar siempre la posibilidad de hiperamonemia en pacientes que presentan letargia o aumento del sueño, sin interpretarlo exclusivamente como el inicio de una buena respuesta en una fase maníaca, como efecto sedante del ácido valproico o como parte de la sintomatología depresiva en un paciente bipolar.

Stewart (2005) describe el caso de un paciente de 79 años de edad, portador de una esquizofrenia paranoide, que es hospitalizado por conductas agresivas. Entre las patologías médicas, se encontraban compensadas una epilepsia, una coronariopatía y una hipertrofia prostática. No había evidencia de demencia ni de consumo de alcohol desde hace 10 años. Los medicamentos que recibía eran olanzapina, fenitoína, amlodipino, finasterida, risendronate, y aspirina. A su ingreso se le agrega ácido valproico. Sin efectos secundarios iniciales, la dosis diaria de valproato llega a 750 mg, en tres tomas diarias, obteniéndose niveles plasmáticos de 48,5 mg/mL. Al cabo de dos días, el paciente presenta letargo, se observa confuso y desorientado. Los niveles plasmáticos de fenitoína y las enzimas hepáticas estaban en rangos normales. La amonemia alcanzaba valores de 89 mmol/L, con una carnitina libre y total dentro de límites normales. Se discontinúa el ácido valproico, se hidrata al paciente por vía venosa, se restringe la ingesta proteica a 60 grs y se indica 45 ml de lactulosa cada 4 horas. La respuesta fue rápida y completa. Luego de 2 días el paciente se encontraba orientado y alerta, con niveles de amonio en límites normales⁴¹.

Otra medida eficaz en la prevención y tratamiento de la hiperamonemia secundaria al ácido valproico, que cada vez cuenta con más evidencia, es la L-carnitina^{42,43}. El año 1996, el *Neurology Advisory Committee* recomienda el uso de L-carnitina endovenosa en dosis de 150 a 500 mg/kg/día hasta 3 g/día, lo cual resulta útil en hepatotoxicidad o sobredosis por ácido valproico así como frente al déficit primario del transportador de L-carnitina^{9,44}. Del mismo modo, dicho Comité recomienda la L-carnitina como administración oral en dosis de 100 mg/kg/día hasta 2 gr/día dividido en 3 ó 4 dosis.

Una buena prueba de la utilidad de la L-

carnitina es reportada por Barrueto y cols., quienes comunican el caso de un hombre de 41 años, portador de un retardo mental y un TB, tratado con ácido valproico, que comienza con conductas inapropiadas y somnolencia progresiva llegando hasta el coma. Los niveles plasmáticos de ácido valproico y las enzimas hepáticas resultaron normales; sin embargo, los niveles de amonio plasmático alcanzan a 377 umol/L. Se suspende el ácido valproico y se indica L-carnitina, 100 mg/kg intravenoso en el plazo de una hora. Al cabo de 7 horas, el amonio disminuye a 47 umol/L, normalizándose su estado mental a las 24 horas. Al segundo día, el amonio se incrementa a 89 mmol/L, pero con lactulosa disminuye a 46 umol/L al cuarto día de hospitalización⁴².

Hepatotoxicidad y L-carnitina

En contraste a la hiperamonemia asociada a enfermedad hepática, un porcentaje de pacientes que reciben dosis útiles de ácido valproico desarrollarían algún grado de encefalopatía por amonio, sin alteración de las enzimas hepáticas, lo que sugiere un mecanismo distinto a la injuria o muerte de los hepatocitos¹.

La asociación hepatotoxicidad-uso de ácido valproico representa una situación extrema e inusual, considerando la indemnidad de la función hepática que se aconseja para la indicación de este anticonvulsivante así como el infrecuente daño severo provocado por el fármaco. Es quizás por esto, una condición poco estudiada. Cuando resulta indispensable mantener su uso en esa particular condición, el tratamiento con L-carnitina produciría un aumento en la sobrevida de los pacientes (59% de 17 pacientes) comparado con quienes no reciben suplementación con carnitina (8% de 48). Una precoz y agresiva administración de carnitina endovenosa en pacientes con hepatotoxicidad aguda produce una mejoría significativa comparada con la administración oral⁴⁵. Se postula que la hepatotoxicidad por ácido valproico podría estar relacionada con deficiencia tisular de carnitina, debiendo considerarse que niveles sanguíneos normales de carnitina no excluyen una deficiencia tisular, siendo su administración intravenosa un tratamiento eficaz para dicha complicación farmacológica, particularmente si se inicia de modo precoz. Un panel de expertos sugiere el

uso profiláctico de la carnitina en pacientes con sospecha clínica de deficiencia de ella, que incluye grupos de alto riesgo como: pacientes muy jóvenes, malnutrición, enfermedades crónicas, polifarmacia, uso de anticonvulsivantes o comorbilidad con patologías neurológicas no epilépticas⁴⁶.

Conclusiones

El ácido valproico ha sido un fármaco usado por varias décadas en medicina, demostrando su eficacia y seguridad en patologías como la epilepsia y el trastorno bipolar. La gran mayoría de los fármacos usados en TB presenta la necesidad de monitoreos periódicos y seriados por potenciales compromisos hormonales, renales, hematológicos, metabólicos y neurológicos.

Los autores sugieren considerar que todos los pacientes que deben recibir ácido valproico se sometan, además de las clásicas pruebas de rigor (Tabla 4) a la determinación de amonio plasmático con técnica de amonio, esto es, toma de muestra de sangre venosa sin manguito. Se aconseja repetir el examen a la semana, al mes y semestralmente, cada vez que se agregue un nuevo fármaco, se incremente la dosis o cuando el paciente se queje de letargo, somnolencia o alteraciones cognitivas y descompensaciones afectivas no explicables, sin olvidar que los síntomas anímicos, principalmente depresivos y mixtos, podrían enmascarar los efectos de una hiperamonemia.

Nos parece que hiperamonemias leves no precisan del retiro precipitado de un excelente fármaco, más bien sugiere extremar las medidas dietéticas ya comentadas y el suplemento de L-carnitina, que muchas veces permitirá al-

canzar amonemias dentro de límites normales.

En los casos donde la elevación se mantenga en el tiempo, consideramos que lo prudente es plantear la necesidad de evaluar el cambio de la molécula.

Referencias

- 1.- McCall M, Bourgeois J A. Valproic Acid-Induced Hyperammonemia: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 521-6
- 2.- Suárez I, Bodega G, Fernández B. Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia. *Neurochem Int* 2002; 41(2-3): 123-42
- 3.- Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17(4): 367-73.
- 4.- Brusilow S W. Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 240-9
- 5.- Oechsner M, Steen C, Sturenburg H J, Kohlschutter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(5): 680-2
- 6.- Takahashi H, Koehler R C, Brusilow S W, Traystman R J. Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol* 1991; 261(3 Pt 2): H825-9
- 7.- Laub M, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27: 559-62
- 8.- Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, Kobayashi Y, Kuhara T, Matsumoto I. Abnormal metabolism of carnitine and valproate in a case of acute encephalopathy during chronic valproate therapy. *Brain Dev* 1992; 14: 178-81.
- 9.- Raskind J Y, El-Chaar G M. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34(5): 630-8.
- 10.- Pons R, De Vivo D C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Chile Neurol* 1995; 10 (suppl 2): S8-S24
- 11.- Llansola M, Erceg S, Hernández-Viadel M, Felipo V. Prevention of ammonia and glutamate neurotoxicity by carnitine: molecular mechanisms. *Metab Brain Dis* 2002; 17(4): 389-97
- 12.- Stadler D D, Bale J F, Chenard C A, Rebouche C J. Effect of long-term valproic acid administration on the efficiency of carnitine reabsorption in humans. *Metabolism* 1999; 48(1): 74-9
- 13.- Zelnik N, Fridkis I, Gruener N. Reduced carnitine and antiepileptic drugs: cause, relationship, or co-existence? *Acta Paediatr* 1995; 84: 93-5
- 14.- Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1992; 42: 666-8
- 15.- Warter J M, Imler M, Marescaux Ch, Chabrier G, Rumbach L, Micheletti G, Krieger J. Sodium valproate-inducer hyperammonemia in the rat: role of the kidney. *Eur J Pharmacol* 1983; 87: 177-82

Tabla 4. Exámenes necesarios antes de iniciar uso de ácido valproico

· Hemograma
· Glicemia
· Perfil lipídico
· Hoja hepática
· GGPT
· Electrolitos en sangre
· Amonemia
· Testosterona total y libre (mujeres)
· Prueba de embarazo (mujeres)
· Ecotomografía pelviana (mujeres)
· Índice de Masa Corporal (IMC)

- 16.- Marini A M, Zaret B S, Beckner R. Hepatic and renal contributions to valproic acid-induced hyperammonemia. *Neurology* 1988; 38: 365-70
- 17.- Marescaux Ch, Warter J M, Laroyne M, Rumbach L, Micheletti G, Koehl C, *et al.* Le valproate de sodium une drogue hyperammonemizante. *J Neurol Sci* 1983; 58: 195-209
- 18.- Murphy J V. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 268 (letter)
- 19.- Ziyeh S. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 268 (response letter)
- 20.- Coulter D L, Allen R J. Hyperammonemia with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1981; 99: 317-9
- 21.- Zaccara G, Paganini M, Campostrini R, Moroni F, Valenza T, Messori A, *et al.* Effect of associated antiepileptic treatment on valproate-induced hyperammonemia. *Ther Drug Monit* 1985; 7: 185-190
- 22.- Lovejoy F H Jr, Smith A L, Bresnan M J, Wood J N, Victor D I, Adams P C. Clinical staging in Reye's syndrome. *Am J Dis Child* 1974; 128: 36-41
- 23.- Conn H O, Leevy C M, Vlahcevic Z R, Rodgers J B, Maddrey W C, Seeff L, *et al.* Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573-83
- 24.- Brusilow S W, Maestri N E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43: 127-70
- 25.- Wraith J E. Ornithine carbamoylase deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 84: 84-93.
- 26.- Zaret B S, Beckner R R, Marini A M, Wagle W, Passarelli C. Sodium valproate-induced hyperammonemia without clinical hepatic dysfunction. *Neurology* 1982; 32: 206-8
- 27.- Raskind J Y, El-Chaar G M. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34(5): 630-8
- 28.- Felig D M, Brusilow S W, Boyer J L. Hyperammonemic coma due to parental nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamoylase deficiency. *Gastroenterology* 1995; 109: 282-4
- 29.- Gidal B E, Inglese C M, Meyer J F, Pitterle M E, Antonopolous J, Rust R S. Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997; 16(4): 301-5.
- 30.- Schimanski U, Krieger D, Horn M, Stremmel W, Wermuth B, Theilmann L. A novel two-nucleotide deletion in the ornithine transcarbamoylase gene causing fatal hyperammonemia in early pregnancy. *Hepatology* 1996; 24: 1413-5
- 31.- Yeh K H, Cheng A L. High dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer* 1997; 75: 464-5
- 32.- Makela A L, Lang H, Korpela P. Toxic encephalopathy with hyperammonemia during high dose salicylate therapy. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 146-56
- 33.- Duarte J, Macias S, Coria F, Fernández E, Claveria L E. Valproate-induced coma: case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 582-3
- 34.- Longin E, Teich M, Koelfen W, König S. Topiramate enhances the risk of valproate - associated side effects in three children. *Epilepsia* 2002; 43: 451-4
- 35.- Fiel D, Chuang K, Sulzer D L. Valproate-Induced Hyperammonemia as a Cause of Altered Mental Status. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 476-8
- 36.- Dayan-Nahmad A, González Z A, Ruiz G M, Flores D L. Perfil clínico del paciente con hiperamonemia asociada al ácido valproico. *Acta Pediatr Mex* 1997; 18(3): 153
- 37.- Hamer H M, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54: 230-2
- 38.- Depakote Tablets Package Insert. Abbott Pharmaceutical Products Division. May 2002
- 39.- Yehya N, Saldarini C T, Koski M E, Davanzo P. Valproate-inducer hyperammonemic encephalopathy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 926-7
- 40.- Eze E, Workman M, Donley B. Hyperammonemia and coma developed by a woman treated with valproic acid for affective disorder. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1358-9
- 41.- Stewart J T. Treatment of valproate-induced hyperammonemia. *JAGS* 2005; 53: 1980 (letter)
- 42.- Barrueto F, Hack J B. Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Acad Emerg Med* 2001; 8(10): 999-1001
- 43.- Bohan T P, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, *et al.* Effect of L-carnitine treatment for valproic-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001; 56: 1405-9
- 44.- De Vivo D C, Bohan T P, Coulter D L, Dreifuss F E, Greenwood R S, Nordli D R Jr, *et al.* L-Carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39(11): 1216-25

Relación entre los trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos afectivos: Una revisión de la evidencia

Rosa Behar A.⁽¹⁾

The relationship between eating disorders and affective disorders: A review of the evidence

Background: There is strong evidence on the relationship between affective disorders, especially depressive disorder and eating disorders. Clinically the distinction may be difficult, since both pictures share signs and symptoms, family trends, natural history, neuroendocrine disturbances and pharmacological treatment response. **Aim:** To describe the relationship between both disorders in terms of their temporary relation, history and family background and etiopathogenic hypothesis.

Method: An exhaustive review of the specialized written and electronic literature is made. **Results:** The comorbidity between both pathologies assessed by standardized tests fluctuates from 25% to 80%. Although some researches show that depressive disorders precede eating disorders, particularly in bulimia nervosa (65%) and anorexia nervosa (50%), many authors estimate that the former is a consequence of the latest. Inversely, just 5% of bipolar patients suffer from an eating disorder. Several studies reveal that depressive rates are higher than normal controls in first degree relatives of eating disordered patients. Nevertheless, both pictures share neither the same etiopathogenesis nor the genetic transmission. Etiopathogenic hypothesis conceive eating disorders as a variant of an affective disorder, as an increased vulnerability due to environmental and genetic factors, as an adrenergic and/or serotonergic dysfunction, as an affective spectrum disease and a result of sociocultural pressures to reach the thinness ideal. **Conclusions:** The co-existence between eating and affective disorders is confirmed. Most of the studies are focused on the prevalence and the temporary relationship between them. There are few studies on the presence of eating disorders in affective disordered patients. Depression as a consequence of the nutritional chaos in anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder has been widely demonstrated.

Key words: Eating disorders, affective disorders, evidence.

Resumen

Antecedentes: Existe una contundente evidencia de la coexistencia entre trastornos afectivos, especialmente depresivos y trastornos de la conducta alimentaria. Clínicamente, la distinción entre ambos puede ser dificultosa, ya que comparten signos y síntomas, tendencias familiares, historia natural, alteraciones neuroendocrinas, así como la respuesta al tratamiento farmacológico. **Objetivo:** Describir la relación existente entre ambos desórdenes en cuanto a su relación temporal, historia y antecedentes familiares e hipótesis etiopatogénicas. **Método:** Se efectuó una revisión exhaustiva de la literatura especializada escrita y electrónica. **Resultados:** La prevalencia de comorbilidad entre ambos cuadros fluctúa entre 25% a 80% evaluada con instrumentos

¹⁾ Médico Psiquiatra, Profesora Titular, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Valparaíso.

estandarizados. Aunque algunas investigaciones muestran que el trastorno depresivo precede al trastorno alimentario, en especial en la bulimia nerviosa (65%) y en la anorexia nerviosa (50%), muchos autores lo consideran como consecuencia de éste. A la inversa, sólo el 5% de los pacientes bipolares presenta una patología alimentaria. Diversos análisis revelan que el índice de trastornos depresivos es superior al normal en familiares de pacientes alimentarias, sin embargo, ambos cuadros no comparten una misma etiopatogenia ni modalidad de transmisión genética. Las hipótesis etiopatogénicas oscilan desde la concepción del trastorno alimentario como una variante de un trastorno afectivo, como incremento de la vulnerabilidad por factores ambientales y genéticos, como disfunción adrenérgica y serotoninérgica, como parte del espectro afectivo y como resultado de la presión sociocultural para la obtención de un ideal de delgadez. **Conclusiones:** Se confirma la coexistencia de trastornos afectivos en los trastornos alimentarios. La mayoría de los estudios se focalizan en la prevalencia y en la relación temporal entre ellos. Existen escasos estudios sobre la presencia de desórdenes alimentarios en pacientes afectivos. La depresión como consecuencia del caos alimentario, tanto en la anorexia nerviosa, como en la bulimia nerviosa y en el trastorno por comilonas, ha sido ampliamente demostrada.

Palabras claves: Trastornos alimentarios, trastornos afectivos, evidencia.

Introducción

Existe una contundente evidencia acerca de la coexistencia entre trastornos afectivos - especialmente depresivos-, y trastornos de la conducta alimentaria. Clínicamente, la distinción entre estas patologías puede ser dificultosa, ya que ambas comparten signos y síntomas, tendencias familiares, historia natural, alteraciones neuroendocrinas, así como la respuesta al tratamiento farmacológico¹. Además, son multidimensionales y heterogéneas y sus metaanálisis confirman la existencia tanto de sintomatología depresiva como de un trastorno depresivo en trastornos de la conducta alimentaria², siendo la prevalencia de depresión mayor en pacientes con trastornos anorécticos y/o bulímicos, que en la población general^{3,4}.

