



UTB

# TRASTORNOS DEL ÁNIMO

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

Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares  
Capítulo Chileno de la ISBD  
2013

**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@gmail.com

**Impresión:**

Gráfica LOM

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

## Revista Trastornos del Ánimo

---

ISSN 0718-2015

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

**Editores /Editors in chief**

Fernando Ivanovic-Zuvcic R.

Eduardo Correa D.

**Editores asistentes/Assistant editors**

Luis Risco N.

Danilo Quiroz L.

**Comité editorial nacional/National editorial board**

Enrique Jadresic

Juan Carlos Martínez

Pedro Retamal

Graciela Rojas

Hernán Silva

Gustavo Figueroa

Muriel Halpern

**Comité editorial internacional /International editorial board**

Ari Abdala (EE.UU.)

Renato Alarcón (EE.UU.)

Ricardo Araya (Reino Unido)

José Luis Ayuso (España)

Francesc Colom (España)

Alberto Fernández (Perú)

Moisés Gaviria (EE.UU.)

Silvia Gaviria (Colombia)

Vatentim Gentil (Brasil)

Nassir Ghaemi (EE.UU.)

John Kelsoe (EE.UU.)

Flavio Kapczinski (Brasil)

Manuel Ortega (Venezuela)

Jan Scott (Reino Unido)

Sergio Strojilevich (Argentina)

Jorge Téllez (Colombia)

Leonardo Tondo (Italia)

Eduard Vieta (España)

Sydney Zisook (EE.UU.)

**Corrección de estilo**

Josefina Correa

Lorena Seeger

**Traductoras**

Josefina Correa

Johanna Albala

# ÍNDICE/INDEX

|  |    |
|--|----|
| <b>EDITORIAL</b> .....   | 4  |
| <b>ARTÍCULOS ORIGINALES/ORIGINAL ARTICLES</b>  |    |
| <b>1. Alteraciones de la default-mode network en el trastorno afectivo bipolar: conectividad funcional, biomarcadores y endofenotipos</b><br>Alterations of the default-mode network in bipolar affective disorder: functional connectivity, biomarkers and endophenotypes<br>Renzo Lanfranco G. y María Consuelo San Martín M.....                                    | 6  |
| <b>2. Hiperamonemia asintomática secundaria a ácido valproico y función neurocognitiva en pacientes psiquiátricos ambulatorios. Un estudio descriptivo</b><br>Asymptomatic hyperammonemia secondary to valproic acid use and neurocognitive function in psychiatric outpatients. A descriptive study<br>Jaime Correa D., Alessandra Lubiano A. y Eduardo Correa D..... | 18 |
| <b>3.- Comorbilidad entre consumo de sustancias y trastornos del ánimo. Propuesta de un modelo de historia natural de la enfermedad.</b><br>Co morbidity between substance abuse and mood disorders. Proposal of a natural story model of disease<br>Martín Rodrigo Arcila-Martínez y Luis Caris M. ....   | 24 |
| <b>4.- ¿Es la GSK 3 un candidato para ser un biomarcador o endofenotipo en el trastorno bipolar?</b><br>Is GSK 3 a candidate to be a biomarker or endophenotype for bipolar disorder?<br>Juan Meneses M. ....  | 37 |
| <b>ESTUDIOS CLÍNICOS/CLINICAL STUDIES</b>  |    |
| <b>Análisis clínico de paciente bipolar de inicio precoz con evolución compleja, comentado por especialistas</b><br>Clinical analysis of early-onset bipolar patient with complex evolution, commented by experts<br>Juanita Villarroel G., Eduardo Correa D. y Jorge Téllez-Vargas .....  | 49 |
| <b>ARTE Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO/ ART AND MOOD DISORDERS</b>   |    |
| <b>Jaspers, van Gogh y la psicosis maníaco-depresiva</b><br>Jaspers, van Gogh and manic-depressive psychosis<br>Gustavo Figueroa C. ....   | 55 |
| <b>INFORME BREVE/ SHORT REPORT</b>   |    |
| <b>Estimulación Magnética Transcraneal. ¿Cuál es su real utilidad en la práctica clínica?</b><br>Transcranial Magnetic Stimulation. What is the real use in clinical practice?<br>Humberto Valenzuela .....  | 67 |
| <b>Intrucciones para los autores</b> .....   | 73 |

## EDITORIAL

El presente número de la Revista Trastornos del Ánimo inaugura un año en que pretendemos continuar con la publicación de nuevos artículos que muestren la productividad tanto nacional como internacional. En esta dirección debemos señalar que prontamente aparecerá un nuevo ejemplar de la revista durante el presente año, por lo que de ser una publicación bianual pasará a tener tres números anuales. Este nuevo número contendrá los trabajos presentados durante la próxima reunión de SOCHITAB, que tendrá lugar en Chile con destacados invitados internacionales. Para estos fines se ha conformado un comité editorial adjunto que estará a cargo de esta nueva publicación, la que mantiene la línea editorial que ha seguido esta revista en los ya ocho años de existencia.

Recientemente se efectuó el VI Simposio Internacional de Bipolaridad: EM-AD, actividad organizada por la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria (CPU), del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Durante todo un día en el Hotel Intercontinental de Santiago, alrededor de 500 colegas participaron junto a destacados académicos tanto del extranjero como de nuestro país. Es así como el Dr. Roy Perlis, Profesor Asociado de Psiquiatría de la Universidad de Harvard, junto al Dr. Roger McIntyre, Profesor Asociado de Psiquiatría y Farmacología de la Universidad de Toronto, y Paul Vohringer, Profesor Asistente de la Universidad de Chile, hicieron una puesta al día y una mirada reflexiva de un buen nivel académico en relación con diversos tópicos en bipolaridad tales como uso de antidepresivos, rol de los antipsicóticos atípicos, progresión de la enfermedad bipolar, estados mixtos y trastorno depresivo mayor. A lo anterior se sumaron seis simposios satélites organizados por la industria farmacéutica durante el almuerzo, a los que asistieron medio millar de asistentes. En síntesis, una vez más se cumplió largamente con lo esperado por los organizadores, esto es, realizar anualmente un encuentro de relevancia mundial, tendiente a revisar el estado actual del arte en estos tópicos. El Profesor Perlis además sostuvo una interesante reunión con los alumnos de Post Grado de psiquiatría de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, lo que representó una oportunidad para conocer la investigación que se desarrolla actualmente en la Universidad de Harvard, con resultados que aún no han sido publicados.

Destacamos el retorno del Dr. Paul Vohringer, quien luego de tres años alejado de la CPU se ha integrado a nuestra Unidad de Trastornos Bipolares. El Dr. Paul Vohringer es Profesor Adjunto de Psiquiatría de la Tufts University, Boston, EEUU, y Director Ejecutivo de la *Internacional Mood Network (IMN)*. También es Sub especialista de trastornos del ánimo del Departamento de Psiquiatría del Tufts Medical Center, Tufts University, Boston, EEUU. Además obtuvo el grado de *Master of Science Clinical Research* en Tufts University. Como podrán observar nuestros lectores, su incorporación a la Unidad de Trastornos Bipolares de la CPU será de valioso aporte tanto en la docencia como en la investigación desarrollada por esta unidad.

El presente número de la revista incorpora como artículo original la temática de los biomarcadores, endofenotipos y conectividad funcional, desarrollada por Renzo Lanfranco, Magíster en Neurociencias de la Universidad de Chile, que estuvo recientemente como *Visiting Scientist* en *Cambridge University* y se ha integrado como investigador a la Unidad de Trastornos Bipolares, por lo que contaremos con un profesional con una interesante línea de investigación en el campo de las neurociencias.

La Hiperamonemia asintomática secundaria a ácido valproico es ya una entidad frecuente y reconocida en nuestro medio. En el artículo presentado se la vincula con las fun-

ciones neurocognitivas en pacientes psiquiátricos ambulatorios. Se presenta un estudio descriptivo del tema, con datos de nuestro medio nacional.

La comorbilidad entre consumo de sustancias y trastornos del ánimo es abordada con una propuesta de un modelo de historia natural de la enfermedad, para dilucidar las posibles interrelaciones entre ambas patologías en la búsqueda de la causalidad, mera asociación u otras alternativas de vínculo entre ellas.

El siguiente artículo se hace la pregunta: ¿Es la GSK 3 un candidato para ser un biomarcador o endofenotipo en el trastorno bipolar? Este escrito pretende encontrar las bases biológicas de los trastornos bipolares, situación en pleno desarrollo en la actualidad, que den luces sobre la fisiología de estos trastornos.

Un caso clínico sobre una paciente de grave curso de enfermedad bipolar es presentado con la participación de destacados especialistas, incluido el Dr. Téllez-Vargas de la Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia y dos miembros de la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria.