Devaud y cols⁵, confirmaron una comorbilidad entre desórdenes alimentarios y afectivos del 25,18% en una muestra de alumnas entre 15 y 20 años de edad. Más aún, Strober y Katz⁶ determinaron que entre el 25% y 80% de los pacientes con cuadros alimentarios a los que se les aplicaron entrevistas estructuradas para la depresión, utilizando instrumentos estandarizados (*Beck Depression Inventory*⁷, *Hopkins Symptom Checklist-90*⁸ y el *Hamilton Rating Scale for Depression*⁹, presentaban alta prevalencia de depresión. Simpson y cols¹⁰ en 22 pacientes con trastornos alimentarios, observaron que 19 tuvieron un trastorno afectivo mayor y 13 (59%) uno bipolar II, que fue un

hallazgo común en pacientes hospitalizadas con patologías alimentarias severas y persistentes. Además, Piran y cols¹¹ detectaron que el 40% de los pacientes con trastornos alimentarios presentan rasgos vegetativos de depresión mayor.

Relación temporal entre trastornos de la conducta alimentaria y trastornos afectivos

La interrogante surge ante la probabilidad que los síntomas depresivos sean o no específicos de un trastorno afectivo, o bien secundarios al desorden alimentario. Algunos investigadores¹¹⁻¹³ creen en la existencia de una estrecha relación entre ambas entidades y que en muchos casos, los síntomas depresivos podrían preceder a la patología alimentaria, o presentarse simultáneamente constituyendo un cuadro clínico.

- El trastorno depresivo previo al desorden alimentario

De hecho, se ha observado que el trastorno afectivo podría preceder al trastorno alimentario entre un 26% a 49% de los casos^{11,12,14}. Los análisis retrospectivos sugieren que en cerca de un tercio de los casos con depresión mayor comórbida, ésta ya estaba presente antes de la aparición de la bulimia nerviosa (BN)^{14,15}. Sin embargo, muchos son los pacientes que experimentan episodios de depresión, anteriores a la aparición de trastornos de la conducta alimentaria¹⁶. Varios investigadores^{11,12,14}, esti-

man que el 65% de pacientes bulímicas ambulatorias presentan antecedentes personales de depresión previa. Walsh y cols¹⁴ hallaron que el 74% de pacientes con BN presentaba un primer episodio de depresión mayor simultáneo o tras la aparición de la bulimia, mientras que Hudson y cols¹⁷, encontraron que el 32% experimentó la aparición de trastornos afectivos antes de la BN, el 32% ambos trastornos en el mismo año y en el 36% de las pacientes, el trastorno afectivo apareció tras la manifestación de BN.

- *El trastorno depresivo como consecuencia de la alteración del hábito del comer*

Contrariamente, otros estudios demuestran que los síntomas que suelen presentar los pacientes con BN y que generalmente cumplen los criterios para trastorno depresivo, parecen surgir, en su mayoría como consecuencia derivada del desorden alimentario, ya que según la evidencia, raramente lo antecede y cuyo patrón de síntomas difiere claramente al de pacientes con trastorno depresivo, que por lo demás, no tiene las mismas probabilidades de ocurrir en todos los subtipos de cuadros alimentarios, sino que destaca particularmente en las variantes bulímicas. También los síntomas y trastornos depresivos son mucho más frecuentes en la fase aguda de la afección alimentaria que en los períodos de remisión. Por último, la ausencia de un mayor índice de trastornos alimentarios en los familiares de los pacientes con trastorno depresivo, contradice una patogénesis común^{18,19}. Keys y cols²⁰ demostraron que los diversos síntomas depresivos resultaban de la inanición en la AN, tales como falta de energía, sueño fragmentado, disminución de la concentración y de la libido, anhedonia y disforia, conjuntamente con la edad de inicio demasiado precoz para que se trate de un trastorno afectivo endógeno²¹⁻²³. Otro factor que contribuye a que haya sintomatología depresiva en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria es la combinación del impulso descontrolado y la inestabilidad afectiva, asociada al *acting out* y el abuso de sustancias^{11,13,24}. También Pirke y cols²⁵ hallaron que sujetos bulímicos de peso normal que hacían dietas extremas, exhibían diferencias significativas en ciertos indicadores metabólicos frente al grupo control. Stunkard y Rush²⁶ informaron que algunos de sus pacientes sometidos a dieta atravesaron una fase de

ansiedad seguida de una depresión que podía durar varios meses, concluyendo que la depresión es con frecuencia, una consecuencia de las dietas, especialmente si la pérdida de peso ha sido rápida²⁷.

Cooper y cols²⁸ estudiaron cambios del ánimo y trastornos afectivos en el ciclo comilona/purga en pacientes con BN y trastorno por comilonas, con y sin depresión. No hubo diferencias entre los subgrupos depresivos y no depresivos, sugiriendo que la intensa disforia puede existir independientemente de un trastorno afectivo mayor y en relación directa con conductas alimentarias²⁹.

- *Variaciones del curso de los trastornos depresivos y alimentarios en relación a la terapia*

La depresión a menudo aparece como síntoma secundario al trastorno alimentario porque generalmente responde al tratamiento que mejora el control sobre la alimentación¹⁶. Aunque Herpertz-Dahlmann y cols³⁰ destacan que los pacientes con cuadros alimentarios persistentes probablemente sufren de depresión comórbida, Fava y cols³¹ evaluaron con el EDI (*Eating Disorder Inventory*)³², posible sintomatología de trastornos alimentarios en pacientes con depresión mayor, antes y después del tratamiento (fluoxetina 20 mg/día). Los puntajes fueron significativamente menores en todas las subescalas del cuestionario, demostrando la efectividad del fármaco, sobre todo en las subescalas bulimia, perfeccionismo, ineficacia y dificultad en las relaciones interpersonales, sugiriendo que los síntomas característicos de los cuadros alimentarios están relacionados con la severidad de la sintomatología depresiva. Al disminuir éstos debido al tratamiento, se observa una mejoría en el estado anímico. De hecho, pacientes libres de síntomas físicos de AN no presentan antecedentes personales de trastornos afectivos en el seguimiento^{30,33,34}.

Clínicamente, la presencia de un trastorno depresivo en pacientes con patologías alimentarias no implica generalmente una mayor gravedad diagnóstica. Sin embargo, en aquellos en que el trastorno depresivo parece independiente del desorden alimentario, será necesario lograr primero una mejoría del estado de ánimo, antes de tratar el cuadro alimentario¹⁹.

Historia y antecedentes familiares

Estudios epidemiológicos en la población general de adolescentes indican correlaciones directas entre trastornos afectivos y preocupación por la alimentación y el peso corporal, tanto en mujeres como en varones^{35, 36}. Steiger y cols³⁷, observan concurrencia de sintomatología depresiva y alimentación anormal en mujeres adolescentes con más autocrítica, problemas familiares y preocupaciones por su imagen corporal.

La historia familiar arroja todavía más claridad sobre la relación existente entre los desórdenes alimentarios y depresivos. Diversas investigaciones han revelado que el índice de trastornos depresivos es superior al normal, especialmente entre las madres de los pacientes. A pesar del aumento de la cifra de trastornos depresivos en familiares de pacientes con patología alimentaria, ciertos estudios establecen una incidencia cruzada, no apreciándose aumento correspondiente de la tasa de trastornos alimentarios en los familiares de primer grado con trastorno depresivo. Este hecho sugiere que los dos desórdenes no comparten una misma etiopatogenia y que en principio, la transmisión de ambas afecciones, no va ligada esencialmente^{19,38,39}.

Anorexia nerviosa (AN) y depresión

- Prevalencia de trastornos afectivos en la AN

La presencia de depresión en AN varía entre 20% a 100% de los casos según los diversos estudios⁴⁰. Lucka⁴¹ señala que 73,3% de los niños con AN sufrieron síndromes depresivos en el curso del cuadro, 33% moderados, 20% severos y 20% una depresión leve. Los síndromes depresivos aparecían en el subtipo compulsivo-purgativo en el 88,8% y en el restrictivo en el 72,2%. Sin embargo, no ha habido una uniformidad en cuanto a calidad y metodología empleada en la obtención de datos, al criterio diagnóstico, a la incidencia de los eventuales efectos de las anomalías alimentarias y el grado de emaciación⁴².

Herzog⁴³ encontró el trastorno depresivo mayor en 55,6% en AN y 23,6% en BN. La ocurrencia de trastorno afectivo bipolar II entre las anorécticas se ha encontrado desde 9,7% en un seguimiento a 10 años plazo⁴⁴ hasta 56% en pacientes hospitalizadas con desórde-

nes alimentarios severamente enfermas¹⁰. En la *Extracted Hamilton Depression Rating Scale*, 40,7% de las anorécticas y 23,6% de las bulímicas tuvieron puntajes en rango moderado o severo⁴³.

- Síntomas y signos afectivos en la AN

La depresión suele asociarse a la anorexia, la tristeza, el aislamiento, el llanto, la anhedonia, los sentimientos de minusvalía, el insomnio, sentimientos de culpa y desesperanza^{18, 45}. La existencia de síntomas afectivos en la AN ha llevado a muchos investigadores a concebirla como una variante del trastorno afectivo^{14,18,46,47}. Sin embargo, Turón⁴⁸ especifica que en la AN, la mala respuesta a los antidepresivos y la presunta presencia positiva de los marcadores biológicos de la depresión debidos a la malnutrición, alejan la posibilidad de considerar la AN como una modalidad del trastorno depresivo. Aproximadamente la mitad de las personas con AN afectadas de trastorno afectivo mayor, lo experimentan poco antes de iniciarse aquella^{49,50}. Hall y cols⁵¹ y Rosenvinge y Moulard⁵² observaron la asociación de peor pronóstico de AN cuando el paciente presentaba un trastorno depresivo. Según Piran *et al*¹, la presencia de anhedonia y disforia distinguirían a los pacientes con AN de los sujetos con depresión unipolar, ya que estos últimos presentarían mayores alteraciones del sueño y retardo psicomotor. Herzog y cols³ observaron que la depresión mayor fue el diagnóstico comórbido más común en AN en pacientes que habían solicitado tratamiento en centros de salud mental. Herpertz-Dahlmann y Remschmidt⁵³ relacionaron la depresión más con la inadaptación social que con la psicopatología específica de AN. Chinchilla⁵⁴ detectó síntomas depresivos previos a ésta en 38% de los casos y durante la enfermedad en el 62%. Estos síntomas suelen ser secundarios a la pérdida ponderal y el estrés permanente que implica la batalla consigo mismas y con el entorno para mantener sus comportamientos restrictivos, y que conllevan sentimientos de fracaso, inutilidad e infravaloración.

Existen escasos estudios que han considerado la desnutrición y evaluado comparativamente a los pacientes con AN, posterior a la ganancia ponderal. Pollice y cols⁵⁵, plantearon que el uso de síntomas físicos como criterio

diagnóstico de depresión, que se traslapan con las manifestaciones fisiológicas de la inanición o exceso de ingesta, como pérdida de peso, insomnio o hipersomnia, plantean cuestionamientos sobre la validez de las escalas de clasificación diagnóstica de depresión en trastornos de la conducta alimentaria.

Casper considera que la característica principal relacionada con la depresión en pacientes con AN, de diferentes edades, son los problemas de autoconcepto, incluyendo la autocrítica en torno a la imagen corporal y la autoestima^{2,56}. Laessle y cols⁵⁷, hallan que la autoevaluación corporal negativa se extiende entre 34% y 45% de la varianza en las puntuaciones de depresión en pacientes con trastornos alimentarios. Los pacientes con AN restrictiva presentan menos sintomatología depresiva que los compulsivo-purgativos⁵⁸⁻⁶⁰.

- *Trastornos afectivos en familiares de pacientes con anorexia nerviosa*

Wade y cols⁶¹ sostienen que los factores genéticos influyen significativamente en el riesgo para desarrollar AN y contribuyen sustancialmente en la comorbilidad observada entre ésta y depresión mayor.

Se ha identificado un elevado rango de trastornos depresivos en familiares de pacientes con AN comparados con familiares de poblaciones control. Diversas investigaciones^{38,62,63}, también hallaron *clusters* de trastornos afectivos en parientes de primer y segundo grado de pacientes con AN y depresión solapada. Strober³⁸ observó una fuerte evidencia de la transmisión familiar en AN y un ligero riesgo de padecer BN en mujeres familiares de primer grado de pacientes con AN, comparado con familiares de grupos controles sanos, apoyando las transmisiones independientes con un subgrupo de pacientes que padecen rasgos de ambos trastornos. Otros^{11, 64}, percibieron que el rango de historia familiar de depresión en pacientes con AN purgativa era entre 2 y 3 veces superior, comparado con los familiares de pacientes restrictivas.

Lázaro y cols⁶⁵ detectaron mayor presencia de trastornos afectivos en madres de pacientes con AN (11,8%) que en padres (6,3%). Strober y cols^{66,67} hallaron que las madres de pacientes con AN purgativa presentaron mayor prevalencia de trastornos afectivos.

Bulimia nerviosa (BN) y depresión

- *Prevalencia de trastornos afectivos en la BN*

En las pacientes bulímicas la incidencia de alteración afectiva fluctúa entre 52% y 83% y para depresión mayor entre 38% y 63%⁴⁰. Laessle y cols⁵⁷ hallaron mayores porcentajes de antecedentes personales de depresión en pacientes con BN (46%) *versus* una población no psiquiátrica (13,6%). Hatsukami y cols¹³ hallaron que un 43% de mujeres bulímicas presentaban trastorno depresivo. Stern y cols⁶⁸, Fornari y cols⁶⁹ y Fichter y Quadflieg⁷⁰, concluyeron que entre 30% a 60% de los pacientes con BN presentaban trastorno depresivo mayor. Rosen y cols⁶⁰, estimaron que 56% de las pacientes bulímicas, alcanzaba una puntuación de 20 en el *Beck Depression Inventory*⁷, cuyo punto de corte es de 10. La mayoría de los autores muestran altas cifras de prevalencia de trastorno afectivo mayor, que oscilan entre 24% y 77%^{3,11,69}. Piran y cols¹¹ hallan cifras del 36% de prevalencia para depresión mayor frente a 72% de trastorno distímico.

En los metaanálisis de BN y depresión se han observado dificultades metodológicas en muchos trabajos, incluyendo la variabilidad de criterios diagnósticos, la frecuente pérdida de controles, el uso de muestras clínicas en vez de población general, así como el reducido número de sujetos en las investigaciones⁷¹. Todo ello implica una gran controversia en los resultados concernientes a dicha relación⁷²⁻⁷⁴.

- *Síntomas y signos afectivos en la BN*

La BN se acompaña frecuentemente de sintomatología depresiva como tristeza, culpabilidad, baja tolerancia a la frustración, ansiedad, baja autoestima, alteración del sueño, abuso de sustancias e ideación suicida^{22,73,75,76}. Gruber y Disalver⁷⁷, opinan que algunos de sus síntomas -hiperfagia, comilonas de carbohidratos y aumento de peso-, son característicos de la depresión en los meses de invierno y apoyan la tesis de que los trastornos alimentarios preceden a los depresivos. No obstante, Mury y cols⁷⁸, piensan que estos cambios estacionales podrían tratarse de trastornos bipolares. Otros investigadores abogan a favor de que se trata de formas atípicas de trastorno depresivo, con humor disfórico, hiperfagia y exacerbación de síntomas vegetativos^{14,46}. Algunos expertos^{76,79} hallan frecuentes fluctuaciones en el estado de

ánimo en estas pacientes, donde el humor disfórico precede a los episodios de ingesta voraz. En pacientes con BN con síntomas similares a los pacientes con depresión mayor, la etiología de los síntomas depresivos puede tener efectos físicos secundarios causados por la pérdida de peso o fluctuaciones en el estado nutricional o por los patrones de pensamientos y conductas repetitivos que resultan de sentimientos de desesperanza, vergüenza, culpabilidad e ineficacia. No obstante, Walsh y cols¹⁴ señalan que sólo un 35% de las bulímicas presenta depresión atípica y Hudson y cols¹⁵ la encuentran en 11% en pacientes BN *versus* el 8% en mujeres jóvenes con trastorno depresivo mayor.

La culpabilidad, rumiación y disforia podrían aparecer en pacientes con BN como un epifenómeno, ya que cursa relacionado con la exacerbación de los trastornos de la conducta alimentaria⁸⁰. Mitchell y cols⁷¹ creen que los síntomas de trastornos depresivos podrían darse por las repercusiones sociales y psicológicas que acarrea la BN.

- *Trastornos afectivos en familiares de pacientes con bulimia nerviosa*

Pyle y cols⁷⁵, encuentran que el 48% de pacientes con BN en tratamiento tienen familiares de primer orden con trastorno depresivo. Hudson y cols^{12,64} hallaron que el 53% de los pacientes con BN presentaban parientes de primer orden con trastorno afectivo mayor. Para Hudson y cols⁴⁵, dado los diferentes estudios familiares, las similitudes neuroendocrinas y los estudios de respuesta terapéutica a los antidepresivos confirman que ésta sería una variante del trastorno afectivo. Kasset y cols⁸¹, determinaron que el riesgo mórbido predictivo de trastorno afectivo mayor en familiares de personas con BN era del 28% frente al 8,8% del grupo control. Bulik⁸² obtuvo un 37% de sujetos con BN y el 14% de sujetos control, tenían familiares de primer grado con trastorno depresivo mayor.

Trastorno por atracones y depresión

Varios estudios demuestran que más del 50% de los pacientes con trastorno por comilonas presentan antecedentes personales de depresión mayor, así como niveles elevados de sintomatología depresiva concomitante⁸³. Por otra parte, se estima que alrededor de 40% de

los pacientes depresivos obtienen un aumento de peso durante un episodio de depresión⁸⁴. Los pacientes obesos deprimidos tienden a ganar peso y a reducir su actividad cotidiana, ganando en tales episodios un peso considerable. Además, la tendencia a ganar o perder peso se mantiene a través de los episodios y si éstos son recurrentes se puede observar que el aumento de peso asociado a un bajo estado de ánimo puede contribuir a la obesidad o a un trastorno de la conducta alimentaria⁸⁴. Ricca y cols⁸⁵, observaron que 12% de las personas obesas presentaron trastorno por comilonas. La prevalencia de depresión mayor y distimia fue significativamente mayor entre obesos que entre controles. Marcus y cols⁸⁶, concluyeron que la severidad de la depresión en comedores compulsivos obesos estaba estrechamente ligada con la frecuencia de atracones.

Greenberg y Harvey⁸⁷ destacaron que la interacción entre la restricción alimentaria y los cambios de humor bifásicos fue el mejor predictor de la severidad de un trastorno por comilona, lo que implicaría un posible rol de la labilidad afectiva en el desarrollo de éste. Por otra parte, Kruger y cols⁸⁸ refieren que posibles mecanismos subyacentes por la alta frecuencia de trastorno por comilona entre sujetos bipolares, podrían tener en común la automodulación del ánimo mediante el modelo de mediación serotoninérgica.

Hipótesis en torno a la relación entre trastornos afectivos y alimentarios

Al presente, la relación entre ambos desórdenes permanece poco clara. Algunos autores sugieren que los trastornos de la conducta alimentaria son variantes de los trastornos afectivos^{46, 89-91}.

Vandereycken⁹² propuso que la AN y la BN pudiesen ser una variante de trastornos afectivos y puntualizaba que a mayor sintomatología de ambas patologías alimentarias, mayor era la patología depresiva. Se han barajado varias hipótesis al respecto; algunas afirman que las afecciones alimentarias no son una variante de un trastorno afectivo, ni un equivalente depresivo⁵⁴, sin embargo, estos supuestos han perdido consistencia. De hecho, muchos pacientes con desórdenes alimentarios informan de "comilonas" como un intento de mejorar su ánimo⁹³. También se ha

planteado la posibilidad de que factores ambientales y genéticos puedan conducir a un incremento de la vulnerabilidad para ambos desórdenes^{18,94}. Se ha argumentado que las bases biológicas que subyacen a estos trastornos y que implican una disfunción adrenérgica y serotoninérgica, pueden ser comunes. La inanición, a su vez, induce síntomas depresivos⁹⁵ que han sugerido similitudes en alteraciones serotoninérgicas entre depresión y trastornos alimentarios. Hudson y Pope⁹⁶ basándose en la respuesta al tratamiento antidepressivo, describen una familia de afecciones bajo el concepto de trastorno del espectro afectivo que incluye, entre otros, la BN, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico, que son añadidos a la depresión mayor⁵⁴. A su vez, McCarthy⁹⁷ propone que el ideal cultural de delgadez en las mujeres causa depresión en cifras mayores entre las mujeres que entre los hombres.

Trastornos de la conducta alimentaria en pacientes con trastornos afectivos

Existen escasos trabajos acerca de la incidencia de trastornos alimentarios en trastornos del estado de ánimo. En estudios en los que se ha determinado la relación temporal entre el trastorno alimentario y el trastorno depresivo, sólo en una pequeña minoría de casos se ha apreciado que la alteración del estado de ánimo precede al desorden alimentario^{57,98}.

Aproximadamente la mitad de las personas con AN afectadas de trastorno depresivo mayor, lo experimentan poco antes de iniciarse la AN^{49,50}. McElroy y cols⁹⁹, detectaron que la mayoría de los pacientes bipolares tenía un trastorno comórbido, pero sólo en 5% éste se trataba de una patología alimentaria, entre otros cuadros, asociada con una edad más temprana de inicio de los síntomas afectivos y del trastorno bipolar sindromático. La comorbilidad actual del eje I se asoció con una historia de desarrollo, tanto de aceleración cíclica y episodios más severos a través del tiempo.

Los datos epidemiológicos indican que la depresión invernal es más frecuentemente parte de un trastorno bipolar tipo II^{77,78,100}, observándose que la BN puede mostrar variaciones estacionales con empeoramiento invernal de síntomas bulímicos. En el trastorno afectivo estacional, pueden ocurrir comilonas, aunque menos frecuentemente episodios purgativos^{101,102},

que conducen a una ganancia ponderal significativa en alrededor del 10% de los pacientes. Otros investigadores, por el contrario, abogan a favor de que se trataría de formas atípicas de trastorno depresivo, con humor disfórico, hiperfagia y exacerbación de síntomas vegetativos⁴⁶.

Behar y cols¹⁰³ en un análisis comparativo entre pacientes femeninas con trastornos afectivos y alimentarios, en los puntajes globales tanto del EAT-40 (*Eating Attitudes Test*)¹⁰⁴ como del EDI (*Eating Disorder Inventory*)³² con sus ítems, las pacientes depresivas se mostraron más sanas en todos los indicadores de conducta patológica alimentaria, en comparación con las pacientes alimentarias. No obstante, al comparar las pacientes depresivas con las bipolares, las primeras presentaron puntajes más elevados en todos los factores del EDI³², apareciendo las bipolares, más sanas. Tanto las pacientes bulímicas como las pacientes con trastorno depresivo mayor, exhibieron de manera similar, sentimientos de inadecuación general, inseguridad, inutilidad y la sensación de no estar en control de sus propias vidas. Este rasgo ha sido descrito como la alteración fundamental en la AN¹⁰⁵ y forma parte de los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor, tanto en el DSM-IV¹⁰⁶ como en la CIE-10¹⁰⁷. Se ha sugerido asimismo que el concepto de ineficacia también incluye un componente de autoevaluación negativa (auto-concepto)²¹ en las pacientes anorécticas. Conjuntamente, como perfil común, tanto las anorécticas compulsivo-purgativas como las pacientes depresivas tuvieron una sensación de alienación y rechazo general a establecer relaciones cercanas, que ha sido identificado como una condición importante en el desarrollo y mantención de la AN^{108,109} y, a su vez, figura dentro de los requerimientos diagnósticos para el trastorno depresivo mayor¹⁰⁷. Queda planteada la incertidumbre de si estos atributos clínicos son o no específicos de un trastorno afectivo o de un trastorno del comportamiento alimentario, o más bien podrían considerarse como dimensiones orientadas a la estructura y funcionamiento de la personalidad en ambos tipos de pacientes.

Referencias

- 1.- Garfinkel P, Goldbloom D, Olmsted M. Body dissatisfaction in bulimia nervosa: Relationship to weight and shape concerns and psychological

- functioning. *Int J Eat Disord* 1992; 11: 151-61
- 2.- Casper R. Recognizing eating disorders in women. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34(3): 267-9
 - 3.- Herzog D, Keller M, Sacks N, Yeh C, Lavori P. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking and bulimics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1992; 31: 810-8
 - 4.- Serrallonga J, Pifarré J. Trastornos mentales y alimentación. En: Turón V (ed.). *Trastornos de la alimentación. Anorexia nervosa, bulimia y obesidad*. Barcelona: Editorial Masson, 1997
 - 5.- Devaud C, Nin A, Narring F, Ferron C, Michaud P. Eating disorders among female adolescents in Switzerland: Prevalence and associations with mental and behavioral disorders. *Int J Eat Disord* 1998; 24: 207-16
 - 6.- Strober M, Katz J. Do eating disorders and affective disorders share a common etiology? A dissenting opinion. *Int J Eat Disord* 1987; 6:171-80
 - 7.- Beck A. *Depression inventory*. Philadelphia: Center of Cognitive Therapy, 1978
 - 8.- Derogatis L, Lipman R, Rickels K, Uhlenhuth E, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behav Sci* 1974; 19: 1-15
 - 9.- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-96
 - 10.- Simpson S, Al-Muffi R, Derson A, De Paulo J. Bipolar II affective disorders in eating disordered inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 719-22
 - 11.- Piran N, Kennedy S, Garfinkel P, Owens M. Affective disturbance in eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173(7): 395-400
 - 12.- Hudson J, Harrison G, Jonas J, Yurgelun-Todd D. Phenomenologic relationships of eating disorders to major affective disorder. *Psychiatry Res* 1983; 9: 345-54
 - 13.- Hatzukami D, Eckert E, Mitchell J, Pyle R. Affective disorder and substance abuse in women with bulimia. *Psychol Med* 1984; 14: 701-4
 - 14.- Walsh B, Roose S, Glassman A, Gladis M, Sadik C. Bulimia and depression. *Psychosom Med* 1985; 47: 123-31
 - 15.- Hudson J, Pope H, Jonas J, Yurgelun-Todd D, Frankenburg F. A controlled family history study of bulimia. *Psychol Med* 1987;17(4): 883-90
 - 16.- Fairburn C, Welch S, Doll H, Davies B, O'connor M. Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case control study. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (6): 509-17
 - 17.- Hudson J, Katz D, Pope H, Hudson M, Griffing G, Melby J. Urinary free cortisol and response to the dexamethasone suppression test in bulimia: A pilot study. *Int J Eat Disord* 1987; 6: 191-8
 - 18.- Swift W, Andrews D, Barklage N. The relationship between affective disorder and eating disorders: A review of the literature. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 290-9
 - 19.- Cooper P. *Bulimia nervosa and binge eating: A guide to recovery*. London: Robinson Publishing Company, 1995
 - 20.- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor H. *The biology of human starvation*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1950
 - 21.- Bruch H. *Eating disorders. Obesity, anorexia and the person within*. New York: Basic Books, 1973
 - 22.- Russell G. Bulimia nervosa: An ominous variant of anorexia nervosa *Psicol. Med* 1979; 9: 429-48
 - 23.- Sabine E, Wood K, Walkeling A. Mood changes in bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 512-6
 - 24.- Levin A, Hysler S. DSM-III personality diagnosis in bulimia. *Compr Psychiatry* 1986; 2: 47-53
 - 25.- Pirke K, Pahl J, Schweiger U, Warnhoff M. Metabolic and endocrine indices of starvation in bulimia: A comparison with anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1985; 15: 33-40
 - 26.- Stunkard A, Rush J. The dieting depression: Incidence and clinical characteristics of untoward responses to weight reduction regimens. *Am J Med* 1957; 23: 77-86
 - 27.- Stunkard A, Rush J. Dieting and depression reexamined: A critical review of reports of untoward responses during weight reduction for obesity. *Ann Int Med* 1974; 81: 526-33
 - 28.- Cooper J, Morrison T, Bigman O. Mood changes and affective disorders in the bulimic binge/purge cycle. *Int J Eat Disord* 1988; 7: 469-74
 - 29.- Yager J, Gwirtsman H, Edelstein C. *Special problems in managing eating disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992
 - 30.- Herpertz-Dahlmann B, Wewetzer C, Remschmidt H. The predictive value of depression in anorexia nervosa. Results of a seven-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(2): 114-9
 - 31.- Fava M, Abraham M, Clancy-Colecchi K, Pava J, Matthews J, Rosenbaum J. Eating disorder symptomatology in major depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 140-4
 - 32.- Garner D, Olmstead M, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983; 2: 15-34
 - 33.- Casper R, Sabine L. An eight-year follow-up: Outcome from adolescent compared to adult onset anorexia nervosa. *J Youth Adolesc* 1996; 25: 499-517
 - 34.- Rastam M, Gillberg C, Gillberg C. Anorexia nervosa 6 years after onset: II. Comorbid psychiatric problems. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 70-6.
 - 35.- Casper R, Ostrov O. The self-image of adolescents with acute anorexia nervosa. *J Pediatrics* 1981; 98: 656-61
 - 36.- Casper R. Personality features in women with good outcome from restricting anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1990; 52: 156-70
 - 37.- Steiger H, Leung K, Puentes-Neuman G, Gottheil N. Psychosocial profiles of adolescent girls with varying degrees of eating and mood disturbances. *Int J Eat Disord* 1992; 11(2): 121-31
 - 38.- Strober M, Lampert C, Morrell W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study in anorexia nervosa: Evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disord* 1990; 9: 239-53
 - 39.- Lilienfeld L, Kaye W, Greeno C, Merikangas K, Plotnicov K, Pollice C *et al*. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of

- proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(7): 603-10
- 40.- Herzog D, Nussbaum K, Marmor A. Comorbidity and outcome in eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 843-59
 - 41.- Lucka I. Depression syndromes in patients suffering from anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* 2004; 38(4): 621-9
 - 42.- Herscovici C R, Bay L. Anorexia nervosa y bulimia. Amenazas a la autoestima. Buenos Aires: Editorial Paidós, 1990
 - 43.- Herzog D. Are anorexic and bulimic patients depressed? *Am J Psychiatry* 1984; 141(12): 1594-7
 - 44.- Halmi K, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 712-8
 - 45.- Hudson J, Pope H, Jonas J, Yurgelum-Todd D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder *Psychiatric Res* 1983; 9: 345-54
 - 46.- Liebowitz M, Quitkin F, Steward J. Phenelzine and imipramine in atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17: 159-61
 - 47.- Pope H, Hudson J. Is bulimia nervosa a heterogeneous disorder? Lessons from the history of medicine. *Int J Eat Disord* 1988; 7: 155-66
 - 48.- Turon V. Trastornos de la alimentación. Anorexia nervosa, bulimia y obesidad. Barcelona: Editorial Masson, 1997
 - 49.- Toro J, Vilardell E. Anorexia nervosa. Barcelona: Martínez Roca, 1987
 - 50.- Cervera S, Quintanilla B. Anorexia nervosa. Manifestaciones psicopatológicas fundamentales. EUNSA. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra S.A., 1995
 - 51.- Hall A, Slim E, Hawker F, Salmond C. Anorexia nervosa: Long-term outcome in 50 female patients. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 407-13
 - 52.- Rosenvinge J, Moulard S. Outcome and prognosis of anorexia nervosa. A retrospective study of 41 subjects. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 92-8
 - 53.- Herpertz-Dahlmann B, Remsschmidt H. Depression in anorexia nervosa at follow-up. *Int J Eat Disord* 1993; 14: 163-9
 - 54.- Chinchilla A. Anorexia y bulimia nerviosas. Madrid: Ergon, 1994
 - 55.- Pollice C, Kaye W, Greeno C, Weltzin T. Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to a state of illness in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997; 21: 367-77
 - 56.- Casper R, Offer D, Ostrov E. The self-image of adolescents with acute anorexia nervosa. *J Pediatr* 1981; 98: 656-61
 - 57.- Laessle R, Kittl S, Fichter M, Wittchen H, Pirke K. Major affective disorder in anorexia nervosa and bulimia: A descriptive diagnostic study. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 785-9
 - 58.- Casper R, Eckert E, Halmi K, Goldberg S, Davis J. Bulimia: Its incidence and clinical importance in patients with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1030-5
 - 59.- Eckert E, Goldberg S, Halmi K, Casper R, Davis J. Depression in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1982; 12: 115-22
 - 60.- Rosen A, Murkofsky C, Steckler N, Skolnick N. A comparison of psychological and depressive symptoms among restricting anorexic, bulimic anorexic and normal-weight bulimic patients. *Int J Eat Disord* 1989; 8: 657-63
 - 61.- Wade T, Bulik C, Neale M, Kendler K. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157(3): 469-71
 - 62.- Gershon E, Schreiber J, Guroff J, Hamovit J, Dibble E, Kaye W, *et al.* Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1419-22
 - 63.- Biederman J, Rivinus T, Kemper K, Hamilton D, Macfayden J, Harmatz J. Depressive disorders in relatives of anorexia nervosa patients with and without a current episode of non-bipolar major depression. *Am J Psychiatry* 1985; 128: 1495-6
 - 64.- Hudson J, Laffer P, Pope D. Bulimia related to affective disorder by family history and response to the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 685-7
 - 65.- Lázaro L, Toro J, Canalda G, Castro J, Martínez E, Puig J. variables clínicas, psicológicas y biológicas en un grupo de 108 pacientes adolescentes con anorexia nervosa. *Med Clíin* 1996; 107: 169-74
 - 66.- Strober M. A comparative analysis of personality organization in juvenile anorexia nervosa. *J Youth Adolesc* 1981; 10: 285-95
 - 67.- Strober M, Salkin B, Burroughs J, Morrell W. Validity of the bulimia restricter distinction in anorexia nervosa: Parental personality characteristics and family psychiatric morbidity. *J Nerv Mental Diseases* 1982; 170: 345-51
 - 68.- Stern S, Dixon K, Nemzer E, Lake M, Sansone R, Smeltzer D *et al.* Affective disorder in the families of women with normal weight bulimia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1224-7
 - 69.- Fornari V, Kaplan M, Sandberg DE, Matthews M, Skolnick N, Katz J. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992; 12: 21-9
 - 70.- Fichter M, Quadflieg N. Six-year course and outcome of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1999; 26: 359-85
 - 71.- Mitchell J, Specker S, De Zwaam M. Comorbidity and medical complications of bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl): 13-20
 - 72.- Chinchilla A, Padín J, Llinares C, Vega M, Arias F. Tratamiento psicofarmacológico de la bulimia nerviosa. *Actas Luso Esp Neurol, Psiquiatr Cienc Afines* 1993; 21(6): 211-20
 - 73.- Thomas P, Vallejo J. Trastornos afectivos y bulimia nerviosa. En: Turón V, editor. Trastornos de la alimentación. Anorexia nervosa, bulimia y obesidad. Barcelona: Editorial Masson, 1997
 - 74.- Kennedy S, Kaplan A, Garfinkel P, Rockert W, Toner B, Abbey S. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J Psychosom Res* 1994; 38(7): 773-82
 - 75.- Pyle R, Mitchell J, Eckert E. Bulimia: A report of 34 cases. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 60-4