En la sección arte y trastornos del ánimo se presenta un trabajo sobre Jaspers y sus estudios de la vida de Vincent van Gogh, mediante un análisis de las alternativas diagnósticas de este trascendental pintor para la humanidad. El diagnóstico de esquizofrenia propuesto por Jaspers se contrasta con el de enfermedad bipolar y otros diagnósticos planteados recientemente. Este artículo amplía la visión psicopatológica de un genio cuyo diagnóstico continúa en revisión aún en la actualidad.

En el informe breve se presenta un tema de relevancia en la actualidad como es el rol de la estimulación Magnética transversal y su real utilidad en la práctica clínica de la Estimulación Magnética Transcraneal y su real utilidad en la práctica clínica.

Esperamos que los artículos incluidos sean de vuestro interés.

Los editores

## **ALTERACIONES DE LA DEFAULT-MODE NETWORK EN EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR: CONECTIVIDAD FUNCIONAL, BIOMARCADORES Y ENDOFENOTIPOS**

*ALTERATIONS OF THE DEFAULT-MODE NETWORK IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: FUNCTIONAL CONNECTIVITY, BIOMARKERS AND ENDOPHENOTYPES*

*Renzo Lanfranco G.<sup>1</sup> y María Consuelo San Martín M.<sup>1</sup>*

### **RESUMEN**

La Default-Mode Network es una red neuronal que, a diferencia de muchas otras, aumenta su actividad en momentos de descanso, cuando se realiza introspección, teoría de la mente, evocación de memoria episódica o, simplemente, tareas focalizadas internamente. Se compone de distintas regiones del cerebro que presentan fluctuaciones de baja frecuencia sincronizadas entre sí. Esta red ha sido de gran interés para la psicopatología, ya que numerosas alteraciones en su conectividad han sido asociadas a diversos trastornos y enfermedades, como depresión mayor, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, autismo, esquizofrenia (EQZ), enfermedad de Alzheimer y epilepsia. Una nueva línea de investigación se ha enfocado en la relación entre esta red y el trastorno afectivo bipolar en fase maniaca, explorando alteraciones de su conectividad, fallas en su desactivación, características en común con la EQZ, su utilidad como biomarcador y endofenotipos. En este artículo se presenta el estado actual de esta nueva línea de investigación que pone en común la neurofisiología de la default-mode network con la fisiopatología del trastorno bipolar.

**Palabras clave:** default network, trastorno bipolar, manía, biomarcadores y endofenotipos.

### **ABSTRACT**

The Default-Mode Network is a neural network that, unlike many others, increases its activity at a time of rest, when performing introspection, theory of mind, episodic memory recall, or just with internally focused tasks. Is composed of different brain regions which show synchronized low frequency fluctuations. This network has been of great interest for psychopathology, since numerous changes in connectivity have been associated with various disorders and diseases such as major depression, attention deficit hyperactivity disorder, autism, schizophrenia, Alzheimer's disease and epilepsy. A new line of research is focused on the relationship between this network and bipolar disorder in manic phase,

<sup>1</sup> Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Sociocognición. Facultad de Psicología. Universidad Diego Portales.

Recibido: 1 de abril de 2012.

Aceptado: 1 de mayo de 2012.

exploring changes in its connectivity, flaws in its deactivation, features in common with schizophrenia, its utility as biomarker and endophenotype. This article shows the current status of this new research line that puts together the neurophysiology of the Default-Mode Network with the pathophysiology of bipolar disorder.

**Keywords:** default network, bipolar disorder, mania, biomarkers, endophenotypes.

## Introducción

El descubrimiento y estudio de las redes neuronales de estado en reposo (RSN o Resting State Networks) han aportado enormemente a la comprensión funcional de la neurofisiología de la cognición (1). Entre estas redes, la Default-Mode Network (DMN) ha recibido especial atención (2), ya que ha permitido desarrollar nuevas teorías acerca de cuadros neurológicos como la enfermedad de Alzheimer (3) y los trastornos del espectro autista (4), además de otros trastornos como la depresión mayor (5), EQZ (1) y trastorno por déficit atencional con hiperactividad (6). Recientemente han surgido investigaciones que asocian anomalías en la conectividad funcional de la DMN con el trastorno afectivo bipolar (TAB) y sus variantes. Algunas líneas de investigación se han centrado en el perfil de conectividad en pacientes en episodio maniaco, o con síntomas psicóticos en TAB tipo 1. En este contexto encontramos un intento más reciente que estudia la conectividad de la DMN en parientes de primer grado de estos pacientes, que no presentan problemas en eje I, con la intención de determinar endofenotipos.

En el presente artículo expondremos el estado actual de la investigación que asocia la conectividad de la DMN con el TAB tipo 1. Los estudios son muy recientes y escasos. Sin embargo, sugieren nuevas líneas de investigación para sentar las bases de nuevas maneras de comprender los trastornos de ánimo.

## Anatomía y función de la default-mode network

Raichle y cols (2001) descubrieron que ciertas áreas del cerebro, ante tareas cognitivas que implicaban atención sostenida, tendían a disminuir su actividad o desactivarse. Éstas, además, tenderían a aumentar su actividad en estados de reposo o de actividad cognitiva mínima (2). Posteriormente, Greicius y cols (2003) demostraron mediante fMRI que algunas de estas áreas definidas por Raichle y cols, componían una red de conectividad funcional (o coherencia entre nodos), es decir, áreas cerebrales cuya actividad en estado de reposo se encuentra sincronizada en frecuencias bajas sin que necesariamente se definan las conexiones que las unen anatómicamente. Algunas de estas áreas

o nodos de la red son: corteza cingulada posterior (PCC), corteza cingulada anterior ventral (vACC) y regiones prefrontales (7). Posteriormente se descubrieron más regiones que cumplen estas características, incluyendo la sincronización entre corteza prefrontal medial (mPFC), corteza retrosplenial, lóbulo parietal inferior, corteza temporal lateral, formación hipocampal, entre otras (1). Estas regiones son consideradas nodos nucleares de la red. Entre ellos, PCC junto con el precuneo y la corteza prefrontal medial (mPFC) son considerados ejes centrales. En la **tabla 1** se enumeran los principales nodos de la DMN con sus abreviaturas. En la **figura 1** se presenta un modelo de grafo que las

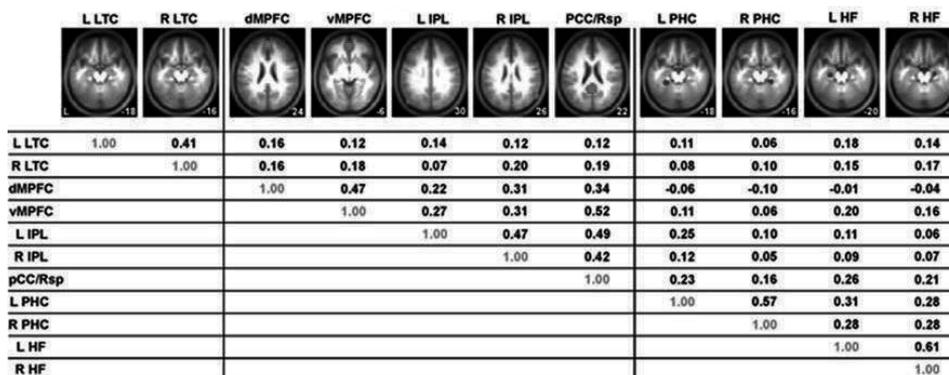
representa, con sus respectivos índices de correlación sincrónica.

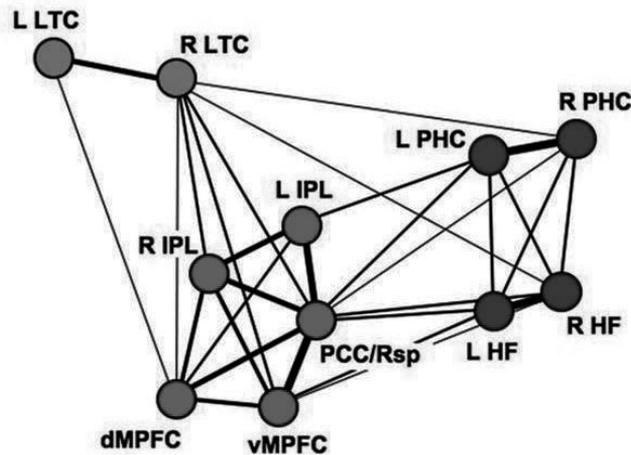
A lo largo de los últimos 10 años, la conectividad de la DMN se ha asociado a múltiples funciones, las cuales, en su mayoría, son de orden cognitivo. Por ejemplo, se han propuesto funciones como pensamientos autorreferenciales, introspección, narrativa interna, self autobiográfico, mentalización, autoproyección, evocación en memoria episódica y teoría de la mente (9). Fair y cols (2008) ya que se preguntaron si la conectividad de esta red mantenía algún orden evolutivo a lo largo de la maduración, ya que es sabido que funciones como teoría de la mente siguen un desarrollo más menos determinado según los estudios en psicología evolutiva. En

Tabla 1: Principales regiones cerebrales que componen la DMN, con sus respectivas abreviaturas en inglés.

| Región                                    | Abreviatura |
|---|-------------|
| Corteza prefrontal medial ventral         | vMPFC       |
| Corteza cingulada posterior/retrosplenial | PCC/Rsp     |
| Lóbulo parietal inferior                  | IPL         |
| Corteza temporal lateral                  | LTC         |
| Corteza prefrontal dorsomedial            | dMPFC       |
| Formación hipocampal                      | HP          |

Figura 1: Correlaciones intrínsecas dentro de la Default Network.