- 76.- Johnson C, Larson R. Bulimia: An analysis of moods and behavior. *Psychosomatic Med* 1982; 44: 341-50.
- 77.- Gruber N, Dilsaver S. Bulimia and anorexia nervosa in winter depression: Lifetime rates in a clinical sample. *J Psychiatr Neurosc* 1996; 21: 9-12
- 78.- Mury M, Verdoux H, Bourgeois M. Comorbidity of bipolar and eating disorders. *Epidemiologic and therapeutic aspects. Encephale* 1995; 21: 545-53
- 79.- Kaye W, Ebert M, Gwirtsman H, Weiss S. Differences in brain serotonergic metabolism between nonbulimic and bulimic patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1598-601
- 80.- Edelstein C, Yager J. Eating disorders and affective disorders. En: Yager J, Gwirtsman H, Edelstein C (eds.). *Special problems in managing eating disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992
- 81.- Kasset J, Gerson E, Maxwell M, Guroff J, Kazuba D, Smith A, *et al.* Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1468-71
- 82.- Bulik C. Drug and alcohol abuse by bulimic women and their families. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1283-87
- 83.- Antony M, Johnson W, Carr-Nangle R, Abel J. Psychopathology correlates of binge eating and binge eating disorder. *Compr Psychiatry* 1994; 35(5): 386-92
- 84.- Weissenburger J, Rush J, Giles D, Stunkard A. Weight change in depression. *Psychiatry Res* 1986; 17: 275-83
- 85.- Ricca V, Mannucci E, Di Bernardo M, Mezzani B, Carrara, S Rizello S, *et al.* Psychopathological and clinical features among the ambulatory population of obese patients. *Minerva Psichiatr* 1996; 37(2): 53-8
- 86.- Marcus M, Wing R, Ewing L, Kern E, Gooding W, McDermott M. Psychiatric disorders among obese binge eaters. *Int J Eat Disord* 1990; 9: 69-77
- 87.- Greenberg B, Harvey P. Affective lability *versus* depression as determinants of binge eating. *Addict Behav* 1987; 12(4): 357-61
- 88.- Kruger S, Shugar G, Cooke R. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord* 1996; 19(1): 45-52
- 89.- Freud S. *Aus den Anfaengen der Psychoanalyse (1897-1902)*. London: Imago Publishing, 1950
- 90.- Cantwell D, Sturzenberger S, Burroughs J. Anorexia nervosa: An affective disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 1087-93
- 91.- Walsh B, Goetz R, Roose S, Fingerroth S, Glassman A. EEG-monitored sleep in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry* 1985; 20(9): 947-56
- 92.- Vandereycken W. Are anorexia nervosa and bulimia variants of affective disorders? *Acta Psychiatr Belg* 1987; 87: 267-80
- 93.- Kaye W, Gwirtsman H, George D, Weiss S, Jimerson D. Relationships of mood alterations to binge behavior in bulimia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 479-85
- 94.- Katz J, Kuperberg A, Pollack C, Walsh B, Zumoff B, Weiner H. Is there a relationship between eating disorder and affective disorder? New evidence from sleep recordings. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 753-9
- 95.- Jimerson D, Lesem M, Kaye W, Hegg A, Brewerton T. Eating disorders and depression: Is there a serotonin connection? *Biol Psychiatry* 1990; 28: 443-54
- 96.- Hudson J, Pope H. Fibromyalgia and psychopathology: Is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder"? *J Rheumatol* 1989; 16(19): 15-22
- 97.- Mc Carthy M. The thin ideal, depression and eating disorders in women. *Behav Res Ther* 1990; 28(3): 205-15
- 98.- Cooper P, Fairburn C. The depression symptoms of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 268-74
- 99.- Mc Elroy S, Altshuler L, Suppes T, Keck P, Frye M, Kirk D, *et al.* Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 420-6
- 100.-Levitan R, Kaplan A, Levitt A, Joffe R. Seasonal fluctuations in mood and eating behavior in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994; 16: 255-99
- 101.-Berman K, Lam R, Goldner E. Eating attitudes in seasonal affective disorder and bulimia nervosa. *J Affect Disord* 1993; 29: 219-25
- 102.-Krauchi K, Reich S, Wirz-Justice A. Eating style in seasonal affective disorder: Who will gain weight in winter? *Compr Psychiatry* 1997; 38: 80-7
- 103.-Behar R, Arriagada M, Casanova D. Trastornos de la conducta alimentaria y trastornos afectivos: Un estudio comparativo. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1407-14
- 104.-Garner D, Olmstead M, Bohr I, Garfinkel P. The eating attitudes test: Psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982; 12: 871-8
- 105.-Winokur G. Is there a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder? *Compr Psychiatry* 1980; 21: 460-8
- 106.-American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
- 107.-World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO, 1992
- 108.-Behar R. Trastornos de la alimentación y personalidad anormal. En: Riquelme R, Oksenberg A (eds.) *Trastornos de personalidad. Hacia una mirada integral*. Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Salud Mental, 2003
- 109.-Behar R. Trastornos de la conducta alimentaria: Clínica y epidemiología. En: Behar R, Figueroa G (eds.) *Anorexia nerviosa y bulimia. Clínica y terapéutica*. Santiago de Chile: Mediterráneo, 2004

Correspondencia a:

Rosa Behar Astudillo

Departamento de Psiquiatría Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

Casilla 92-V - Valparaíso- Fono/Fax: (56-32) 508550

Disforia en el trastorno bipolar: 2 casos representativos

Luis Risco N.⁽¹⁾, Hernán Silva I.⁽¹⁾, Eduardo Correa D.⁽¹⁾,
Pablo Arancibia S.⁽¹⁾ y Sergio Barroilhet D.⁽¹⁾.

Disphoria in bipolar Disorder: 2 representative cases

Dayer and Swann have proposed Disphoria as a mood state related to the Bipolar Disorder Spectrum, which is different from mania and depression, and it is not the combination of both components. We present two cases compatibles with this description, of alternating phases of mood disturbance in absence of maniac or depressive symptoms, and we point out some possible characteristics of the patients who present this clinical profile.

Key words: *disphoria, bipolarity.*

Resumen

Dayer y Swann han planteado que la Disforia es un estado anímico específico del Trastorno Bipolar, distinto de la manía y la depresión y no tan sólo una especie de mezcla de ambos componentes. Presentamos dos casos compatibles con esta descripción, de fases de alteración del ánimo en ausencia de síntomas maníacos o depresivos definidos, y señalamos algunas posibles características de los pacientes que presentan este tipo de perfil clínico.

Palabras claves: *disforia, trastorno bipolar.*

Perspectiva actual acerca de la Disforia en el Trastorno Bipolar

Recientemente se ha sostenido que es posible que, además de los episodios de manía y depresión descritos clásicamente, algunas de las fases del trastorno bipolar (TB) se caractericen por presentar un componente de Disforia^{1,2} e incluso que algunas de tales fases estén constituidas exclusivamente por éste componente³. Es posible asimismo que el componente de Disforia (D) tenga significado específico en términos de pronóstico y/o tratamiento^{4,5}, y además que las fases que no contienen manía o depresión y solo exclusivamente Disforia sean menos reconocidas por los médicos^{2,3}.

Este punto de vista, que en cierto modo

tiene un carácter novedoso, requiere ponerse en cuestión a fin de documentarlo apropiadamente o de descartarlo de manera sostenible. Un primer paso en esta dirección es la comunicación de casos representativos en los cuales eventualmente pueda distinguirse nítidamente la disforia de otros componentes clínicos de la bipolaridad, o más deseablemente, en los cuales la disforia sea el componente único discernible del cuadro. El propósito de esta comunicación es justamente ese: describir dos casos en los cuales la disforia es el componente esencial en la presentación, en ausencia actual de definidos síntomas maníacos o depresivos.

Sin duda un problema relevante es el de la definición de disforia. En este sentido, en la

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

literatura la discusión permanece abierta entre otras razones por la misma ausencia de tal definición. En algunas aproximaciones se considera como disfórico a un cuadro clínico tan solo por la mera presencia de irritabilidad. En términos generales, se considera dentro de la categoría disforia a configuraciones clínicas tan disímiles como, por una parte, la desinhibición y desorganización propias de la manía cuando se asocia a irritabilidad, así como por otra el ansioso hiperalerta que se aprecia en algunos tipos de depresión^{2,3}. Como se puede ver, se considera dentro de la definición de Disforia a una variedad de configuraciones clínicas entre las cuales es difícil notar un denominador común. Dayer¹ ha propuesto una descripción operacional de los elementos clínicos fundamentales de la disforia, los cuales serían:

- 1.- Expresiones de tensión subjetiva.
- 2.- Expresiones de irritabilidad subjetiva o sentimientos de hostilidad en reacción a estímulos externos.
- 3.- Conductas agresivas o destructivas.
- 4.- Suspacia.

En los casos que aquí presentamos no hemos adscrito a alguna definición específica de disforia. Mas bien nos ha llamado la atención en ellos la existencia de síntomas conductuales y experienciales que no caben dentro de la definición o descripción de manía o depresión, pero que indudablemente pueden considerarse como síntomas anímicos. El seguimiento de largo plazo así lo confirma entre otras razones porque ambos pacientes terminaron diagnosticados como bipolares y requiriendo de estabilizadores del ánimo para su óptimo manejo.

Caso 1: L.C. Hombre, 16 años. Estudiante.

Consulta por primera vez a los 15 años traído por sus padres por un cambio notorio en la personalidad en los últimos meses: de ser un adolescente tranquilo y adecuado a las normas ha pasado a comportarse de modo crecientemente desafiante, con pérdida notable del respeto a las reglas sociales hasta un punto que le ha traído problemas serios en la escuela y en otras instituciones. No se pesquisan posibles motivos en el ambiente familiar ni en otros ambientes en los que se desenvuelve. No presenta baja del ánimo ni síntomas compatibles con depresión, así como tampoco síntomas subjetivos ni circadianos de exaltación anímica a pesar de buscárselos dirigidamente.

Entre los antecedentes familiares mas relevantes destacan que su padre es portador de un Trastorno Depresivo Unipolar y que la madre ha recibido tratamiento por un episodio único de Depresión Mayor.

Se ingresa a psicoterapia individual y familiar con escasos resultados. Por un incidente menor termina agrediendo a golpes a su padre. Se torna fácilmente irritable, sin presentar anhedonia ni trastornos del ciclo sueño-vigilia. Abandona la psicoterapia rápidamente y se incorpora a su manejo dosis bajas de anti-psicóticos.

En una decisión del equipo terapéutico se decide ensayar con sales de litio. Al poco tiempo vuelve a ser el mismo de antes. Mantiene el tratamiento por pocos meses. Al abandonarlo, aparece una fase de depresión leve seguida de otra de hipomanía. Se reinstala el tratamiento con lo que se alcanza establemente la eutímia.

Caso 2: M.A. Mujer, 31 años. Estudiante universitaria.

Consulta por primera vez a los 17 años por repetidos intentos de suicidio y por un persistente sentimiento, difícil de describir, que la mueve a irritarse con facilidad y a guardar frascos con su propia sangre marcados con las fechas en las cuales los obtiene. La mayor parte del tiempo siente una mezcla de rabia, anhedonia y amargura. No siente pena ni melancolía. No presenta trastornos del ciclo de sueño-vigilia ni tampoco de tipo alimentario ni cognitivo.

Desde los 7 años exhibe períodos de duración variable con el tipo de sentimiento mencionado. Entre los 15 y los 17 años de edad hace 3 intentos de suicidio, todos impulsivos y asociados a peleas con familiares. El único antecedente pesquisable en la familia es que la madre ha recibido tratamiento por depresión mayor con anterioridad.

Se indica en esa oportunidad fluoxetina 20 mgrs/día con lo cual se alivia de las molestias subjetivas pero se exacerba la irritabilidad, por lo cual se suspende el fármaco. Se maneja con psicoterapia, con escaso resultado. No hace mas intentos de suicidio pero a los 21 años se rapa impulsivamente como resultado de una pelea con su pareja.

Vuelve a consultar a los 29 años por ideación suicida, vulnerabilidad emocional, anhedonia, baja de la energía, somnolencia diurna con aumento del tiempo total de sueño nocturno, "antojos" por carbohidratos y empeoramiento

matinal con alivio vespertino de los síntomas. Recibe venlafaxina hasta 300 mgrs/día con lo cual inicialmente aparecen sentimientos disfóricos semejantes a los experimentados en su primera consulta doce años antes, mejorando totalmente de la sintomatología depresiva cinco semanas después de iniciado el tratamiento. En la sexta semana presenta una hipomanía que cede al disminuir la dosis del antidepressivo. Se mantiene bien por seis meses, cuando recae por abandono de tratamiento. La reinstalación de la venlafaxina hace desaparecer nuevamente la sintomatología. Se agrega lamotrigina, con lo cual se mantiene en buenas condiciones hasta hoy.

Discusión

Los casos descritos, que no son de presentación excepcional en la experiencia de los clínicos dedicados a los trastornos del ánimo, constituyen en principio evidencia en la dirección de que existirían formas de la bipolaridad en las cuales la disforia es el elemento específico, sin que haya evidencia de sintomatología depresiva ni maníaca asociada. Es probable que períodos de disforia de esta clase se presenten de la misma manera que otros episodios de la enfermedad bipolar, con un perfil fásico dentro de la evolución de largo plazo del trastorno. La disforia se presentaría como un componente más de un cuadro con síntomas maníacos o depresivos predominantes¹ o bien en forma aislada.

Algunos rasgos de la disforia que podrían considerarse como característicos podrían ser los siguientes:

- Un estado inespecífico de íntimo disconfort subjetivo, difícil de reportar, semejante a una mezcla de angustia y rabia.
- No se aprecian síntomas definidos de la serie maníaca o depresiva.
- Conducta impulsiva, disruptiva y suspicaz.
- Antecedentes de trastornos del ánimo en familiares de primer grado
- En el largo plazo desarrollan episodios de bipolaridad definidos.
- Suelen mejorar con estabilizadores del ánimo.

Como aspectos adicionales potencialmente característicos se podrían mencionar:

- Principalmente sujetos adolescentes.
- Cambio en la personalidad reportado por los familiares.
- No son inusuales conductas autolíticas, en

particular del tipo que conduce a dolor físico como los cortes en las muñecas. Cuando ello ocurre, los pacientes hacen presente que *no han experimentado dolor físico, y si una notable sensación de alivio psíquico*, como si les sacaran un peso de encima, o como si se aliviase un vago e intenso dolor en el corazón.

La situación de la disforia como componente discernible en la bipolaridad es un tema abierto que requiere de discusión y de análisis metodológico riguroso. En una primera fase es necesario llegar a un acuerdo respecto de la definición de disforia, para lo cual es imprescindible en principio recoger observaciones clínicas hechas a ojo desnudo. En esa línea se inscribe esta presentación. Una discusión fructífera en este período debiera tener como resultado una definición capaz de sostenerse en el ámbito de la investigación con series de pacientes, lo que es posible sólo si los clínicos comunican sus puntos de vista acerca del tema y los someten al juicio de pares, para que posteriormente se puedan definir los criterios operacionales necesarios para efectuar las distinciones pertinentes. El campo conceptual alrededor de la noción de disforia es aún incierto y representa una oportunidad para la investigación realizada por médicos eminentemente clínicos, en una época en la cual se hace cada vez más necesario responder a las exigencias de fenotipización precisa que requiere la investigación genética, la cual esperamos sea capaz de entregar más respuestas a las preguntas fundamentales acerca de la enigmática enfermedad bipolar.

Referencias

- 1.- Dayer A, Aubry J-M, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2000; 2: 316-24.
- 2.- Swann A C. Depresión, manía, and feeling bad: the role of dysphoria in mixed status. *Bipolar Disord* 2000; 2: 325-7.
- 3.- Risco L. La Disforia en el Trastorno Bipolar. *Rev Trasts Ánimo* 2005; 2: 112-115
- 4.- Fergus A, Millera R, Luckenbaugh D, Levericha G, Findling R, Speera A, *et al.* Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord* 2003; 77: 71-8
- 5.- Dilsaver S, Chen Y, Shoaib A, Swann A. Phenomenology of Mania: Evidence for Distinct Depressed, Dysphoric, and Euphoric Presentations. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 426-30.

Síntomas catatónicos en la enfermedad bipolar

Fernando Ivanovic-Zuvic R.⁽¹⁾, Soledad Ramírez G.⁽¹⁾

Catatonic symptoms in bipolar disorder

It is presented the case of a diagnosed bipolar I patient who began with catatonic symptoms. Considerations about diagnostic criteria on Catatonia are made, together with the descriptions given by Leonhard and Kraepelin, which are compared with the contemporary diagnostic criteria manuals DSM IV and ICD 10.

Key words: Catatonia, Bipolar disorder; Mixed states.

Resumen

Se presenta un caso clínico de aparición de sintomatología catatónica en un paciente diagnosticado como bipolar I. Se efectúan consideraciones sobre los criterios diagnósticos de los cuadros catatónicos y los aportes efectuados por Leonhard y Kraepelin, los que son comparados con los manuales diagnósticos vigentes como el DSM IV y el ICD 10.

Palabras claves: Catatonía, Bipolaridad, Estados mixtos.

Una de las complicaciones más frecuentes en los trastornos del ánimo lo constituye la aparición de sintomatología catatónica. Este hecho, a menudo escasamente valorado, ha sido mencionado por varios autores señalando cifras de síntomas catatónicos en manías desde un 10% por Bonner y Kent en 1936, hasta las proporcionadas por Brauning en 1998 de un 31%. Entre estos porcentajes están los de Taylor y Abrahams en 1977 con un 28%, Lange en 1922 con un 25% y las de Kruger y Brauning en 2000 con un 27%¹.

El síndrome catatónico representa síntomas que pueden estar presentes en variadas condiciones clínicas, donde históricamente la esquizofrenia catatónica ha sido el cuadro mayormente vinculado con estos síntomas, desde que fuera descrito por Kart Kahlbaum y posteriormente incorporado en el concepto de Demencia Precoz formulado por Emil Kraepelin, separándola de la Psicosis Maníaco Depresi-

va. Desde entonces surgió la discusión acerca de la pertenencia de estos síntomas, ya sea formando parte de alguna de estas entidades o bien en sus proximidades como es el caso de la enfermedad esquizoafectiva. Esta situación se mantiene hasta la fecha, especialmente al considerar los criterios mantenidos por el manual diagnóstico DSM IV, donde los límites de los trastornos del ánimo se han ampliado junto a delimitaciones más estrictas de los cuadros esquizofrénicos. De este modo, este manual ha considerado la presencia de síntomas catatónicos en las alteraciones del ánimo como un criterio especificador².

Los estados estuporosos pueden estar presentes también en otras patologías como cuadros de origen psicógeno, aunque han sido habitualmente vinculados al síndrome catatónico, junto a otros síntomas y signos tales como mutismo, negativismo, catalepsia, flexibilidad cérea, estereotipias, obediencia au-

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

tomática, ambitendencia, fenómenos en eco, amaneramientos. En consecuencia, la aparición de estos síntomas deben hacer pensar en una multiplicidad de entidades clínicas, siendo los trastornos del ánimo una de las posibilidades a considerar. Para evaluar esta condición y establecer las características que pueden adoptar estos síntomas en los trastornos del ánimo, se describirá un caso clínico que en el momento de ser hospitalizado presentó un estado estuporoso, planteándose varias alternativas diagnósticas, entre las cuales está la catatonía con algunas de sus manifestaciones.

Caso clínico

P. V. N. Sexo masculino, 52 años, separado, con pareja estable hace 15 años, 4 hijos (2 de actual pareja), estudios universitarios completos.

El paciente ingresa a la Clínica Psiquiátrica Universitaria en Noviembre de 2005, incapaz de aportar historia siendo llevado por su familia pues desde una semana atrás estaba “muy acelerado, irritable e insomne”. El día anterior al ingreso se agrava este estado ensimismándose, respondiendo sólo con monosílabos, amaneciendo al día siguiente rígido y mutista.

Días previo al ingreso, el paciente viaja de provincia a Santiago, para hacerse cargo de asuntos económicos de la familia, mostrando un progresivo aumento de la actividad psicomotora, con disminución de horas de sueño sin cansancio posterior, aumento de la actividad intencionada, irritabilidad, verborrea, aumento en el tono de la voz.

Durante este período presenta alucinaciones auditivas (“voces y murmullos lejanos”), despersonalización (“mis dedos cambian de forma”), ideas delirantes de persecución, daño e influencia (“me querían controlar a través del teléfono”, “hipnotizar a través de internet”, “como que mi familia me quería perjudicar”), desrealización (“...el mundo se vuelve complejo...”), taquipsiquia (“pensamientos se ponen rápidos, como desordenados”). Se agrega temblor, sudoración, desorientación junto a un estado con imposibilidad de moverse y mutismo, por lo que los familiares deciden llevarlo al servicio de Urgencia donde se decide su hospitalización. Previo a su ingreso se medicaba con clomipramina 100 mg/d, venlafaxina 150 mg/d, olanzapina 5 mg/d, oxcarbazepina 600

mg/d, alprazolam 1 mg/d.

En la anamnesis remota, no presenta antecedentes psiquiátricos hasta 1978 (a los 25 años), hospitalizándose en la Clínica Psiquiátrica Universitaria durante 3 semanas por cuadro de inicio brusco y breve duración, sin desencadenantes claros, de características similares al cuadro actual, que se cataloga como un delirio onírico y es dado de alta con terapia antipsicótica, la que no mantiene posteriormente.

Permanece estable, ejerciendo su profesión hasta año el año 2000 (47 años), cuando presenta un episodio que es catalogado como depresión mayor, tratado ambulatoriamente con antidepresivos, sin evidencia de viraje.

Posteriormente, permanece asintomático hasta agosto 2004 (51 años), en que acontece su segunda hospitalización durante quince días, por un cuadro precedido de aumento de la actividad motora de 2 semanas de evolución al que se agregan alucinaciones auditivas e ideas delirantes de persecución con un compromiso cualitativo de conciencia. El paciente refiere haber hecho uso irregular de fluoxetina y benzodiacepinas un año atrás, sin supervisión médica. Se planteó el diagnóstico de Episodio Psicótico Breve, en observación manía inducida por fluoxetina. Al alta se indica tratamiento con oxcarbazepina y olanzapina.

Como antecedentes familiares, refiere que su madre ha cursado por cuadros depresivos junto a una dependencia al alcohol, una hermana con trastorno de pánico y agorafobia, un hermano con depresión en tratamiento. Sin antecedentes específicos de bipolaridad, esquizofrenia o intentos de suicidios.

En su personalidad premórbida destacan rasgos hipertímicos, con un adecuado ajuste social, familiar y laboral.

En las patologías médicas destacan antecedentes de hipercolesterolemia, nefrolitiasis con uso de litotripsia extracorpórea en año 2000. En los antecedentes quirúrgicos figuran una apendicectomía y una resección prostática transuretral 4 años atrás. No hay antecedentes de consumo de drogas ni alcohol.

En el examen mental de ingreso se observa a un paciente de aspecto desordenado, hipomímico, con escaso contacto visual, vigil, mutista.

El examen físico y neurológico fue normal. En los exámenes de laboratorio destaca solo

hipercolesterolemia, TAC cerebral dentro de límites normales, EEG dentro de límites fisiológicos, detección de drogas en orina negativos.

Al día siguiente al ingreso, el paciente está más tranquilo y cooperador, No refiere ideas delirantes, aunque impresiona temeroso y paranoide, con alucinaciones auditivas (“voces lejanas”), sin conciencia de enfermedad, siendo su motivo de ingreso “un problema estomacal”.

Su psicomotricidad está exacerbada, expansivo en el contacto, bromea con los entrevistadores. Alude a su cuadro previo a una “crisis de estrés”, recordando lo ocurrido y las ideas delirantes que experimentó.

Se inicia tratamiento con olanzapina y se agrega ácido valproico, plateándose la posibilidad de un trastorno bipolar. En el transcurso de la hospitalización se mantiene estable, ajustándose conductualmente, sin alteraciones en su estado de conciencia, desapareciendo los síntomas psicóticos, mostrando rasgos de personalidad hipotímicos.

El ácido valproico se eleva en dosis crecientes, hasta 1.500 mg/d, siendo bien tolerado, sin efectos adversos. Una vez estabilizado se decide su alta, en buenas condiciones a los 23 días de hospitalización, con posterior control ambulatorio.

DIAGNÓSTICOS AL ALTA:

- Eje I: Trastorno Bipolar Tipo I. Episodio de Manía con síntomas psicóticos y catatónicos
- Eje II: Temperamento hipertímico
- Eje III: Hipercolesterolemia
- Eje IV: Estrés laboral
- Eje V: 60-70

En sus controles posteriores evoluciona de manera satisfactoria, regresando a su trabajo y asistiendo a controles mensuales. Se aprecia eutímico, con buena tolerancia a fármacos. Se disminuye progresivamente la dosis de olanzapina y se mantiene sólo con ácido valproico 1.500 mg al día. A los 3 meses post alta el paciente continúa estable y sin reaparición de la sintomatología.

Discusión

El cuadro clínico de su ingreso se consideró

como un estado estuporoso, pues se caracterizó por un síndrome clínico con akinesia y mutismo con atención preservada. Existía falta de respuestas con aparente alteración de conciencia. El discurso y movimientos espontáneos estaban ausentes o reducidos al mínimo, permaneciendo el paciente inaccesible a los estímulos externos.

Tradicionalmente, el síndrome catatónico se ha vinculado a varias entidades clínicas como el estupor benigno o síndrome de Kahlbaum, la catatonía excitada, también considerada excitación maniaca, la catatonía periódica, la manía deliriosa o delirio maniaco, el estado oneiroide o oneirofrenia. Otras entidades son la catatonía maligna o catatonía letal, el síndrome neuroléptico maligno o catatonía inducida por neurolépticos.

Históricamente ha sido el Síndrome de Kahlbaum o Catatonía Retardada, también denominado “estupor benigno” el cuadro que representó a estos estados, siendo descrito de la siguiente forma: “el paciente permanece quieto, sin hablar, rígido, con una facie como una máscara, ojos con una mirada distante, no responde a estímulos, puede haber flexibilidad cética. Deja la impresión de una profunda angustia, una inmovilidad debida a algún shock mental”¹. Los síntomas aparecen por cortos períodos y tienden a recurrir con un curso benigno y un pronóstico favorable. Kahlbaum menciona que estos episodios pueden formar parte de estados melancólicos.

En la Catatonía Periódica, los episodios de estupor se alternan con excitaciones durante años sin que los pacientes muestren deterioro. Permanecen por períodos de mutismo, posturas impuestas, negativismo, rigidez, fenómenos en eco, estereotipias, con un curso benigno, pues sólo el 3% cursan hacia esquizofrenia. Según la terminología propuesta por Leonhard se describen dos formas de catatonía. La Catatonía Sistemática posee un curso crónico, progresivo sin remisión con antecedentes familiares de esquizofrenia. El diagnóstico actual en este último caso sería el de esquizofrenia. La otra forma de evolución, según Leonhard, es la Catatonía Periódica con impulsividad, estereotipias, agresividad, negativismo, estupor, alteraciones posturales, mutismo, flexibilidad cética con antecedentes familiares de cuadros semejantes. Estos cuadros fueron clasificados como psicosis cicloides, una entidad diferente

de la esquizofrenia y de las psicosis maníaco depresivas³.

La manía deliriosa o estado oneiroide se presenta como estados de ensoñación, desrealización, con alteración de la conciencia. Surge agitación, inquietud, agresividad hacia terceros o autoagresividad. Cursan con confabulaciones y alteraciones neurovegetativas que acompañan a las estereotipias, alteraciones posturales, ecolalia, ecopraxia, negativismo, obediencia automática. Estos pacientes habitualmente no recuerdan sus experiencias y se observan en cuadros como psicosis exógenas, epilepsia, algunas esquizofrenias y cuadros maníacos.

La catatonía maligna, también denominada catatonía letal, psicosis aguda fulminante, manía de Bell, catatonía perniciosa se asocia a fiebre y desequilibrio neurovegetativo, con estados estuporosos o de excitación que pueden llevar a la muerte. Cursa con delirios y un discurso incoherente. El paciente no se alimenta o ingiere líquidos, con deshidratación e importante compromiso del estado general. El síndrome neuroléptico maligno corresponderá a en esta categoría.

Cuadros más próximos a las alteraciones del ánimo son la catatonía excitada, también denominada excitación catatónica, manía deliriosa o delirio maníaco. En estos estados aparece actividad motora excesiva, discurso desorganizado, desorientación, confusión, confabulaciones. Se observa en cuadros de exaltación maníaca y estados tóxicos agudos. La catatonía excitada es un cuadro agudo, de corta duración. La excitación catatónica está acompañada de otros síntomas maníacos. Para algunos autores, ambos estados forman parte de un episodio maníaco.

En los actuales sistemas clasificatorios se describen síntomas catatónicos en cuadros anímicos. En el DSM IV aparece tanto para episodios depresivos como maníacos (bipolares I) y también mixtos, bajo la categoría de especificadores. Síntomas catatónicos mencionados en el DSM IV son catalepsia (incluida flexibilidad cérea), estupor, actividad motora excesiva, negativismo extremo, movimientos estereotipados, amaneramientos, gesticulaciones, ecolalia o ecopraxia. El cuadro clínico debería poseer al menos dos de estos síntomas. Se menciona que al menos 10% de las hospitalizaciones se presentan síntomas catatónicos,

de los cuales 25-50% están asociados a trastornos del ánimo y entre un 10-15% vinculados a esquizofrenia.

Para el ICD 10, los síntomas catatónicos aparecen en la evolución de cuadros depresivos (episodio depresivo grave con síntomas psicóticos). No son mencionados en las manías, considerando sólo como fenómenos psicóticos a las ideas delirantes y alucinaciones en congruencia o no con el estado anímico⁴).

El paciente descrito presentó al momento del ingreso un cuadro caracterizado por un estado estuporoso junto a sintomatología neurovegetativa, mutismo, precedidos por elementos delirantes y alucinatorios, planteándose un síndrome catatónico, aunque faltaban otros elementos para considerarlo como un síndrome catatónico más elaborado. La alternativa de un síndrome neuroléptico maligno producto de haber recibido fármacos antipsicóticos fue desestimada por los exámenes de laboratorio pertinentes. El paciente no estaba en condiciones de aportar datos a la historia clínica por su mutismo, por lo que solo a partir de descripciones proporcionadas por los familiares se obtuvo una historia que señalara la probable condición etiológica. Frente al aumento de la actividad, taquipsiquia, expansividad, irritabilidad, disminución de las horas de sueño sin cansancio posterior y euforia durante la semana previa al ingreso, la posibilidad de un estado maniforme fue considerado como probable cuadro de base, donde el estado estuporoso podría ser una expresión de esta misma condición. La aparición de un estado estuporoso también puede estar vinculado a cuadros depresivos, especialmente formando parte de cuadros melancólicos, acompañados de catalepsia, obediencia automática, fenómenos en eco junto a deshidratación por falta de alimentación y sintomatología neurovegetativa. De este modo, existía una correlación directa entre los síntomas catatónicos y elementos de la línea maniforme, planteándose la presencia de ambos en forma conjunta.

Los manuales diagnósticos vigentes consideran esta posibilidad tal como se ha mencionado. Sin embargo, aproximaciones diferentes se pueden efectuar ante esta condición. Kraepelin formuló el concepto de estados mixtos, en los cuales se combinan elementos de la

línea depresiva con las manías, o más bien elementos de inhibición con excitación en forma conjunta. Para este autor un estado mixto resulta de la combinación de las polaridades inhibición-excitación en tres esferas de la vida psíquica, el pensamiento, el ánimo y la motilidad. De este modo, se obtienen seis estados mixtos además de las manías y depresiones puras. Entre éstos se encuentran las depresiones son fuga de ideas, la depresión agitada, la manía depresiva, la manía con pobreza de pensamiento, la manía inhibida y el estupor maniaco⁵. Esta perspectiva no es necesariamente coherente con la planteada por el DSM IV con respecto a los estados mixtos, pues éstos son definidos en la medida que se cumplen criterios tanto para episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día por al menos una semana. Además la alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar una hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás o hay síntomas psicóticos. Los síntomas no corresponden a efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica.

En este manual no se considera a los síntomas de la línea catatónica como presentes en los estados mixtos, sino que permanecen aparte como un especificador de manía. Para Kraepelin los estados estuporosos pueden representar una forma de mixtura en la cual el pensamiento y la actividad se encuentran inhibidos y el ánimo basal excitado. También la inhibición de la actividad puede presentarse en las formas de manías inhibidas, pero a diferencia de la anterior el pensamiento y el ánimo están excitados y la motórica muestra inhibición. De este modo, se podría plantear que un cuadro catatónico

puede estar representado por un episodio mixto tanto en las variantes de estupor maniaco como de manía inhibida.

De este modo, el paciente podría corresponder a varias alternativas siguiendo las proposiciones de los manuales diagnósticos vigentes, o bien según autores como Leonhard o Kraepelin.

Se puede concluir que sintomatología de la línea catatónica puede surgir en manías, acompañando a la hiperactividad, taquipsiquia, euforia, irritabilidad, expansividad, grandiosidad. La catatonía sería según diversos estudios más frecuente en cuadros bipolares que en la esquizofrenia, confundiendo con éstas últimas¹. Kraepelin menciona que un 50% de los cuadros catatónicos se vinculan con depresiones, pero también síntomas catatónicos acompañan a las manías⁵.

Errores diagnósticos podrían provenir de no reconocer la naturaleza multiforme de las manías. El estupor y otros síntomas catatónicos podrían ser confundidos con apagamiento emocional, en el cual los síntomas catatónicos pertenecerían a la esquizofrenia. De este modo, sería conveniente considerar que no se debería hacer el diagnóstico de esquizofrenia frente a síntomas catatónicos con algún síntoma anímico presente.

Referencias

- 1.- Fink M, Taylor M A. Catatonia. Cambridge; Cambridge University Press, 2003: 114-30
- 2.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 317-91
- 3.- Leonhard K. Classification of Endogenous Psychoses. New York: John Wiley and Sons, 1979: 139-54
- 4.- CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Grafilago, 1993: 107-22
- 5.- Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Bristol: Thoemmes Press, 2002: 99-116.

La euforia del último Nietzsche.

I. El comienzo del final

Gustavo Figueroa C.⁽¹⁾

The euphoria of the late Nietzsche.

I. The beginning of the end

Background. This article attempts to evaluate the mood disorder that Nietzsche suffered from the last year of his lucid life. **Method.** In a two-part series, a detailed description of his daily life and his mental symptomatology during 1888 is given. **Results.** He was moderately stable as well exceptionally productive from January 1888 until he rushed in madness in January 1889. **Conclusions.** A meticulous analysis of his own creativity over this year shows that his emotional illness supplied material peculiar to his nature for his philosophy.

Key words: elation, Nietzsche, mood disorder, organic.

Resumen

Antecedentes: Este artículo intenta evaluar el trastorno del humor que sufrió Nietzsche el último año de su vida lúcida. **Método:** En una serie de dos artículos se entrega una descripción minuciosa de su vida cotidiana y sintomatología mental durante 1888. **Resultados:** Él estuvo moderadamente estable así como excepcionalmente productivo desde enero de 1888 hasta que se precipitó en la locura en enero de 1889. **Conclusiones:** Un análisis detallado de su propia creatividad durante ese año muestra que su trastorno del humor proporcionó material peculiar a su esencia para su filosofía.