(Arriba) Se enumera la fuerza de las correlaciones funcionales de múltiples regiones que componen la default network. Cada región es mostrada arriba con la fuerza de las correlaciones región-a-región indicadas abajo [valores  $r$  fueron computados usando procedimientos idénticos a los de Vicent y cols., 2006 (8)]. Las regiones fueron trazadas sobre el promedio anatómico del grupo participante (Atlas MNI/ICBM152 con coordenadas Z trazadas). (Abajo) Las regiones de la default network se muestran gráficamente descritas con líneas que representan sus fuerzas de correlación. La posición de los nodos se basa en un algoritmo Spring-Embedding que posiciona los nodos correlacionados cerca de otros. La estructura de la default network posee un núcleo set de regiones (gris intermedio: R IPL, L IPL, PCC/Rsp, dMPFC, vMPFC), los cuales se hallan correlacionados entre sí. LTC se encuentra distante porque su correlación con otras estructuras es más débil. El subsistema del lóbulo temporal medial (negro) incluye tanto la formación hipocampal (HF) como la corteza parahipocampal (PHC). Este subsistema se halla correlacionado con ejes clave de la default network, incluyendo PCC/Rsp, vMPFC y IPL. dMPFC se encuentra negativamente correlacionado con el subsistema del lóbulo temporal medial, sugiriendo disociación funcional. Esta visualización gráfico-analítica fue facilitada por Alexander Cohen y Steven Petersen (1). Esta figura fue reproducida con permiso de John Wiley & Sons, Inc.

efecto, entre otros hallazgos encontraron que la conectividad funcional entre PCC, mPFC y regiones parietales laterales se halla presente en adultos, pero ausente en niños de entre 7 y 9 años (9).

Fox y cols (2005) además descubrieron que en personas sanas, cuando la DMN aumentaba su actividad, otras redes vinculadas a procesos atencionales tendían a la desactivación y viceversa. Este hallazgo dio fundamento para estudiar procesos atencionales y determinar redes vinculadas a la saliencia de estímulos (10). Actualmente, por ejemplo, se ha vinculado el trastorno por déficit atencional a una desincronización entre la DMN y las redes vinculadas a procesos atencionales. Posteriormente, Glahn y cols (2010) determinaron que los genes que definen la densidad de la materia gris y la conectividad funcional de estos nodos son distintos (11), desvin-

culando la genética de la conectividad funcional de la DMN de la genética que determina su histología. La importancia de dicho estudio radica en que permite fundamentar la conectividad funcional como medida para encontrar nuevos endofenotipos para afecciones neurológicas y psiquiátricas, ya que la genética de los nodos es distinta a la genética de su interconectividad.

### Alteraciones de la dmn en el trastorno afectivo bipolar: conectividad, manía, biomarcadores y endofenotipos

El interés en investigar la DMN asociada a trastornos del ánimo, en primer lugar, surgió del descubrimiento de su rol en la modulación atencional de la saliencia emocional y los pensamientos autorreferentes. Si bien la investigación en conectividad funcional de la DMN vinculada a depresión

unipolar se ha centrado principalmente en su asociación con el surgimiento y mantenimiento de las rumiaciones (5), los estudios en TAB se han focalizado principalmente en anomalías en la red, tanto en estado de reposo (activación) como frente a desempeño de tareas (desactivación), comparando la conectividad de la red entre pacientes esquizofrénicos y bipolares en episodio maniaco, incluyendo familiares de primer grado que no poseen diagnóstico en eje I. En este último caso, además de detectar anomalías asociadas al trastorno, se busca descubrir endofenotipos de conectividad funcional (12), interés que también ha surgido en estudios de DMN asociado a enfermedad de Alzheimer (12). Sin embargo, la naturaleza dual del trastorno (depresión-manía) presenta una constante dificultad para esta joven línea de investigación en trastornos del ánimo y neurociencia.

### **Conectividad de DMN en TAB y manía**

Öngür y cols (2010) estudiaron las características espacio-temporales de la DMN en pacientes agudos (TAB y EQZ), haciendo uso de ICA (i.e. análisis de componentes independientes) en fMRI, para así detectar señales y determinar sus fuentes independientes. El paradigma experimental consistió en solicitar a los participantes que “se mantuvieran despiertos y no pensarán particularmente en nada” mientras se encontraran dentro del fMRI. A través de ICA produjeron mapas espaciales de componentes entre los voxels que contribuían con mayor fuerza, con similar curso temporal en la señal BOLD (i.e. señal dependiente de niveles de oxígeno en sangre). Identificaron mPFC como una región de la DMN con anomalías tanto en TAB como en EQZ. Además, sus hallazgos convergieron con la evidencia anterior respecto a DMN: las oscilaciones espontáneas en circuitos neuronales a gran escala mantienen un funcionamiento anormal en condiciones psiquiátricas (14). En el caso específico del TAB, se vio coherencia reducida entre numerosos nodos de la DMN, incluyendo hipocampo, giro fusiforme y

puente, además de reclutamiento anormal de la región pontina, parietal lateral y porción occipital. Por otro lado, estos pacientes presentaron una alta coherencia en la actividad de la corteza visual primaria (V1).

De los pacientes con TAB, quienes habían sido hospitalizados por manía aguda presentaron anomalías en nodos clave del sistema límbico (mPFC e hipocampo). También se observó reducción en la coherencia de regiones límbicas y aumento en la coherencia de otras regiones corticales, lo cual se ha asociado a un desregulamiento en el procesamiento emocional y a un aumento en las actividades dirigidas a metas. Respecto a los hallazgos mencionados anteriormente, se han asociado las anomalías de regiones parietales de la DMN a la aparición de episodios maníacos por daños de la misma región cortical (15). En el mismo sentido, la alta coherencia en V1 para pacientes con TAB en manía aguda podría relacionarse con hallazgos previos que indican anomalías en el procesamiento visual en TAB (16).

Öngür y cols (2010) también realizaron un análisis exploratorio del curso temporal de la señal BOLD asociada a oscilaciones espontáneas en DMN. Estas oscilaciones configuran una característica principal de las redes neuronales, respaldando la representación y consolidación de la información (17). Los pacientes con TAB presentaron oscilaciones de baja frecuencia desreguladas, sugiriendo anomalías significativas en la circuitería neuronal subyacente, además de aumento en el ruido de la red. Un hallazgo particularmente importante consiste en que estos pacientes presentaron disminución de poder en oscilaciones de baja frecuencia (< 0,1 Hz) y aumento en oscilaciones de alta frecuencia (> 0,1 Hz) (14).

### **Fallas en desactivación de DMN en episodios maníacos**

Pomarol-Clotet y cols (2011) estudiaron la conectividad de la DMN asociada al TAB desde un enfoque distinto, ya que

se centraron en las desactivaciones de la red. Como se mencionó anteriormente, la principal característica neurofisiológica de la DMN consiste en ser un conjunto de regiones cerebrales (cuyos ejes son PCC y mPFC) que aumentan su actividad cuando el sujeto se encuentra en descanso o realizando ciertas actividades cognitivas de carga leve no dirigidas externamente, y que disminuyen su actividad cuando el sujeto lleva a cabo ciertos tipos de tareas cognitivas dirigidas externamente (1). En dicha investigación se sometió a pacientes en episodio maniaco a una tarea de memoria de trabajo (n-back test), en la cual debían indicar el número de repeticiones de un estímulo visual específico, el que era presentado en una pantalla entre otros estímulos visuales distractores. Para análisis posteriores, se aplicó también el Young Mania Rating Scale (YMRS). El análisis mediante fMRI se hizo midiendo señal BOLD en regiones de interés (ROI) determinadas a priori (18).

Como era de esperarse, los pacientes en episodio maniaco, a diferencia de las personas que no presentan trastorno mental, rindieron significativamente peor en la tarea de memoria de trabajo. En las mediciones de regiones de la DMN mediante fMRI, áreas como mPFC y PCC tendieron a desactivarse ante la tarea cognitiva mencionada. Por el contrario, este patrón de desactivación fue mucho más débil en el grupo de pacientes maníacos. El grupo de personas sanas, por contraparte, también mostró una tendencia a la desactivación en polos temporales bilaterales, amígdala (que no es parte de la DMN), hipocampo y región parahipocampal. El grupo experimental no presentó esta desactivación. En términos generales, los pacientes maníacos presentaron disfunciones en la desactivación de la DMN frente a la tarea de memoria de trabajo (18). No hubo correlación entre puntuación en YMRS, dosis farmacológica y registros en clústers en fMRI.

Los hallazgos de Pomarol-Clotet y cols localizan el nodo anterior a la línea media de la DMN como disfuncional y con fallas

en el patrón de desactivación que normalmente debería verse al realizar una tarea cognitiva, como de memoria de trabajo. Dicho descubrimiento se suma a los hallazgos más antiguos referentes a la activación prefrontal reducida durante tareas cognitivas (19). Cabe destacar que la falla recién mencionada puede generalizarse a gran parte de la corteza prefrontal dorso-lateral (DLPFC). Si bien este estudio no descubrió alteraciones directas en la conectividad funcional de la DMN, sí mostró disfunciones en porciones de la misma red frente a una tarea cognitiva que normalmente debería haber mostrado desactivación.

Los hallazgos de Pomarol-Clotet y cols permiten comenzar a entender la falla en la supresión de la actividad de la amígdala cuando el paciente maniaco debe cambiar su foco atencional hacia tareas dirigidas externamente.

### **Biomarcadores en TAB: Redes neuronales intrínsecas, mapas espaciales y conectomas**

Una de las primeras experiencias en la búsqueda de biomarcadores mediante DMN fue llevada a cabo por Calhoun y cols (2008), quienes extrajeron mapas del lóbulo temporal y la DMN mediante fMRI durante el desempeño de una tarea de oddball auditivo, distinguiendo tres grupos: TAB I, EQZ y controles sanos. Mediante ICA separaron espacialmente las redes con sus marcas temporales; calcularon espacialmente los modos cerebrales independientes y seleccionaron el lóbulo temporal y la DMN de cada participante.

Las interrogantes acerca de si existen alteraciones en la DMN que pudiesen servir de biomarcadores para el TAB surgieron de hallazgos previos que mostraron anomalías en vPFC, estriado ventral (núcleo accumbens) y regiones límbicas en TAB (20), además de evidencia de disminución de amplitud en P300 durante una tarea de oddball auditivo (21), reducción de volumen en lóbulo temporal (22) y, en

general, áreas parietales y regiones cinguladas (23). Los investigadores no descubrieron diferencias conductuales en la tarea de oddball entre EQZ y TAB. Sin embargo, los controles sanos respondieron levemente más rápido ante la presencia del estímulo auditivo que los dos grupos de estudio. Respecto a mapas de DMN, mientras los controles mostraron disminución en áreas frontales laterales y parietales, el grupo con TAB no presentó estos cambios. Por otro lado, mientras EQZ y TAB exhibieron un aumento moderado en PCC y lóbulo parietal bilateral, los sujetos controles mostraron cambios máximos en estas regiones. Acerca del lóbulo temporal, su actividad aumentó en respuesta al estímulo auditivo de la tarea; el grupo control mostró la mayor respuesta, seguido por el grupo con TAB y finalmente el grupo con EQZ. En el caso de la DMN, los componentes medidos mostraron disminución frente a la tarea ejecutada, la cual fue más marcada por el grupo de controles sanos. En tanto, TAB y EQZ mostraron reducciones similares pero atenuadas (24).

Calhoun y cols (2008) también determinaron mapas espaciales para el lóbulo temporal y la DMN con el objetivo de que éstos pudiesen discriminar entre los tres grupos. Su algoritmo de clasificación computó la distancia euclidiana de los mapas de lóbulo temporal y DMN, comparando con un mapa de representación del grupo control. Los resultados mostraron alta sensibilidad (90%) y especificidad (95%). Los controles fueron clasificados correctamente el 95% de las veces; EQZ, 92%, y TAB, 83%, lo cual sugiere el uso de mapas espaciales para lóbulo temporal y DMN como biomarcadores útiles en comparación a otros propuestos anteriormente (24). Cualitativamente, el uso de DMN mostró ser levemente más útil para distinguir TAB, mientras que el lóbulo temporal mostró ser más útil para distinguir EQZ. Ello adquiere sentido al considerar la evidencia previa que asocia el TAB con regiones cingulares afectadas, mientras que en EQZ el giro temporal superior ha mostrado mayor afección (24).

Calhoun y cols (2012), sustentándose en el conocimiento de que el 60% de los pacientes con TAB tipo 1 tiene características psicóticas (25) y que tanto EQZ como TAB presentan déficits neurocognitivos (26), junto con genes de riesgo similares (27) y co-ocurrencia entre parientes (28), plantearon un estudio más amplio que los anteriores: investigar cinco redes neuronales intrínsecas: DMN, red atencional frontoparietal, red de control ejecutivo (o red de saliencia), lóbulo temporal bilateral y cortezas motoras. A través de fMRI compararon pacientes con EQZ y TAB, además de sanos, utilizando ICA para determinar estructuras espacio-temporales. Luego de determinar las redes neuronales intrínsecas, evaluaron parámetros como mapas espaciales, espectros y conectividad funcional. Los registros fueron hechos mientras los sujetos eran sometidos a una tarea de oddball auditivo, en la cual se les presentaba un estímulo frente al que debían presionar rápidamente un botón; mientras que cuando se les presentaba dos, no debían responder (29). Conductualmente, el grupo control reaccionó más rápido, seguido por los pacientes bipolares y, finalmente, por los pacientes esquizofrénicos. Los análisis determinaron tres grupos de redes neuronales: modo por defecto, que se destacó por ser modulado significativamente y negativamente por el estímulo (DMN, corteza cingulada posterior, red parietal izquierda), frontal (dos redes en lóbulo frontal y DLPFC) y de componentes temporales (lóbulo temporal bilateral, giro temporal superior, ínsula y ACC).

Posteriormente, Calhoun y cols (2012) hallaron anormalidades estructurales y funcionales en el giro temporal superior, lo cual es consistente con investigaciones anteriores. Esta anormalidad ha demostrado correlacionar con la severidad de los síntomas psicóticos en EQZ, específicamente con alucinaciones auditivas y alteraciones en el pensamiento, lo cual también es aplicable al TAB, pero en menor medida. Respecto a subcomponentes de la DMN, se vio diferencias entre EQZ

y TAB, con variaciones en la activación en estado de reposo como en sus patrones de conectividad. En redes frontales se halló déficits en la activación de DLPFC, región que juega un rol importante en la integración de información sensorial y mnemónica, función ejecutiva, planificación y regulación de función cognitiva y acción (29). Los investigadores hipotetizan que esta región podría relacionarse con factores de riesgo y mecanismos compartidos para ambos trastornos. Y en lo que respecta a conectividad funcional de la DMN, los pacientes bipolares, en comparación al grupo control, presentaron alteraciones en la conectividad entre la porción posterior de la DMN y la red intrínseca visual derecha, al mismo tiempo que entre la porción anterior de la DMN y la red intrínseca parietal derecha. El grupo de pacientes con TAB también mostró cambios prominentes en regiones de prefrontales y ventromediales de la DMN (29).

Estos hallazgos, más los mencionados anteriormente, sugieren que en el TAB la modulación prefrontal de regiones subcorticales y estructuras temporales mediales (en red límbica anterior, como amígdala, estriado anterior y tálamo), se encuentra disminuida, resultando en una desregulación del ánimo (29, 30). El hecho de que numerosas alteraciones de la DMN se hayan visto tanto para EQZ como para TAB, apoya la hipótesis de que la DMN asume el rol de centinela, monitoreando el ambiente externo, además de sustentar los procesos cognitivos enfocados internamente que surgen de sistemas mnemónicos. Las diferencias entre alteraciones espectrales de DMN entre EQZ y TAB no fueron significativas. Finalmente, los autores proponen estos hallazgos como sugerencias a futuro para desarrollar biomarcadores para el diagnóstico (29).