Palabras claves: Euforia, Nietzsche, Enfermedad del ánimo, organicidad.

El 3 de enero de 1889 - quizás 5 de enero, no quedó bien establecido - caía Nietzsche en la locura que lo acompañaría hasta el final de sus días, 25 de agosto de 1900¹⁻³. A pesar del tiempo transcurrido su diagnóstico no está del todo claro aún hoy. Lo que está más allá de cualquier duda es que padeció de un proceso orgánico del sistema nervioso central que lo condujo, a los 44 años, a una demencia progresiva. Lo más probable, aunque no incuestionable, es que fue afectado por una parálisis cerebral de origen sifilítico que fue destruyendo su parénquima cerebral y dejando huellas ciertas en algunos de sus órganos, especialmente

ojos y genitales⁴⁻⁹.

Se ha discutido con profusión de datos, recuerdos personales, testimonios, teorías y apasionamiento ideológico su cuadro clínico por las implicancias médicas, filosóficas, éticas, espirituales y culturales de su extraordinaria figura que, a no dudarlo, lo ubican como el pensador occidental más decisivo de fines del siglo XIX¹⁰⁻¹³. Se ha oscilado entre dos extremos, la idealización o la devaluación, porque jamás se ha conseguido evitar el situar en el centro del debate su dramática pérdida de la razón. Por una parte, desde el ámbito filosófico, se ha dicho que "en esto tenían que desem-

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

bocar los veinte años de su carrera, el abismo¹², o “el destino, ser dinamita, tal como Nietzsche lo sentía, va más allá de las fuerzas de un pensador¹⁴, o como él mismo apuntaba, “casi siempre ha sido la locura la que ha allanado el camino para el nuevo pensamiento¹⁵, o, contrariamente, para Heidegger “la explicación biográfico-psicológica y la búsqueda, igualmente integral, de todos los «datos» sobre la «vida» de Nietzsche y las opiniones de sus contemporáneos, es un engendro de la manía psicológico-biológica de nuestra época” porque, lo que de verdad encarna Nietzsche, es que “en él se concentra y llega a su acabamiento en un respecto decisivo... todo el pensamiento occidental¹⁰. Por otro lado, desde su muerte la medicina lo desmenuzó inmisericorde, “si encontráis perlas no penséis que todo es un rosario. Sed recelosos, ya que este hombre es un enfermo cerebral¹⁶, o, si se sigue el estilo de sus escritos, se halla “una progresión de ideas delirantes constantemente repetidas..., un torrente de palabras ensordecedoras que brotan a borbotones...y que tienen su fundamento en procesos orgánicos morbosos¹⁷, o que su cuadro propiamente psicopatológico se desencadenó ya hacia 1880 como “parálisis estacionaria”, y que avanzó muy lentamente sin afectar a la inteligencia a consecuencia de una “hipomanía leve”, como lo prueban sus vivencias extáticas anormales, registradas en sus cartas y cuadernos de apuntes, y que dieron origen a *Aurora* (1881), *La ciencia jovial* (1882) y especialmente el *Zarathustra* (1883-1885)^{18,19}. Doble riesgo: desconocer la locura malentendiéndola como ontología de los fundamentos últimos, o, psiquiatrizar el pensar metafísico originario.

“¿Se me ha entendido?...Yo no soy un hombre, soy dinamita..., [soy un destino]”, dice Nietzsche al hacer un recuento de su vida en el otoño de 1888 en *Ecce homo*²⁰. Lo que parecería un testimonio flagrante de su insanidad o de un delirio de grandeza, ha llegado a ser el enigma fundamental y la tarea básica por resolver que su persona nos ha legado hasta el día de hoy²¹. Con agudeza Klossowski apunta a lo acertado de las palabras de Nietzsche cuando, al recordar el estupor de los discípulos, su incomprensión ante las palabras y los gestos de Jesús al hablarles de la Crucifixión y luego presenciar su martirio, lo calificó como la mayor ironía de la historia universal²². Nosotros

también “estamos bajo el signo de la ironía misma¹². Nuestro estupor, la incomprensión en que nosotros nos encontramos en pleno siglo XXI es enfrente a las palabras y gestos de Nietzsche en el momento de precipitarse en el precipicio, porque Nietzsche es la encarnación misma de la contradicción, de la reunión antipódica de razón y sinrazón - así como Cristo era la contradicción, la unión paradójica entre hombre mortal y Dios eterno.

Desde el punto de vista psiquiátrico son muchas las preguntas que suscita su ser. Sus respuestas arrojarían penetrantes perspectivas en la esencia del sujeto humano enfermo de espíritu, incluyendo la creatividad y la genialidad, como lo demostró Jaspers hace años atrás al acentuar lo ilimitado, desmesurado y fracasado de su proyecto existencial, “como si, para él, todo lo positivo tuviese que representarse por negación²³. O en palabras suyas en las que revela su propio sino, “*hybris* [orgullo sacrílego e impiedad] es nuestra actitud hacia nosotros mismos²².”

Queremos reducirnos a una cuestión por las implicancias que tiene tanto para su vida como para la psiquiatría actual. El día 27 de diciembre de 1888 aparece la primera idea delirante evidente en carta dirigida a su amigo Franz Overbeck: “...trabajo en una *Promemoria* para las cortes europeas con el fin [de formar] una liga antialemana. Quiero aprisionar al “imperio” (*Reich*) en una camisa de hierro y provocarlo a una guerra desesperada. No tendré las manos libres hasta que no tenga antes en las manos al joven emperador (*Kaiser*) con todos sus accesorios²⁴. Después seguirán unas cuantas “cartas o papeles de la locura”, como se las ha conocido. Tres hechos resaltan de inmediato: la brusquedad de su aparición, el reducido número de escritos propiamente delirante y el breve lapso que durará esta producción ya que, después del 6 de enero de 1889, no escribirá nada más, salvo ciertas líneas inconexas mientras estuvo internado en las clínicas psiquiátricas o en su hogar, y que son producto de la vigilancia extremada ejercida sobre él^{25, 26}. La pregunta es ¿fue tan brusco su inicio o existieron indicios suficientemente claros, más allá de toda duda, de una alteración mental un tiempo antes? En otras palabras, ¿hay huellas como para pensar que su mal ya se estaba gestando de una manera oculta y, si fuera así, qué nos revelan estos signos de Nietzsche?

Resolver esta materia discutida nos conduce a circunscribirnos al año 1888 porque aquí parecen gestarse los cambios decisivos^{27,28}.

De partida queremos mencionar dos dificultades metodológicas graves. La más importante es la de interpretar retrospectivamente el material, distorsionarlo desde su enfermedad posterior atribuyéndole un significado que podría no haberlo tenido en sus momentos -la peligrosa *Nacträglichkeit* tan conocida por Freud y nunca resuelta de manera satisfactoria, cercana al reproche que le hizo Fließ de "lector de pensamiento que no hace sino leer en los otros sus propios pensamientos"^{29,30}. La segunda es de Volz que asegura que ya no se puede obtener más información valiosa de lo publicado por los archivos y que todo lo novedoso que se ha dicho sobre la enfermedad de Nietzsche los últimos años proviene de documentos inéditos procedentes de hallazgos recién revelados, por lo que ahora se precisa concentrarse en el estudio historiográfico de fuentes frescas para avanzar más - sólo en el Archivo Weimar se han juntado cerca de 35.000 cartas por su hermana Elisabeth⁴.

Con respecto a lo primero corresponde a la esencia de la hermenéutica, esto es, toda interpretación está pre-dirigida por supuestos conceptuales que hacen posible encontrar lo que ya de antemano se está buscando - "la conciencia expuesta a los efectos o eficacia de la historia [previa]": lo que hay que tener presente, dice Gadamer, no es eludir o ignorar la dificultad sino adentrarse en el "círculo hermenéutico", y estar atento para aprovechar sus posibilidades tanto como a soslayar sus riesgos y limitaciones³¹. Sobre lo segundo, leer es un proceso que se lleva a cabo en varios respectos o niveles y nos parece que todavía no se han recorrido todas sus ricas potencialidades como para decretar que esta vertiente está agotada o se ha convertido en estéril.

En el caso de Nietzsche si proyectamos ejecutar una lectura fresca resulta esta compleja en grado superlativo - las falsificaciones procedentes de su hermana han sido desechadas en su totalidad (*la soeur abusive*, se la ha motejado) -, puesto que reclama varias perspectivas por la enorme cantidad de fragmentos póstumos (*Nachgelassene Fragmente*), inéditos, cartas, postales, telegramas. De ahí que dividiremos nuestra investigación en dos partes. En la primera nos atenderemos con riguro-

sa fidelidad a los manuscritos y hechos concretos - fechas, palabras, contextos - con el fin de señalar el cambio objetivamente comprobable de su existencia, tormentosa hasta esos instantes, pero que a partir de ahora se transfigura de manera lenta, progresiva y sustancial. En la segunda buscaremos penetrar en el significado psiquiátrico y alcance vital de este cambio de su ser, aprovechando la peculiarísima condición que él mismo quiso imprimir a su producción al dejarla como expresión ambigua tanto de su intimidad más profunda como de su pensar más ontológico, esto es, una suerte de mixtura entre asociación libre personal y auto-revelación filosófica.

Un acto sintomático

Según era su costumbre desde hacía bastante tiempo, Friedrich Nietzsche [1844-1900] mudaba su lugar de residencia durante el año para así soportar mejor los rigores de las distintas estaciones debido a su predisposición hipersensible a los cambios climáticos que afectaban seriamente su estado de salud. Habiendo pasado el invierno en Niza, el día 2 de abril de 1888 resuelve a último momento partir hacia Turín. Escribe precipitadamente varias cartas y al tomar el tren comienzan los errores. Perdió su equipaje porque lo envió en dirección equivocada, en el punto de empalme de Savona se subió a un vagón que iba en destino contrario, a Génova, y no Turín. En San Piero d'Arena se dio cuenta de su confusión y se sintió tan mal que decidió quedarse en este pueblo ubicado en las afueras de Génova por dos noches, que no las tenía programadas. Retomando luego su antiguo itinerario el 5 de abril se baja nuevamente en Savona para esta vez subir al tren en dirección correcta a Turín. Sin embargo, le sucede algo que "me puso enfermo". Apenas veía sin sus anteojos y difícilmente se podía comunicar con las personas porque manejaba sólo algunas palabras de italiano. Se enrabó y volcó su ira contra los habitantes a quienes acusó de querer explotarlo con los altos precios que le cobraban y que él no podía cancelar. A consecuencia del episodio sufrió una violenta jaqueca que lo inmovilizó en la cama.

El 10 de abril, y habiendo llegado a Turín, se quejó del peor viaje que hubiera hecho en toda su vida. "Aunque parecía sólo un pequeño viaje, aquel fue quizá el más desgraciado que yo

haya hecho. En el camino me invadió una profunda debilidad, de manera que todo lo hice mal y estúpidamente... No debería arriesgarme a viajar otra vez solo"²⁴. Sus primeros días no pudo conciliar el sueño y quedó con temor irracional a trasladarse sin compañía. "¡Ni siquiera soy un anciano todavía! ¡Soy sólo un filósofo, me encuentro sólo al margen del las cosas, comprometedoramente sólo al margen de las cosas!", se quejó a su amigo Overbeck²⁴.

¿Es esta equivocación al tomar el tren una distracción de un olvidadizo profesor de filosofía²⁸ (a pesar que hacía mucho tiempo recorría distintos países por sí solo)? ¿Es una desorientación lacunar? ¿Es una modificación en su relación consigo mismo?

Cambios en la percepción de sí mismo y su obra

A su amiga Meta von Salis le escribe el 22 de agosto: "A todo esto tengo delante de mí cierto libro [mi escrito *La genealogía de la moral*, 1887]. La primera ojeada al mismo me ha proporcionado una sorpresa: he descubierto un largo *Prólogo* a la *Genealogía*, cuya existencia había olvidado... En el fondo, no tenía en la memoria más que el título de los tres tratados; el resto, es decir, el *contenido*, se me había ido de la cabeza. Eso es consecuencia de una actividad mental extrema, que ha llenado este invierno y esta primavera, y que, por así decirlo, había levantado un *muro* en medio. Ahora el libro vuelve a revivir en mí - y, al mismo tiempo, el estado del pasado verano del cual surgió..., pero en aquel tiempo tuve que encontrarme en un estado de inspiración casi ininterrumpida"²⁴.

A su más fiel discípulo Heinrich Köselitz le comunica el 9 de diciembre: "lo leí en estos días [*Así habló Zarathustra*, 1883-1885] y casi me morí de emoción... Desde hace algunos días, hojeo en mis escritos, *para los que ahora por primera vez me siento a su altura*... ¿Entiende usted eso? Todo lo hice muy bien, pero jamás había tenido una idea de ello... ¡Diablos, lo que allí se encuentra!"²⁴.

Al mismo Köselitz le reitera su condición el 22 de diciembre: "¡Muy curioso! Desde hace 4 semanas entiendo mis propios escritos - aún más, los aprecio. Con toda seriedad, nunca supe lo que significaban; mentiría si quisiera decir que, excluido el *Zarathustra*, ellos me

hubieran impresionado... Antes de ayer leí el *Nacimiento [de la tragedia, 1872]*; algo indescriptible, *profundo*, delicado, feliz"²⁴.

Con un acento muy particular y como dándole a entender algo inescrutable de su interioridad, se dirige a Köselitz el 30 de octubre: "Querido amigo, ayer me miré detenidamente al espejo - nunca he tenido esta apariencia. Ejemplar, de un estado de ánimo excelente, bien alimentado y diez años más joven de lo que debiera permitirse"²⁴.

El día 26 de junio envía con apremio *El caso Wagner* para su inmediata publicación a su editor Naumann, acompañado de numerosas inserciones e indicaciones precisas de naturaleza tipográfica. Al cabo de una semana le fue devuelto el escrito por ilegible. Debó volver a rescribirlo completamente²⁸.

En la última versión escrita por Nietzsche de *El Anticristo* se encuentra una indicación suya de finales de diciembre para dejar una página en blanco a fin de insertar allí una "Ley contra el cristianismo". No se halló esta "Ley" sino, en su lugar, un borrador destinado al apartado 4 del capítulo sobre *El caso Wagner* en *Ecce homo*. El folio que contiene la "Ley" muestra en sus márgenes restos de goma de pegar. Esto significa que alguna vez estuvo pegado a algún escrito - quizás al final mismo de *El Anticristo* - y que no era visible a primera vista sino al trasluz. No se entiende el motivo. A lo mejor pegó el folio para que fuera descubierto sólo en el momento de salir a la luz pública. Köselitz lo sabía de forma indirecta puesto que afirma, en los momentos de editar esta obra por el Archivo Weimar: "Véase la última página del manuscrito de *El Anticristo*, visible al trasluz"³².

Desde que en noviembre de 1881 había escuchado la ópera *Carmen* de Bizet no cesó de alabarla, aún de experimentar sentimientos de éxtasis o felicidad indecibles en los momentos en que la veía representada. Inesperadamente le dice a Carl Fuchs el 27 de diciembre: "Lo que digo sobre Bizet, no debe usted tomarlo en serio; tal como yo soy, Bizet no entra en consideración para mí ni mil veces. Pero actúa muy fuertemente como *antítesis* irónica contra Wagner"²⁴.

Aquí se muestra una transformación inequívoca con respecto a sí mismo como a sus obras y su gusto ¿producto de trastornos del recuerdo? ¿Expresión directa de lo que el día 14 de diciembre del anterior año 1887 había

descrito a su amigo Carl Fuchs como su imperiosa e ineludible “necesidad en primer lugar de una nueva extrañeza, una despersonalización”²⁴. ¿Quizás una despersonalización auténtica?

Rupturas inesperadas

El día 9 de octubre rompe inopinadamente con Hans von Bülow - primer marido de Cosima Wagner y perteneciente al círculo de Richard Wagner -, aún antes que este tuviera oportunidad de expresarle su aceptación o rechazo, como Director de la orquesta de Hamburg, a la petición que Nietzsche le hiciera de dirigir la ópera “El león de Venecia” de su amigo Heinrich Köselitz: “No ha respondido usted a mi carta [10 de agosto]. Le prometo que de una vez por todas le dejaré tranquilo. Supongo que usted se dará cuenta de que el primer espíritu de la época le había expresado un deseo”²⁴. Nietzsche conocía la lentitud para responder de von Bülow por lo atareado de su cargo, y porque con anterioridad, a causa de otras circunstancias, había recibido una carta de su esposa en representación de él producto de esa costumbre suya de dilatar en exceso las contestaciones epistolares.

Más imprevisto todavía es su término con su amiga, confidente y mentora Malwida von Meysenbug, amistad que se remontaba al año 1872 y al grupo íntimo de Wagner. Le envió su escrito *El caso Wagner* para pedirle que le recomendara un traductor al francés. Ella reaccionó enérgicamente contra las violentas expresiones vertidas en el libro que calificó de difamaciones. Aunque Nietzsche sabía de antemano que ella era fiel a la memoria de Richard Wagner -muerto en 1883- y que por tanto no podía estar de acuerdo, le respondió el 18 y 20 de octubre: “Para que este bufón [Wagner] supiera granjearse la creencia... de ser la «última expresión de la naturaleza creadora», su «última palabra», por así decirlo, necesitó efectivamente de genio, pero de un genio del engaño... Yo mismo tengo el honor de ser lo contrario, «un genio de la verdad»...; y perdone usted que tome otra vez la palabra. Pudiera ser la última vez. Poco a poco he ido rompiendo todas mis relaciones humanas por repugnancia a que se me tome por otra cosa de lo que soy. Ahora le toca a usted...Jamás ha comprendido usted una palabra mía”³³.