#### **Endofenotipos en conectividad de DMN en TAB**

Glahn y cols (2010) demostraron que los genes asociados al volumen de sustancia gris de las regiones de la DMN no

determinaban la conectividad funcional entre estas regiones; existen otros genes que determinan esta propiedad (11). Ello plantea una pregunta en lo que respecta a la relación entre la conectividad de la DMN y la fisiopatología de ciertos trastornos mentales: si existen factores genéticos asociados al TAB, podríamos anticipar el deterioro específico del trastorno y la función cerebral aberrante a través de biomarcadores, además de determinar endofenotipos estudiando la coherencia de la DMN en parientes sanos de primer grado de pacientes con TAB, entendiendo endofenotipo como medidas operacionalizadas, heredables y asociadas a rasgos biológicos de una enfermedad, cosegregadas en la familia y sobrerrepresentadas en familiares sanos del paciente, comparado con la población general (31). Como los genes de riesgo se hallan necesariamente presentes en los familiares no afectados, uno espera que también exhiban alguna de las disfunciones neurofisiológicas del trastorno.

Meda y cols (2012) propusieron un diseño experimental con el objetivo de determinar perfiles comunes de conectividad funcional en EQZ y TAB, además de determinar qué anormalidades ocurren en sus familiares cercanos. Para ello investigaron mediante ICA distintas redes de estado en descanso (RSN). Extrajeron 16 circuitos neuronales sustentados en fluctuaciones hemodinámicas espontáneas de baja frecuencia, las cuales corresponden a RSN. Entre las funciones específicas están: percepción visual y procesamiento visual de alto orden, teoría de la mente y cognición social, evocación en memoria episódica, procesamiento interoceptivo, control cognitivo y motor, etc (12). Debido al riesgo genético común que tienen la EQZ y el TAB, los investigadores hipotetizaron conexiones afectadas en común, siendo la principal: entre red fronto-occipital y DMN anterior/red prefrontal. Ello sugiere que esta red juega un rol común en psicosis, compartiendo una similar vulnerabilidad genética. Esta conectividad reducida fue mayor en EQZ que en TAB (12). A modo general, las redes afectadas suelen ser

asociadas con procesamientos autorreferenciales, atención ejecutiva, orientación y procesamiento Top-Down dirigido a metas, funciones que suelen estar comprometidas tanto en EQZ como en TAB.

Otro hallazgo interesante y único para TAB, en el orden de la conectividad funcional, fue el incremento de coherencia de regiones límbicas y paralímbicas con otras regiones que regulan el ánimo (cingulado subgenual, corteza prefrontal ventrolateral, corteza orbitofrontal e ínsula). Esta red se asocia a regulación y expresión emocional, además de memoria. Las redes meso/paralímbica y frontotemporal/paralímbica, en el caso del grupo con TAB, mostró que se correlacionan significativamente con los puntajes negativos del Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), mientras que las redes fronto/occipital y DMN anterior/Prefrontal, con puntajes positivos y generales en EQZ.

La búsqueda de endofenotipos de conectividad de las RSN halló alteraciones (reducciones) significativas en la conectividad funcional de las redes fronto/occipital y DMN anterior/prefrontal (12), lo cual puede ser esperable si se considera que las regiones de la DMN se hallan ricamente conectadas con otras áreas corticales prefrontales vinculadas a la regulación emocional, cognición social y retroalimentación vinculada a recompensa (32). También la red meso/paralímbica con sensoriomotora presentó alteraciones.

## Discusión

Distintas regiones de la DMN han sido asociadas a funciones psicológicas muy vinculadas al self, pensamientos autorreferenciales, teoría de la mente, evocación mnésica, regulación emocional, entre muchas otras (1). Su descubrimiento ha suscitado incontables preguntas y hallazgos acerca de la relación entre las alteraciones en su conectividad, entre otras variables, y la fisiopatología de trastornos mentales y enfermedades neurológicas. En algunas afecciones como la enfermedad de Alzhei-

mer, la DMN cuenta con un rol protagónico (13). En otros cuadros, como el trastorno por déficit atencional con hiperactividad, los hallazgos en DMN han permitido bosquejar nuevas hipótesis para la comprensión neurocognitiva del trastorno. Sin embargo, en trastornos del ánimo la investigación es aún escasa, centrándose ésta fundamentalmente en los episodios depresivos y rumiaciones (5). En TAB además existen otras dificultades, como la naturaleza dual del cuadro (depresión-manía) y complicaciones de carácter técnico, como por ejemplo la no viabilidad de hacer registros en fMRI en pacientes maniacos muy severos (14). Otras dificultades surgen en la interpretación de los datos al considerar que la farmacoterapia suele ser distinta en cada paciente participante.

Si bien los estudios en neurofisiología de la DMN asociada a TAB son escasos, éstos se presentan como una línea de investigación emergente. Como se expuso en este artículo, los hallazgos muestran potencia para poder entender alteraciones en el control emocional, surgimiento de síntomas psicóticos en común para EQZ y TAB, alteraciones en procesamiento visual, además de la propuesta de biomarcadores y endofenotipos. También, anomalías en la frecuencia de las oscilaciones espontáneas y presencia excesiva de ruido pueden reflejar disrupciones en la DMN, la cual también regula el cambio de foco atencional interno-externo (33). Ello podría dar luces para nuevas investigaciones respecto al surgimiento de ideas paranoides en episodios maniacos.

Estudios como el llevado a cabo por Öngür y cols aportan al conocimiento de la DMN frontal al hallar reclutamiento anormal de la corteza parietal (característica que correlaciona directamente con la severidad del episodio maniaco), anomalías en mPFC ventral y oscilaciones de alta frecuencia en la señal BOLD en el circuito global, ambas características asociadas a pacientes con TAB. Sin embargo, no logran discriminar satisfactoriamente la asociación entre estas anomalías y

la sintomatología del TAB. Por otro lado, el paradigma experimental efectuado por Pomarol-Clotet permite responder dicha interrogante al centrarse en un aspecto más específico de la DMN: la tendencia a la desactivación de ésta frente a tareas cognitivas. Anomalías en los procesos de desactivación de la DMN frente a estímulos salientes pueden sugerir, nuevamente, fallas en el cambio de foco atencional, interrupción de procesos cognitivos y control de impulsos. Pomarol-Clotet y cols hallaron, además de una activación prefrontal reducida, fallas en estos procesos de desactivación sugiriendo dificultades en los pacientes para hacer un cambio atencional de una focalización interna a externa, lo cual podría encontrarse asociado a fallas en la modulación contextual de la expresión emocional.

En el caso de la búsqueda de biomarcadores, Calhoun y cols (2008) determinaron mapas espacio-temporales en lóbulo temporal y DMN, mediante los cuales lograron discriminar con alta sensibilidad y especificidad a pacientes con TAB de pacientes con EQZ y controles sanos, demostrando que el uso de redes neuronales hemodinámicas puede tener un futuro prometedor a la hora de determinar biomarcadores.

Posteriormente, Calhoun y cols (2012) hallaron cambios prominentes en regiones de la DMN prefrontales y ventromediales, además de diferencias en anticorrelaciones entre áreas parietales izquierdas y DLPFC entre TAB y EQZ, hallándose una diferencia mucho mayor entre TAB y personas sanas. También hubo diferencias específicas en conectividad de DMN, coincidentes con la evidencia de otras investigaciones. Este trabajo fue mayor al anterior, pues incluyó cinco RSN.

Respecto a la búsqueda de endofenotipos, Meda y cols (2012) examinaron la conectividad funcional de pacientes con TAB, EQZ, parientes de primer grado de ambos grupos, y controles sanos. Alteraciones en la conectividad funcional de redes fronto/occipital con DMN anterior/prefrontal

y meso/paralímbica con sensoriomotora fueron distintivas y únicas para el grupo de parientes de primer grado de pacientes con TAB.

En conclusión, la investigación en conectividad de la DMN presenta una nueva oportunidad para conocer los fundamentos neurobiológicos de numerosos síntomas asociados al TAB, incluyendo su gran intersección con EQZ. Respuestas neurofisiológicas alteradas en la DMN, como las fallas en desactivaciones ante tareas cognitivas, pueden aportar a este mismo objetivo. También, el estudio de esta red junto con otras RSN han demostrado gran utilidad a la hora de determinar biomarcadores y endofenotipos asociados al TAB. Sin embargo, esta línea de investigación es relativamente nueva, pues gran parte de sus publicaciones asociadas se han originado entre el año 2011 y el presente.

## Bibliografía

1. Buckner R, Andrews-Hanna J, Schacter D. The brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
2. Raichle M, MacLeod AM, Snyder A, Powers W, Gusnard D, Shulman G. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-682.
3. Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts S, et al. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1822: 431-41.
4. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage* 2010; 53: 247-56.
5. Lanfranco R. Alteraciones de la conectividad funcional de la Default-Mode Network en la depresión mayor: una breve mirada a la actividad intrínseca del cerebro. *Trastornos del Ánimo* 2011; 7: 138-47.
6. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 278-300.

7. Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad U S A* 2003; 100: 253-8.
8. Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, et al. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J Neurophysiol* 2006; 96: 3517-31.
9. Fair D, Cohen A, Dosenbach N, Church J, Miezin F, Barch D, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad U S A* 2008; 105: 4028-32.
10. Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673-8.
11. Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, Almasy L, Duggirala R, Carless MA, et al. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1223-8.
12. Meda SA, Gill A, Stevens MC, Lorenzoni RP, Glahn DC, Calhoun VD, et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 881-9.
13. Lanfranco R, Manríquez P, Avello L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chil* 2012 [In Press].
14. Öngür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 183: 59-68.
15. Fenn D, George K. Post-stroke mania late in life involving the left hemisphere. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 598-600.
16. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Holzman PS. Bipolar and schizophrenic patients differ in patterns of visual motion discrimination. *Schizophr Res* 2006; 88: 208-16.
17. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304: 1926-9.
18. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry* 2011; doi: 10.3109/15622975.2011.573808
19. Mazzola-Pomietto P, Kaladajian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 432-41.
20. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatr* 2003; 60: 601-9.
21. O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2004; 53: 44-55.
22. Strakowski SM, Del Bello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 254-60.
23. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatr* 2006; 60: 93-105.
24. Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA. Temporal lobe and "Default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 1265-75.
25. Goes ES, Zandi PP, Miao K, McMahon FJ, Steele J, Willour VL, et al. Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11q14 and 13q21-23. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 236-47.
26. Glahn DC, Robinson JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Monkul ES, Holmes MK, Green MJ, et al. Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar 1 patients: a paired associate functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1041-51.
27. Bahn S. Gene expression in bipolar disorder and schizophrenia: new approaches to old problems. *Bipolar Disord* 2002; 4: 70-2.

28. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234-9.
29. Calhoun VD, Sui J, Kiehl K, Turner J, Allen E, Pearlson G. Exploring the psychosis functional connectome: aberrant intrinsic networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry* 2012; doi: 10.3389/fpsy.2011.00075.
30. Strakowski SM, Del Bello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 105-16.
31. Pearlson GD, Folley BS. Endophenotypes, dimensions, risks: Is psychosis analogous to common inherited medical illnesses? *Clin EEG Neurosci* 2008; 39: 73-7.
32. Adler CM, Del Bello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006; 11: 312-20.
33. Raichle M. Two views of brain function. *Trends in Cogn Sci* 2010; 14: 180-90.

Correspondencia:  
renzo.lanfranco@ug.uchile.cl

## HIPERAMONEMIA ASINTOMÁTICA SECUNDARIA A ÁCIDO VALPROICO Y FUNCIÓN NEUROCOGNITIVA EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS AMBULATORIOS. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO

*Asymptomatic hyperammonemia secondary to valproic acid use and neurocognitive function in psychiatric outpatients. A descriptive study.*

Dr. Jaime Correa D<sup>1</sup>, Dra Alessandra Lubiano A.<sup>2</sup> y Dr. Eduardo Correa D.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La elevación moderada del amonio plasmático inducida por ácido valproico (AV) se asocia a alteración de las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo visuo-espacial, objetivadas por el Test del Trazo (TMT). El tratamiento con L-Carnitina ha sido efectivo en la reducción de los niveles de amonio y en la mejoría de las pruebas neurocognitivas.

**Objetivos:** Describir una población de pacientes psiquiátricos ambulatorios en tratamiento con ácido valproico, objetivar sus niveles de amonio plasmático y sus funciones neurocognitivas.

**Método:** Se mide amonemia y TMT a 14 pacientes en tratamiento con AV, prescribiéndose L-Carnitina 500 mg al día a aquellos con hiperamonemia (HA). Se realiza TMT basal un mes después del tratamiento con L-Carnitina.

**Resultados:** 36% de los pacientes presentó HA. Éstos tuvieron peores resultados en el TMT B en comparación con los pacientes sin HA. El 80% disminuyó sus niveles de amonio luego del tratamiento con L-Carnitina, mejorando su rendimiento en el TMT B.

**Conclusiones:** La determinación seriada de amonemia y la aplicación del TMT en forma rutinaria permiten pesquisar alteraciones cognitivas leves en pacientes en tratamiento con AV.

**Palabras clave:** ácido valproico, hiperamonemia, función neurocognitiva, Test del Trazo y L- Carnitina.

### ABSTRACT

Moderately elevated plasma ammonia induced by valproic acid (VA) is associated with impaired executive functions and visuo-spatial working memory, objectified by Trail Ma-

1 Psiquiatra, CRS Cordillera Oriente.

2 Psiquiatra Infante-Juvenil, Complejo Asistencial de Salud San Borja Arriaran.

3 Profesor Asistente de Psiquiatra, Unidad de Trastornos Bipolares, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

Recibido: 1 de diciembre de 2011.

Aceptado: 10 de abril de 2013.

king Test (TMT). Treatment with L-Carnitine has been found effective in reducing ammonia levels and improve neurocognition.

We describe a population of psychiatric outpatients treated with valproic acid, and measured the plasma ammonia and neurocognitive function

TMT and blood ammonia was performed at baseline and one month after treatment with L-carnitine in 14 patients treated with VA, prescribing 500 mg of L-carnitine daily for those with hyperammonemia (HA).

One third of those receiving VA presented HA. The performance in the TMT-B compared with patients without HA was worse. 80% treated with L-carnitine decreased ammonia levels, improving the score on the TMT-B.

Serial measurement of ammonia in blood and routine use of TMT prevents subclinical HA and makes it easy to find cognitive dysfunctions.

**Keywords:** valproic acid, hyperammonemia, neurocognitive function, Trail Making Test, L- Carnitine.

## Introducción

El ácido valproico (AV) es un fármaco utilizado frecuentemente en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas, siendo en general efectivo y bien tolerado por los pacientes<sup>1</sup>. Se han descrito diversos efectos secundarios a su uso, pero poco frecuentes, como daño hepático, pancreatitis, teratogenicidad, trombocitopenia e hiperamonemia, entre otros<sup>2</sup>.

La hiperamonemia (HA) inducida por AV ha sido estudiada principalmente en niños con epilepsia, encontrándose algunos estudios en sujetos con cuadros psiquiátricos<sup>3,4,5,6,7</sup>. A pesar que su prevalencia exacta es desconocida, se ha descrito cercana al 50% en pacientes en tratamiento con AV<sup>7</sup>. Clínicamente, la HA en rangos bajos puede cursar asintomática en algunos sujetos, llegando en rangos de amonio muy elevados a producir encefalopatía severa y la muerte del paciente<sup>1</sup>. Es destacable que alrededor de la mitad de los sujetos con HA leves a moderadas se encuentran clínicamente asintomáticos<sup>8</sup>, pero en muchos casos presentan alteraciones neurocognitivas leves, solamente pesquisables con la

realización de pruebas neuropsicológicas finas<sup>7</sup>.

La prueba del trazo o Trail Making Test (TMT) es uno de los instrumentos más utilizados en la evaluación de funciones cognitivas como un indicador de velocidad del procesamiento cognitivo y de la función ejecutiva<sup>9</sup>, teniendo alta sensibilidad en la pesquisa de alteraciones de estas funciones<sup>10</sup>. Ésta consiste en dos partes A y B, de las cuales la primera se ha relacionado a habilidades visuoespaciales y velocidad psicomotora del paciente, mientras que la parte B refleja principalmente funciones ejecutivas, memoria de trabajo y habilidad para cambiar de tareas<sup>5,9</sup>. Se ha sugerido que al restar los resultados de la parte A a los obtenidos en la parte B (B-A) disminuye la influencia de las variables visuoespaciales y de memoria de trabajo en el rendimiento del paciente, generando un indicador más específico del control de las habilidades ejecutivas<sup>9</sup>.

Al respecto, algunos estudios en pacientes con HA leve a moderada, han demostrado alteración de las funciones neurocognitivas utilizando TMT, evidenciándose una mejoría en el desempeño de esta prueba al normalizar sus niveles de

amonio en la sangre, especialmente en la parte B, diferencias no pesquisables con otras pruebas menos específicas como el mini mental test<sup>5</sup>.

Una de las causas de hiperamonemia inducida por ácido valproico es la depleción hepática de carnitina y coenzima A, cuya presencia es necesaria a nivel mitocondrial para permitir la posterior activación del ciclo de la urea y de esta forma la disminución del amonio<sup>11</sup>. Diferentes estudios han demostrado que su restitución mediante la administración de L-Carnitina puede ser efectiva en la reducción de los niveles de amonio y en la mejoría de los síntomas neurológicos asociados<sup>6,12,13,14</sup>.

De esta manera, se intentará describir una población de pacientes psiquiátricos en tratamiento con ácido valproico en forma ambulatoria, objetivando sus niveles de amonio plasmático y funciones neurocognitivas.