En un confuso incidente con su editor Ernst Fritsch porque éste había publicado en su

revista *Musikalisches Wochenblatt* un artículo de Richard Pohl contraatacando a *El caso Wagner* de Nietzsche, le reconvinó con dureza en carta del 18 de noviembre: “Usted tiene la distinción de tener en la editorial la obra del primer hombre de todos los milenios...De todas partes recibo verdaderos escritos de homenaje, tales como una pieza maestra de sagacidad psicológica, sin igual, o como una verdadera redención de un peligroso malentendido.. ¿Y el editor del *Zarathustra* [Fritsch] toma partido contra mía?...Con sincero *desprecio*... [firmado] Nietzsche”. Y le confidencia a continuación a Köselitz que le dijo “¡Negociemos los dos, señor Fritsch! Bajo estas circunstancias no es posible dejar mis obras en sus manos ¿Cuánto quiere usted por todo en conjunto?...Si se llega al punto de que yo tenga en las manos toda mi literatura, eso sería un golpe maestro”²⁴. Sin embargo, pocos días después, el 30 de noviembre, tuvo que echar pie atrás por la fuerte cantidad de dinero que Fritsch le pedía y que él no disponía, reconciliación que se llevó a cabo gracias a la mediación de su otro editor Georg Naumann, pero con posterioridad a que Nietzsche le había revelado a éste el 26 de noviembre que “la acción [de Fritsch] no es sólo una falta de tacto sino *una ofensa al honor*”.

La indignación que le generó la carta de su hermana Elisabeth con ocasión de su cumpleaños el día 15 de octubre le motiva a que le cuente a su amiga Meta von Salis su ruptura, aunque de este quiebre no tenemos la postal enviada al Paraguay donde ella se encontraba: “Mi hermana me declaró con extremo desdén para mi cumpleaños, que yo haría bien en comenzar a ser «famoso»...Sería una bella canallada que ella creyese en mí...Esto dura ya siete años [mi disputa con mi hermana]”²⁴. Sin embargo, la discordia fue más penetrante y con mayores repercusiones. Al despeñarse en la locura Nietzsche estaba corrigiendo un folio del *Ecce homo* lleno de insultos a Elisabeth y su madre, que fue censurado después por su hermana, y que no vio la luz pública sino en 1969 por medio de Colli y Montinari³⁴. Allí dice al hablar de sus ancestros: “Cuando busco la antítesis más profunda de mí mismo, la incalculable vulgaridad de los instintos, encuentro siempre a mi madre y a mi hermana, - creer que estoy emparentado con tal *canaille* [gentuza] sería una blasfemia contra mi divinidad. El trato que

me dan mi madre y mi hermana, hasta este momento, me inspira un horror indecible”³⁵.

El 18 de julio se distancia con desatino, pero con menor violencia, de ciertos dichos de Carl Fuchs, antiguo amigo de Basilea, como se los narró después a Overbeck el 20 de julio, de modo que, pese a todo, su amistad continuó: “Es organista en la sinagoga de Danzig: puedes imaginarte que, de la manera más sucia, se ríe del servicio divino judaico... ciertas indiscreciones repugnantes e indecorosas sobre su madre y padre, [hicieron] que perdiera la paciencia y del modo más áspero me prohibí [de responderlas] tales cartas”²⁴. El 29 de julio revierte por completo la situación y se acerca a él: “No es necesario ni deseable que alguien tome partido por mí. Al contrario, una dosis de curiosidad como la que nos inspira una planta extraña, acompañada de una resistencia irónica, me parecería una posición incomparablemente más inteligente en relación con mi persona”²⁴.

¿Por qué una persona que le repelía el discutir y pelearse con alguien, cuyas maneras sociales eran delicadas y consideradas casi en grado extremo, presentó tales conductas inusuales ese año? Ya sabemos que él había cortado el año anterior también imprevistamente con su antiguo camarada Erwin Rohde a causa de una disputa de menor importancia sobre la valía de Hyppolite Taine: “No mi viejo amigo Rohde, no permito a nadie hablar con tal falta de respeto sobre Mr. Taine, y menos que nadie a ti, porque va contra toda decencia tratar así a alguien de quien sabes que yo le tengo en la mayor estima. ¡No lo tomes a mal! Pero creo que si sólo conociera de ti esa manifestación, te despreciaría por la falta de instinto y de tacto que en ella se expresa”²⁴. Sin embargo, diatribas de esta envergadura fueron acumulándose con las semanas, contra los profesores “tontos” que había frecuentado recién en la aldea de Sils María porque nunca habían oído hablar de Stendhal, contra su amigo Overbeck porque era un amargado y dominado por su mujer, contra Köselitz por ser un lisonjero, asno obstinado y encarnación misma de la “pesadez alemana”. Esto rencores ¿son producto de algo emocional profundo, reprimido hasta esos instantes? ¿Expresan una sobrevaloración desmesurada de sí? ¿Son muestras de pérdida del sentido de la distancia y mesura inherentes a la convivencia social?

Problemas de dinero y edición de sus obras

Durante toda su existencia Nietzsche fue especialmente austero en su vivir y, después de su jubilación prematura por enfermedad en 1879, se acrecentó su frugalidad y sencillez por falta de medios económicos, de modo que tuvo que frecuentar pensiones modestas, comer en lugares humildes, vestir con sencillez espartana, pasar frío y hambre. Lo toleró con especial estoicismo y nunca se quejó con rencor o envidia ni se arrimó a terceros para que lo sustentaran²⁸.

Acabamos de mencionar que Nietzsche se peleó con uno de sus editores, Ernst Fritsch, por lo que él consideró un agravio hacia su persona y su obra. Después de la carta del 18 de noviembre buscó apaciguar las aguas el 30 del mes: “Una vez bien sopesado todo, no puedo llegar al precio [solicitado]. En realidad yo preferiría que toda la literatura estuviera en unas solas manos..., pero me resulta imposible aceptar lo que usted me pide. Atentamente Dr. Nietzsche”²⁴. Pero desde esos instantes se dedicó febrilmente a tratar de conseguir dinero y, por vez primera en su vida, instó a sus conocidos y amigos a que le apoyaran monetariamente.

El 26 de noviembre le urge a su amigo Paul Deussen: “Mi vida llega ahora a una cima: unos cuantos años todavía y la tierra temblará bajo un tremendo relámpago... No se trata de un capital enorme, dado que mi *Zarathustra* se leerá tanto como la Biblia... *In summa*: necesito 10.000 táleros ¡Piénsalo, viejo amigo! No quiero ningún regalo, se trata de un préstamo al interés que sea”²⁴.

Parecido a Franz Overbeck el 22 de diciembre, ya que él le administraba los ingresos procedentes de su jubilación de la Universidad de Basilea: “En fin, por primera vez en mi vida podría tomar dinero prestado para eso [impresión de mis libros], puesto que mi «capacidad de pago» en los próximos años no debería ser en absoluto menospreciable [pues dentro de dos meses seré el primer nombre sobre la tierra]”²⁴.

Overbeck trata de disuadirlo recordándole que las compensaciones no se dan por toda la vida sino por un determinado número de años, y que la suma requerida correspondía a tres años de todas sus pensiones, según le relató después a Kösselitz³⁶. Nietzsche se deja con-

vencer sólo a medias y le responde el 29 de diciembre en dos misivas diferentes: “Tu carta no me sorprende. A nadie le cargo en la cuenta si él no sabe quién soy yo...Que no soy un hombre, sino que soy un destino, eso no es ningún sentimiento que se pueda comunicar. Tú tampoco necesitas creerme hoy: yo mismo creo en eso muy a disgusto... Dejar pasar el asunto con Fritzsche es, en todo caso, lo más racional”²⁴.

Pero la situación no es tan simple porque le escribe inmediatamente a Andreas Heusler-Sarasin el 30 diciembre: “... [Fritzsche] precisamente se equivoca en el momento en que me voy a hacer «famoso internacionalmente»...; a la moral del asunto: necesito 14.000 francos aproximadamente. Considerando que mis próximas obras se vendan no por miles, sino por decenas de miles, y, además, en francés, inglés y alemán a la vez, puedo ahora permitirme sin reparos tomar un préstamo por tal cantidad”³⁷.

Es cierto que Paul Deussen y Meta von Salis le enviaron espontáneamente algunos francos como apoyo a su persona, además de que un desconocido docente de la Universidad de Berlín y admiradores suyos de Kiel le hicieron donativos por intermedio de Deussen al saber por intermedio de este de su estrechísima situación pecuniaria³⁸. Pero ¿no existió una imprudencia inexcusable, como aseguraba Overbeck? ¿No se extralimitó en la consideración de lo que ingresaría por sus obras? ¿No modificó sustancialmente su manera de conducirse y de ser al solicitar dinero prestado a

diferentes personas? ¿No se sobrevaloró con mucho a sí?

La producción filosófica durante el año 1888

La dedicación de Nietzsche a su obra fue absoluta y absorbió la totalidad de su existencia desde joven, lo que se tradujo en numerosos libros, multitud de apuntes y notas, y una nutridísima correspondencia³⁹⁻⁴². En el año de 1888 se produjo un crecimiento notable en su productividad como quizás nunca antes había acontecido. De hecho aparecieron, o estuvieron terminados para la imprenta, seis libros de distinta extensión^{20,22,27,35,43-47}. Empezó a mandar sus apuntes en oleadas y, al recibir las pruebas de imprenta, corregía, modificaba, suprimía, agregaba párrafos, recorría con minuciosidad los caracteres tipográficos y exigía prontitud en la ejecución de los procesos de edición -llegó a mandar tres tarjetas postales o telegramas el día 20 de diciembre a Naumann para aclarar detalles ínfimos propios de su escrupulosidad. En la Figura 1 se visualiza la celeridad del ascenso en el ritmo de su trabajo hacia el final del año en Turín.

El caso Wagner comienza a darle una redacción definitiva el 15 de mayo y hacia el 26 de junio decide que está listo. Ya dijimos que tuvo que rescribirlo porque fue considerado ilegible por Naumann. El 17 de julio lo manda nuevamente, se inician con premura las correcciones junto a Köselitz, y acaba adicionándole dos notas finales y el epílogo el 24 de agosto. A principios de septiembre sale a la

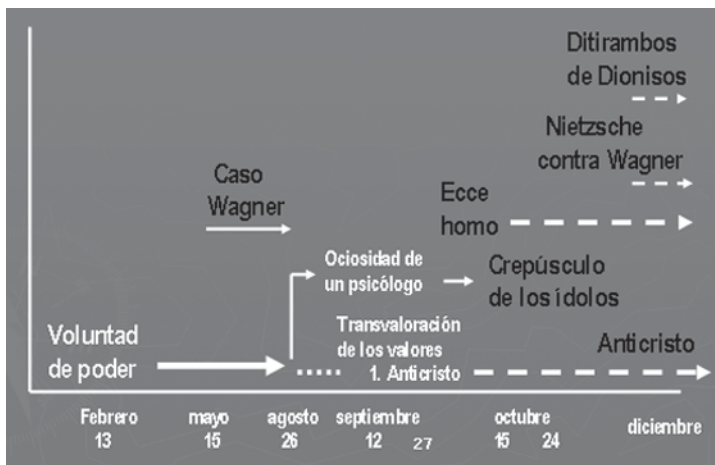


Figura 1. Producción filosófica de Nietzsche durante el año 1888.

venta en librerías.

Crepúsculo de los ídolos fue producto de un intensísimo trabajo preparatorio porque Nietzsche estaba sumergido desde el invierno del año anterior en la elaboración de su gran libro teórico denominado provisionalmente *La voluntad de poder*. El 26 de agosto confecciona un último bosquejo de esta *opera magna* después de reiterados intentos insatisfactorios o frustrados. Súbitamente, todo cambia dentro de él. Renuncia a lo que hasta esos momentos era la razón de su vida y se niega a sí mismo escribiendo una especie de compendio accesible y fácilmente digerible. A partir del resto de agosto emprende el darle forma definitiva y en los inicios de septiembre ya le tiene puesto el nombre de *Ociosidad de un psicólogo*. El 12 de septiembre lo tiene finiquitado: “una tarea desmesuradamente grave y decisiva, la cual, si es comprendida, escindirá la historia de la humanidad en dos mitades”, le dice a Deussen. Köselitz recibe las pruebas de imprenta y le recomienda el 20 de septiembre cambiar el título porque “me suena demasiado modesto...”, el paso de un gigante ante el cual las montañas tiemblan en sus fundamentos, no es ya el paso de un «ocioso». El 27 de septiembre le denomina por fin *Crepúsculo de los ídolos o cómo se filosofa con el martillo* de modo que los últimos pliegos los corrige a toda prisa hasta el 24 de octubre.

El Anticristo. Maldición sobre el cristianismo tiene una historia paralela a la del texto anterior porque también fue un capítulo de *La voluntad de poder*, bautizada formalmente el 13 de febrero como “primera redacción”. Inmediatamente después del 26 de agosto, al renunciar a esta obra capital, su nuevo ensayo lo titula *Transvaloración de todos los valores*. El 12 de septiembre se zambulle en la escritura de un esbozo preliminar de esta *Transvaloración* cuyo primer capítulo es *El Anticristo*^{32, 43}. Redacta frenéticamente sus páginas y el 30 de septiembre lo termina. De improviso, el último día de diciembre de 1888 opta por borrar todo vestigio de la *Transvaloración de todos los valores* tachándolo como subtítulo con tinta oscura y, como obra totalmente independiente, se decide por el título de *El Anticristo. Maldición sobre el cristianismo*. Ya hablamos de que se produjo una extraña confusión, o intención oscura, o advertencia misteriosa, al dejar pegada con goma la “Ley contra el cristianismo” de modo

que esta quedó oculta y sólo se podía ver al trasluz después de una exhaustiva inspección.

El día de su 44 cumpleaños, el 15 de octubre, resuelve “contarse su vida a sí mismo” y surge el *Ecce homo*. Lo termina a mediados de noviembre después de haberle llamado de distintas maneras (“*In vita media*. Anotaciones de un agradecido”, “Friedrich Nietzsche, *de vita sua*. Traducido al alemán”, “El espejo. Ensayo de una auto-valoración”). Pero continúa mandando multitud de *addenda* e innovaciones hasta el 29 de diciembre que transforma sustancialmente el importante capítulo “Por qué soy tan sabio”, capítulo que contiene los durísimos ataques a su madre y hermana mencionados más arriba. De hecho ha tenido que rehacerse nuevamente - una edición definitiva al parecer - para incorporar insospechados complementos que aún hasta hoy habían pasado desapercibidos³⁵.

Nietzsche contra Wagner surgió en diciembre de una petición que hizo a Carl Spitteler para que este hiciera públicos una serie de extractos de los ataques que él venía propagando sostenidamente desde hacía más de diez años contra Wagner, con el fin de probar documentalmente que su alejamiento del músico databa de antiguo. Spitteler rehusó por carta pero ya antes de recibir la respuesta Nietzsche se había arrepentido de su encargo y él trabajó con celeridad en ellos. El 22 de diciembre volvió a arrepentirse y resolvió no publicarlo porque “el *Ecce homo* contiene todo lo esencial sobre ese asunto”. A pesar de ordenar el paro de su impresión, la imprenta continuó mandándole pliegos para su corrección. Surgió de improviso otra idea nueva y caviló hacer un libro en conjunto con Carl Fuchs y Heinrich Köselitz llamado “El caso Nietzsche, por Peter Gast y Carl Fuchs (observaciones marginales de dos músicos)”. Estas oscilaciones violentas obedecieron pues a varios motivos: parece que consideró que no disponía de tiempo suficiente para pulir adecuadamente el *Nietzsche contra Wagner*, además que lo fundamental ya lo había expresado en los últimos textos, asimismo empezó a darse cuenta de que la aparición simultánea de varios textos de él en el mercado los haría concurrir entre sí y, por fin, la presión de la imprenta no le dio tiempo para reflexionar, sino sólo a remendar o parchar, lo que se iba presentando día a día de acuerdo a los acontecimientos¹.

El aumento impresionante de sus publicaciones, la celeridad de su escribir, la ideación permanente de proyectos inéditos ¿corresponden a una mayor profundización en su metafísica o son resultado de una urgencia interior incontrolable? Los virajes, mudas, modificaciones, ¿aprehenden mejor aquello que su filosofía buscaba sin concesiones desde hacía un año o son una indecisión producto de una intromisión de pensamientos que lo inundan desde su intimidad dejándolo sometido a sus caprichos?

Conclusión preliminar

Los hechos relatados hasta aquí muestran ciertas peculiaridades que ayudan a entender la persona y obra de Nietzsche el último año de su vida lúcida. 1] No existen elementos para postular una psicosis hasta la carta del 27 de diciembre de 1888, a pesar de que algunas de sus expresiones son ambiguas por el uso sutil de las metáforas, estilo que empleaba con acierto sin igual en sus escritos a partir de 1881 con *Aurora. Reflexiones sobre los prejuicios morales*; 2] No se puede comprobar la irrupción de un quiebre del sentido de su existencia como se suele observar en los momentos del surgimiento incomprensible de los procesos orgánicos^{48,49}; 3] Extremosidad en algunas de sus características personales y en sus formas de reacción que van más allá de su compleja naturaleza, naturaleza de por sí insólita cuya originalidad siempre estuvo presente desde su época de estudiante y que hicieron que él se destacara con nitidez de sus más aventajados camaradas, aunque ahora se fue perfilando peligrosamente hacia lo más singular pero extraño; y 4] Acercamiento a un modo de ser extra-vagante, como explica Binswanger aludiendo a la etimología de la palabra alemana *Ver-stiegenheit*, un ascender demasiado alto, un subir hacia las cimas más encumbradas de la existencia aunque desajustadamente, con una pérdida de su base de sustentación segura en la tierra, o sea, pérdida especialmente de sus cimientos que conlleva la constante posibilidad de precipitarse y caer estrepitosamente, de fracasar rotundamente o constituirse en des-afortunada (*mißglückt*)⁵⁰.