## Método

De todos los pacientes que se atienden en la unidad de Psiquiatría Adultos del CRS Cordillera Oriente, entre enero y septiembre de 2010, se selecciona a los pacientes en tratamiento actual con AV, sin importar el diagnóstico, pero excluyendo a aquellos con daño orgánico cerebral, alfabetos y con retardo mental.

A todos los pacientes se les solicita firmar un consentimiento informado para participar en el estudio.

Se obtiene una muestra de 27 pacientes a los que se les solicita amonemia, nivel plasmático de AV y perfil hepático. Para constatar eutimia, se les aplica el HAMD-17 y el YMRS.

Además se les aplica TMT, partes A y B. El resultado de la prueba se mide en segundos y los errores en su aplicación son señalados por el examinador, influyendo en el tiempo para terminar la prueba. Ésta se consideró como fallida luego de 300 segundos, no considerándose estos pacien-

tes al calcular el promedio de duración de la prueba.

Del total de pacientes, sólo 15 midieron su amonemia debido a que abandonaron el estudio o tuvieron problemas por demora en la toma de la muestra. De éstos, un paciente se eliminó por presentar sólo indicios de AV en la sangre, quedando una muestra final de 14 pacientes.

Se utilizó como punto de corte una amonemia de 80 ug/dl, medida entregada por el laboratorio del INTA, donde fue procesada la muestra. A aquellos que presentaron HA se les indicó tratamiento con L-Carnitina 500 mg V.O al día por treinta días. Luego se les realizó una segunda amonemia y TMT en sus dos partes.

Todos los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki<sup>15</sup> y fueron aprobados por el comité de ética de CRS Cordillera Oriente.

Se realiza una descripción de los resultados obtenidos mediante cuantificación con porcentajes y promedios.

## Resultados

### Caracterización de la muestra

Durante el período de estudio, se obtiene una muestra de 14 pacientes en tratamiento con ácido valproico y toma de nivel de amonio plasmático.

De ellos, el 79% correspondió a mujeres, con una edad promedio de 45 años (16-61 años). En cuanto a la escolaridad, 21% tuvo sólo estudios de escolaridad básica, 50% escolaridad media y 29% tenía estudios superiores.

Del total de la muestra, 36% tenía diagnóstico principal de Depresión Unipolar, 43% Trastorno Bipolar, 14% Esquizofrenia y 7% Trastorno de Personalidad Límite. Además, dos pacientes tenían trastorno de la personalidad asociado.

### Tratamiento y amonemia

Los pacientes tenían en promedio 30 meses de uso de ácido valproico, el que era prescrito como monoterapia en 21%

de los pacientes, encontrándose en el resto asociado a antidepresivos, Litio, benzodiazepinas, antipsicóticos, psicoestimulantes o hipnoinductores.

Todos tenían pruebas hepáticas dentro de rangos normales y el nivel de ácido valproico en sangre fue en promedio de 58 ug/ml (11-144).

De los 14 pacientes de la muestra, 5 presentaron HA (36%), la que en promedio fue de 99,2 ug/dl (96-101).

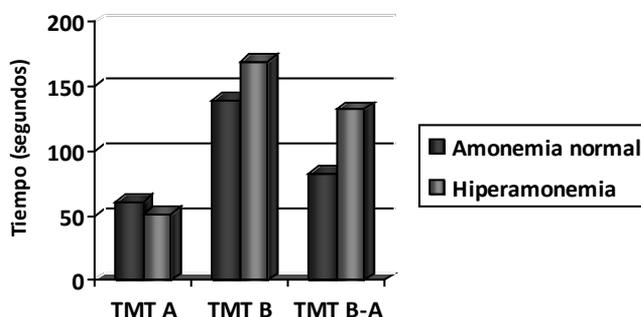
#### Función neurocognitiva

A todos los pacientes se les realiza TMT en sus partes A y B.

Los pacientes con amonemia normal realizaron la parte A en 61 segundos en promedio (35-104) y la parte B en 139 segundos (54-300). Un paciente no logra terminar la parte B en el plazo asignado. El promedio de B-A fue de 83 segundos (2-249).

Los pacientes con HA realizaron la parte A en 52 segundos (29-104) y la parte B en 169 segundos (60-300), encontrándose en este grupo 2 pacientes que no logran terminar la prueba. El promedio de B-A fue de 132 segundos (31-249) (Gráfico 1).

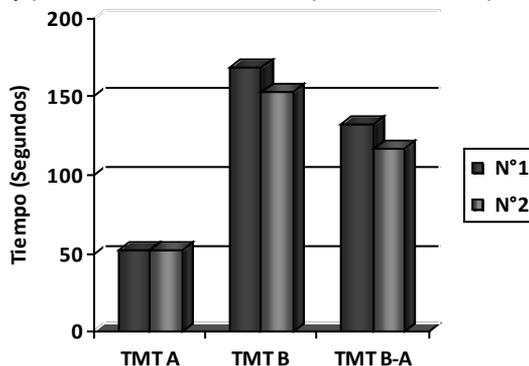
Gráfico 1: TMT en pacientes con amonemia normal versus hiperamonemia.



Luego de un mes con L-Carnitina, el 80% del grupo con HA disminuyó su nivel de amonio llegando en promedio a 93,9 ug/dl (75-135). Destaca que dos pacientes llegan a niveles normales de amonio y que sólo un paciente lo aumenta, en 34 puntos. Al realizarles nuevamente el TMT, en la par-

te A tardan en promedio 52 segundos (19-120) y 153 (43-280) segundos en la parte B, en la que el 80% de los pacientes presenta mejoría en el rendimiento. Un paciente continúa sin poder completar la prueba en el tiempo asignado. B-A tuvo un promedio de 118 segundos (24-232) (Gráfico 2).

Gráfico 2: TMT inicial y posterior a L-Carnitina en pacientes con hiperamonemia.



## Discusión

En el presente estudio se describe el uso de AV en pacientes ambulatorios con distintos diagnósticos psiquiátricos, la frecuencia de elevación de la amonemia y su relación con una prueba neurocognitiva simple, como el TMT.

Observamos que se usa AV en pacientes ambulatorios con distintas patologías psiquiátricas, entre ellas trastorno del ánimo unipolar y bipolar, esquizofrenia y trastornos de la personalidad.

La proporción de pacientes con HA secundaria a AV nos aparece más baja que la reportada en estudios anteriores sobre el tema<sup>7</sup>, lo que puede deberse al pequeño tamaño de la muestra y a que no todos los pacientes tienen niveles plasmáticos de AV dentro del rango terapéutico. Ningún paciente presentó elevación de las transaminasas secundarias por el uso del AV.

En cuanto a la función neurocognitiva, se aprecia que los pacientes con hiperamonemia tienen mayor dificultad en completar la parte B del TMT, la que se asocia a disfunción en las funciones ejecutivas, memoria de trabajo y habilidad para cambiar de tareas. Esto se ve mejor reflejado al despejar las variables visuoespaciales de la parte A de la prueba, restando B menos A (B-A), lo que da como resultado un indicador más específico de alteración de las funciones ejecutivas.

Estos resultados son similares a hallazgos obtenidos por estudios previos y mostrarían una tendencia a presentar mayor dificultad en funciones neurocognitivas en pacientes con elevación de sus niveles plasmáticos de amonio, lo que, aunque no es pesquizable clínicamente, podría interferir en las actividades cotidianas del paciente.

La menor respuesta a L-Carnitina que la descrita por Herrera y cols se puede asociar a baja adherencia al fármaco y a que no se pudo extender su uso por más de un mes en pacientes que no bajaban sus niveles de amonio plasmático.

En conclusión, la hiperamonemia leve a moderada secundaria a AV puede asociarse a alteraciones cognitivas leves que suelen pasar desapercibidas para el clínico. Por esto, resulta importante conocer y realizar pruebas como el TMT en la práctica clínica debido a que es un test simple y rápido, capaz de pesquisar alteraciones cognitivas leves en pacientes con HA.