En la segunda parte del trabajo veremos que la infiltración subterránea e insidiosa de una afectividad desbordante e invasora permitirá entender esta elevación en las alas

desbocadas de la imaginación que le hacen elegir constituirse en el ser de excepción. De manera casi consciente admite no fundamentar ya más su ser en la realidad-evidente-y-natural-de-la-vida-cotidiana (*natürliche Selbstverständlichkeit*)^{51,52}. Él ya lo había previsto en noviembre de 1886: "La antinomia de mi.... situación y forma de existencia reside... en el hecho de que todo lo que necesito, en cuanto *philosophus radicalis* - libertad con respecto a la profesión, a la mujer, a los hijos, a la patria, a la fe, etc., etc. -, aparece a mi sentimiento como una de tantas privaciones, en cuanto, felizmente, soy un ser viviente, y no una simple máquina de analizar"⁷⁴.

Referencias

- 1.- Janz C P. Friederich Nietzsche. Biographie. 3 Bänden. München: Hanser, 1978-1979
- 2.- Ross W. Der ängstliche Adler. Friederich Nietzsches Leben. Stuttgart: Deutsche Verlags-Anstalt, 1989
- 3.- Safranski R. Nietzsche. Biographie seines Lebens. München: Hanser, 2000
- 4.- Volz P D. Nietzsche im Labyrinth seiner Krankheit. Eine medizinisch-biographische Untersuchung. Würzburg: Königshausen und Neumann, 1990
- 5.- Figueroa G. La enfermedad de Nietzsche. Folia Psiquiátrica 1996; 2: 85-99
- 6.- Fuchs J. Friederich Nietzsches Augenleiden. Münchner medizinische Wochenschrift 1978; 120: 631-634
- 7.- Podach E F. Die Krankheit Friederich Nietzsches (Teil 1). Deutsches Ärzteblatt 1964; 61: 43-48
- 8.- Podach E F. Die Krankheit Friederich Nietzsches (Teil 2). Deutsches Ärzteblatt 1964; 61: 99-104
- 9.- Hankowitz M. Über das Krankenjournal Friederich Nietzsches und dessen Verbleib. Confina psychiatrica. Grenzgebiete der Psychiatrie 1975; 18: 42-47
- 10.- Heidegger M. Nietzsche. Pfullingen: Neske, 1961
- 11.- Nehamas A. Nietzsche, Leben als Literatur. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 1991
- 12.- Klossowski P. Nietzsche et le cercle vicieux. Paris: Artre, 1969
- 13.- Fink E. Nietzsches Philosophie. Stuttgart: Kohlhammer, 1966
- 14.- Schmidt H J. Friederich Nietzsche: Philosophie als Tragödie. En: Speck Jv, Hrsg. Grundprobleme der großen Philosophen. Philosophie der Neuzeit. Band III. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 1983. p. 198-241
- 15.- Nietzsche F. Morgenröte. Werke in drei Bänden. Band I. München: Hanser, 1966. p. 1010-1279
- 16.- Möbius P. Über das Pathologische bei Nietzsche. Leipzig: Barth, 1906
- 17.- Nordau M. Entartung. 2. Auflage. 2Bände. Berlin: Springer, 1893
- 18.- Lange-Eichbaum W. Nietzsche als psychiatrisches Problem. Deutsche medizinische Wochenschrift 1930; 56: 1537-1540

- 19.- Lange-Eichbaum W. Nietzsche. Krankheit und Wirkung. Hamburg: Leffenbauer, 1947
- 20.- Nietzsche F. Ecce homo. Wie man wird, was man ist. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p.1063-1159
- 21.- Mann T. Nietzsches Philosophie im Lichte unserer Erfahrung. Werke. Band 3. Schriften und Reden zur Literatur, Kunst und Philosophie. Frankfurt: Suhrkamp, 1968. p. 21-49
- 22.- Nietzsche F. Der Antichrist. Fluch auf das Christentum. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p.1161-1235
- 23.- Jaspers K. Nietzsche. Einführung in das Verständnis seines Philosophierens. 2. Aufl. Berlin: de Gruyter, 1950.
- 24.- Nietzsche K. Sämtliche Briefe. Kritische Studienausgabe in acht Bänden. Band 8. Berlin-New York-München: DTV-de Gruyter, 1986
- 25.- Colli G. Introducción a Nietzsche. Valencia: Pre-textos, 2000
- 26.- Montinari M. Nietzsche Briefwechsel. Kritische Gesamtausgabe. Nietzsche-Studien 1975; 4: 374-431
- 27.- Montinari M. Nietzsches Nachlaß von 1888 oder Textkritik und Wille zur Macht. En: Salaquarda HvJ, Hrsg. Nietzsche. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1980. p. 323-351
- 28.- Chamberlain L. Nietzsche in Turin. The end of the future. London: Quarter Books, 1996
- 29.- Freud S. Aus der Geschichte einer infantilen Neurose. Gesammelte Werke XII 1918; 27-157
- 30.- Freud S. Briefe an Wilhelm Bließ. 1887-1904. Frankfurt: Fischer, 1986
- 31.- Gadamer H G. Wahrheit und Methode. 4. Aufl. Tübingen: JCB Mohr, 1975
- 32.- Sánchez-Pascual A. Problemas de "El anticristo" de Friedrich Nietzsche. Revista de Occidente 1973; 125-126: 207-240
- 33.- Janz C P. Die Briefe Friederich Nietzsches. Textprobleme und ihre Bedeutung für Biographie und Doxographie. Zürich: Theologischer Verlag, 1972
- 34.- Montinari M. Ein neuer Abschnitt in Nietzsches "Ecce homo". Nietzsche-Studien 1972; 1: 374-431
- 35.- Nietzsche F. Ecce homo. Faksimilausgabe der Handschrift. Leipzig: Barth, 1985
- 36.- Bernouilli C A. Franz Overbeck und Friedrich Nietzsche, eine Freundschaft. 2 Bänden. Jena: Diederichs, 1908
- 37.- Heusler A. Zwei ungedruckte Schriftstücke Nietzsches. Schweizer Monatshefte 1922, april
- 38.- Deussen P. Erinnerungen an Friedrich Nietzsche. Leipzig: Brockhaus, 1901
- 39.- Förster-Nietzsche E. Das Leben Friedrich Nietzsches. 2Bänden. Leipzig: Naumann, 1895-1904
- 40.- Gilman S L, Hrsg. Begegnungen mit Nietzsche. Bonn: Bouvier, 1987
- 41.- Montinari M. Lo que dijo Nietzsche. Barcelona: Salamandra, 2003
- 42.- Conill J. El poder de la mentira. Nietzsche y la política de la transvaloración. 2. edición. Madrid: Tecnos, 2001
- 43.- Podach E F. Friederich Nietzsches Werke des Zusammenbruchs. Heidelberg: Rothe, 1961
- 44.- Nietzsche F. Nietzsche contra Wagner. Aktenstücke eines Psychologen. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p 1035- 1061
- 45.- Nietzsche F. Der Fall Wagner. Ein Musikanten-Problem. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p 901-938
- 46.- Nietzsche F. Diomisos-Ditiramben. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p 1237-1267
- 47.- Nietzsche F. Götzen-Dämmerung oder wie man mit dem Hammer philosophiert. Werke in drei Bänden. Band II. München: Hanser, 1966. p 919-1033
- 48.- Jaspers K. Eifersuchtswahn. Ein Beitrag zur Frage: "Entwicklung "einer Persönlichkeit" oder "Prozess"? En: Jaspers K. Gesammelte Schriften zur Psychopathologie. Berlin: Springer, 1963. p. 85-141
- 49.- Häfner H. Prozess und Entwicklung als Grundbegriffe der Psychopathologie. Fort Neurol Psychiat 1963; 31: 393-438
- 50.- Binswanger L. Drei Formen mibglückten Daseins. Verstiegtheit, Verschrobenheit, Manieriertheit. Tübingen: Niemeyer, 1956
- 51.- Blankenburg W. Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit. Ein Beitrag zur Psychopathologie symptomarmer Schizophrenen. Stuttgart: Enke, 1971
- 52.- Figueroa G. Los fundamentos del análisis existencial. Rev Chil Neuro-Psiquiat 1995; 33: 21-29

Síndrome de Stevens-Johnson asociado a brusco reinicio de lamotrigina

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

Stevens-Johnson Syndrome associated to sudden re initiation of lamotrigine intake

Introducción

La lamotrigina (LTG) es un nuevo antiepiléptico y estabilizador del ánimo de uso cada vez más frecuente debido a su buena tolerancia, escasos efectos colaterales, ausencia de reportes de teratogenia, y que ha demostrado ser un aporte al arsenal terapéutico en el tratamiento y la prevención de la depresión bipolar, siendo recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar¹. En clínica se ha mostrado útil también en ciclación rápida, estados mixtos y como fármaco asociado a otros estabilizadores como el litio y el ácido valproico.

Durante los primeros años de su uso en clínica se observó una alta incidencia de *rash* cutáneo que obligaba frecuentemente a la suspensión del fármaco. Dicho *rash* formaría parte del síndrome de hipersensibilidad asociada que incluye además fiebre, linfadenopatías, edema facial y anormalidades hematológicas. Con mucho menor frecuencia se detectó *rash* cutáneo más severo con síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrosis epidérmica tóxica (TEN). Por los efectos anteriores, a mediados de la década del 90 se postula iniciar el fármaco con dosis infraterapéuticas, incrementando semanalmente la dosis, lográndose con dicho esquema de titulación, un control casi total de los efectos dermatológicos severos, pero con

menor impacto sobre las reacciones menos graves².

Wong y colaboradores² han demostrado que las recomendaciones actuales para comenzar el tratamiento con lamotrigina, que consideran el inicio con dosis más bajas que los esquemas originales, seguida de una elevación gradual, han reducido de manera importante el riesgo de reacciones adversas serias como SJS y TEN.

Numerosos fármacos han sido asociados a erupciones cutáneas aisladas -en particular con exantema simple o del tipo maculopapular-, mientras que sólo un número limitado medicamentos se asocia al llamado síndrome de hipersensibilidad a drogas, sugiriendo diferencias en la patogénesis de estas dos condiciones. Los fármacos asociados con dicha hipersensibilidad incluyen anticonvulsivantes como la fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, y lamotrigina, conociéndose la expresión clínica de éste como el "síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes"³. Otros medicamentos asociados con este cuadro son las sulfas, trimetoprim, metronidazole, alopurinol, azatioprina, y algunos antirretrovirales^{4,5}.

Hay varias explicaciones posibles para este cambio del riesgo. La dosis inicial, subterapéutica, debe estar por debajo del "umbral" requerido para causar esta reacción en muchos individuos susceptibles. El régimen de dosis gradualmente aumentado recomendado para

(1) Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval "Almirante Nef", Viña del Mar.

(2) Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universitaria.

lamotrigina puede conducir a los cambios adaptativos que reducen el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en sujetos susceptibles. Los cambios adaptativos que ocurren con la administración de dosis de lamotrigina elevada gradualmente son posiblemente metabólicos y/o inmunológicos, haciendo este método de administración del fármaco una forma de desensibilización profiláctica⁶.

El presente reporte tiene como objeto comunicar un caso clínico, de una mujer joven que había estado expuesta durante varios meses a dosis útiles de lamotrigina, sin presentar reacción alérgica alguna. Luego de algunos días de suspensión total y de brusco reinicio, presenta grave cuadro dermatológico.

Reporte del caso:

DL, mujer de 24 años, sin antecedentes de atenciones psiquiátricas previas, inicia su primer episodio depresivo mayor durante el invierno del año 2001. Este se prolonga por poco más de seis meses y, luego de una respuesta parcial a esquema bi-asociado de antidepresivos usado por varios meses, hace un brusco viraje, en menos de 72 horas, a una fase hipomaniaca. Su médico tratante agrega divalproato de sodio en dosis creciente hasta alcanzar 1.250 mgs, logrando niveles plasmáticos útiles. Junto con lo anterior, inicia una retirada progresiva de los antidepresivos en uso, hasta suspenderlos tres meses después, en Marzo de 2002.

La eficacia del anticonvulsivante y la retirada de los antidepresivos permiten alcanzar una respuesta terapéutica al cabo de dos a tres semanas, objetivados en la normalización de las horas de sueño, desaparición de la verbosidad, distraibilidad y elevada autoestima.

Se descarta patología tiroidea y las pruebas hepáticas, hematológicas y metabólicas resultan normales.

Entre los antecedentes familiares obtenidos, su madre y una tía habían presentado trastornos recurrentes del ánimo, con hospitalizaciones psiquiátricas. Reinterrogada la paciente, se determina la presencia de varias fases hipomaniacas de corta duración y leve intensidad, que no fueron advertidas durante su adolescencia. El médico hace el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.

Luego de alcanzar y mantener la eutimia por tres meses, la paciente presenta un nuevo episodio depresivo. Su psiquiatra indica agre-

gar 100 mg de trazodona en la noche, respondiendo al tratamiento combinado luego de algunas semanas. Al cabo de 4 a 5 meses, en el verano de 2003, abandona el tratamiento.

Sin embargo, presenta una recurrencia depresiva en julio de 2004, cuando consulta a otro especialista. A la tristeza y agobio de predominio matinal, se sumaban algunas características atípicas de esta fase, caracterizadas por hipersomnia, hiperfagia, fatigabilidad e irritabilidad, agregándose además un hiperalerta vespertino, con íntimo disconfort y suspicacia, ansiedad flotante y perturbadora, con rabia contenida y algunas conductas impulsivas, ausentes en otros momentos del día. El pensamiento no estaba comprometido. Con los antecedentes expuestos, se plantea el diagnóstico de un estado mixto bipolar II.

Por lo anterior se decide iniciar tratamiento con lamotrigina, alcanzando en cinco semanas los 150 mg, con buena tolerancia desde el comienzo y respuesta luego de 4 semanas. La paciente, estudiante universitaria, fue informada respecto de importancia de titular la dosis de lamotrigina para evitar tanto un *rush* cutáneo como el temido Síndrome de Stevens-Johnson, lo cual fue reforzado durante la psicoeducación con psicóloga.

Presenta una excelente evolución de acuerdo a evaluación clínica y a carta de ánimo, durante 8 meses. Por razones circunstanciales suspende el fármaco durante seis días y luego lo reinicia con la dosis habitual de 150 mg.

En menos de 48 horas presenta una intensa sensación de ardor o quemazón en la piel, fiebre cercana a los 39°C y dificultad creciente para respirar. Ante la sospecha de una complicación medicamentosa, se contacta con su médico, quién le indica trasladarse de inmediato a un servicio de urgencia.

Queda hospitalizada durante tres días, por precaución, en una Unidad de Cuidados Intensivos, donde comienza a desarrollar el compromiso característico de las diversas mucosas del cuerpo, además de hematuria y albuminuria. Pese a la intensidad del cuadro, no tiene compromiso de las corneas y alcanza una restitución *ad integrum* y sin secuelas al cabo de seis semanas.

Comentario

La lamotrigina es el primer estabilizador del

ánimo con efectos claramente antidepresivos que no aumenta la tasa de viraje, cuyo efecto potencia la acción de estabilizadores como el litio y el ácido valproico, no actúa sobre el peso corporal y no afecta significativamente la esfera sexual. Una de sus mayores limitantes es la ausencia de acción en fases agudas de la enfermedad debido al riesgo de *rush* graves que conllevaría usar "dosis de carga", por lo que en muchos pacientes suele ser un fármaco que habitualmente se usa asociado a otro estabilizador.

Los autores han revisado reportes de *rush* graves durante las primeras ocho semanas de exposición al fármaco en:

Pacientes que aumentan las dosis de lamotrigina más rápido de lo sugerido.

Pacientes que siguen las normas de titulación sugerida (menos frecuente).

Pacientes con antecedentes de sensibilidad cruzada con carbamazepina, fenitoina y fenobarbital

Pacientes que, recibiendo ácido valproico no respetan la norma de incorporan más lentamente aún la lamotrigina, iniciando con 12,5 en vez de 25 mg al día.

Pacientes que, habiendo suspendido el fármaco por algunas semanas, no respetan las normas de titulación sugerida.

No conocemos reportes anteriores de algún

paciente quién, luego de recibir el fármaco durante varios meses, al suspenderlo sólo por algunos días, presente un Síndrome de Stevens-Johnson. Nos parece relevante comunicar este caso debido al creciente uso de esta molécula, con el fin de advertir a la comunidad médica que informen a sus pacientes respecto de la imprudencia temeraria que puede significar suspender bruscamente la lamotrigina y reiniciarla sin respetar debidamente la titulación sugerida.

Referencias

- 1.- Yatham L N. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004; 65 Suppl 10: 28-35.
- 2.- Wong I, Mawer G, Sander J. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. Ann Pharmacother 1999; 33: 1037-1042
- 3.- Shear N H, Spielberg S P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988; 82: 1826-1832
- 4.- Shapiro L, Shear N. Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 217-227
- 5.- Schlienger R, Knowles S, Shear N. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Neurology. 1998; 51: 1172-1175
- 6.- Sullivan J R, Shear N H. The Drug Hypersensitivity Syndrome What Is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001; 137: 357-364

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 asigneles 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, explícite la ampliación y los métodos de tinción empleados.

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

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

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

I. Revistas

a. *Artículo 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.*