## Bibliografía

1. Lheureux P.E.R, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009; 47: 2.
2. Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated Hyperammonemic Encephalopathy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 499-502.
3. Raja M, Azzoni A: Valproate-induced hyperammonaemia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 631-633.
4. Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia Due to Valproic Acid in the Psychiatric Setting. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 7.
5. Correa E, Ortega A, Risco L, Ivanovic-Zuvic F. Prueba del trazo en bipolares con hiperamonemia secundaria a ácido valproico. *Trastornos del ánimo* 2006; 2: 130-3.
6. Herrera F, Correa E, Velásquez V. Neurocognición en hiperamonemia inducida por ácido valproico: efecto del tratamiento con L-carnitina. *Trastornos del ánimo* 2006; 2: 113-20.
7. Martínez JC, Correa E. Hiperamonemia secundaria a ácido valproico. *Trastor ánimo* 2006; 2: 34-43
8. Murphy J V. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 268.
9. Sánchez-Cubillo I, Periañez J.A, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez J.M., Ríos-Lago M, Tirapu J, *et al.* Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 438 - 50.
10. Crowe S. The Differential contribution of mental Tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on

- parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1998; 54: 585-591.
11. Carr R, Shrewsbury K. Hyperammonemia Due to Valproic Acid in the Psychiatric Setting. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 7.
  12. Llansola M, Erceg S, Hernández-Viadel M, Felipo V. Prevention of Ammonia and Glutamate Neurotoxicity by Carnitine: Molecular Mechanisms. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 389-97.
  13. Cuturic M, Abramson RK, Moran RR, Hardin JW. Clinical outcomes and low-dose levocarnitine supplementation in psychiatric inpatients with documented hypocarnitine-mia: a retrospective chart review. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 5-14.
  14. Lheureux P, Penalzoa A, Zahir S, Gris M. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431-40.
  15. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Adoptada por la Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964. Modificada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, y la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

Correspondencia:  
Jaime Correa D, [jaimecorread@gmail.com](mailto:jaimecorread@gmail.com)

## COMORBILIDAD ENTRE CONSUMO DE SUSTANCIAS Y TRASTORNOS DEL ÁNIMO. PROPUESTA DE UN MODELO DE HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

*CO MORBIDITY BETWEEN SUBSTANCE ABUSE AND MOOD DISORDERS. PROPOSAL OF A NATURAL STORY MODEL OF DISEASE*

*Martín Rodrigo Arcila-Martínez<sup>1</sup> y Luis Caris M<sup>2</sup>*

### RESÚMEN

La comorbilidad es la co-ocurrencia de dos patologías en un momento determinado. Desde lo nosológico, Klerman definió comorbilidad como la concurrencia de dos o más trastornos mentales, cada uno con sus condiciones médicas específicas. Para el DSM y el CIE, la comorbilidad es algo común y no la excepción.

Los pacientes con comorbilidad presentan con más frecuencia estados mixtos, ciclos rápidos, ideación suicida y suicidio.

Para Jenicek, los trastornos mentales son enfermedades no infecciosas, que no son causadas por agente biológico, de larga duración con períodos de remisión y de recaída; los factores sociales juegan un rol importante. Tanto los trastornos del ánimo y los trastornos por consumo de sustancias reúnen estas características.

La comorbilidad realmente es una interrelación de una historia natural de una enfermedad con la historia natural de la otra enfermedad. La comprensión de la comorbilidad desde la historia natural permite unentendimiento más dinámico y amplio del fenómeno. No es simplemente saber cuál empezó primero, sino conocer y describir las coincidencias en los procesos patológicos comunes para así acercarse a un mejor modelo explicativo.

**Palabras claves:** comorbilidad, historia natural, bipolar y dependencia a sustancias.

1 Médico. Especialista en psiquiatría y especialista en epidemiología, bioestadístico. Psiquiatra de la Comunidad Terapéutica Talita Kum. Profesor del Diplomado de Drogodependencias. Universidad de Chile. Profesor del Magíster en Drogodependencias. Universidad Central. Jefe de la Unidad de Drogas del Instituto Psiquiátrico.

2 M.P.H., Dr. P.H. Profesor asociado Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Recibido: 1 de diciembre de 2011.

Aceptado: 1 de abril de 2012.

## ABSTRACT

Co morbidity is the co-occurrence of two conditions at a given time. From the nosological Klerman defined as the occurrence of two or more mental disorders, each with specific medical conditions. Since the DSM and ICD, co morbidity is common, and not the exception.

Patients with dual diagnosis had more mix states, rapid cycling, higher rates of suicidal ideation and suicide. The Natural History of the disease process is from the beginning to the end of pathology. The first stage is called etiological stage from zero and induction period, at the onset of the disease, the pathological stage starts. To Jenicek mental disorders are not infectious diseases that are caused by biological agents, with long duration with remission periods and relapse: social factors play an important role in mood disorders and substance use has as well. Co morbidity is really a relationship from a natural history of disease to another natural history of other disease. Understanding the co morbidity from the natural history of the disease allows a more dynamic and comprehensive understanding of the phenomenon. It is not simply to know which started it, but to discover and describe the similarities in common disease processes and to get a better explanatory model.

**Keywords:** co morbidity, natural history, bipolar, substance dependence.

## Concepto de comorbilidad

La comorbilidad ha sido entendida como la co-ocurrencia de dos patologías en un momento determinado y puede ser definida desde varios puntos de vista: el probabilístico, el cronológico, el nosológico, el etiológico y el psicopatológico. Desde una visión probabilística se define como la probabilidad de que una patología se presente (patología secundaria) dado que ya se sufre una patología previa (patología primaria). Así por ejemplo, se puede estimar cual es la probabilidad que un paciente con un cuadro bipolar desarrolle

un trastorno por consumo de sustancias. También se puede considerar la probabilidad que dos patologías se presenten conjuntamente, independiente de cuál fue primero y cuál después. Se puede preguntar cuál es la probabilidad que un paciente con consumo de sustancia presente al mismo tiempo un trastorno bipolar. Se puede definir también en función de variables, cronológicas, en este caso se busca cuál fue la secuencia cronológica en la que se dieron las patologías. Se considera patología primaria a aquella que se presenta primero y patología secundaria a aquella que se presenta posterior a la patología considerada primaria.

Desde el punto de vista nosológico, Klerman definió como comorbilidad a la concurrencia de dos o más trastornos mentales, cada uno de ellos con sus condiciones médicas específicas. Esta definición permite suponer que a pesar de presentarse conjuntamente hay independencia nosológica (1), es decir, que el conjunto de síntomas que constituyen cada síndrome es específico.

Como consecuencia de los modelos nosológicos derivados de los sistemas clasificatorios tales como DSM y del CIE, la comorbilidad es actualmente la regla y no la excepción. En estos sistemas nosológicos los criterios de jerarquización diagnóstica han perdido importancia. Como consecuencia de esto, cada vez que se cumplen un conjunto de criterios diagnósticos, se obtiene una nueva patología. Uno de los inconvenientes de esta aproximación es que algunos estados patológicos tienen una alta expresividad sintomática, a modo de ejemplo, el estado maniaco tiene una alta tasa de comorbilidad. Según datos del National Comorbidity Survey, los pacientes con diagnóstico de manía clásica (euforia, grandiosidad, capacidad de mantenerse con energía y poco sueño), en el 90% de los casos presenta comorbilidad con tres o más patologías, develando una probable sobreestimación de la comorbilidad. Estas diferencias se hacen también palpables cuando se comparan los datos

obtenidos de muestras clínicas y se cotejan con muestras no clínicas (por ejemplo muestras poblacionales), diagnosticados con encuestas diagnósticas, por ejemplo, los datos del Stanley Network muestran tasas de comorbilidad para trastorno de ansiedad social del 16%, mientras que el National Comorbidity Survey mostraba tasas del 50% (2).

Los modelos etiológicos pretenden descubrir cuál es el proceso causal que determina que una patología se inicie primero. Desde la perspectiva psicopatológica, la situación es más compleja, puesto que diferentes escuelas proponen distintas explicaciones para cada patología y para la comorbilidad. Ejemplos son la comorbilidad depresión y ansiedad (comorbilidad o una sola patología), trastorno de personalidad límite y trastorno bipolar (sobreposición diagnóstica, diferentes patologías pertenecen al mismo espectro, diferentes expresiones de la misma enfermedad). En el paciente con comorbilidad, los límites de las diferentes patologías se hacen difíciles de distinguir y en conjunto representan estados de interacción entre patologías o estados patológicos (3).

La comorbilidad puede darse de dos formas. Una patología puede asociarse con otra del mismo grupo diagnóstico. Por ejemplo, dependencia por consumo de cocaína con abuso de alcohol, o trastorno de ansiedad generalizado puede asociarse comórbidamente con trastorno de pánico. A esta forma de comorbilidad se le denomina homotípica. Cuando pertenecen a diferentes categorías diagnósticas, como por ejemplo dependencia por consumo de solventes y trastorno bipolar, se considera una comorbilidad heterotípica. Se supone que en las homotípicas los procesos psicopatológicos están más cercanos en su explicación y en los heterotípicos los procesos explicativos son más lejanos desde un punto de vista de una probable explicación psicopatológica.

Una de las comorbilidades heterotípicas es la presencia de abuso o dependencia a sustancias con otra patología psiquiátrica,

a la cual se la ha denominado como patología dual.

### **Epidemiología de la comorbilidad**

La epidemiología ha hecho su aporte en el diseño de estudios y en la interpretación de los datos. Los primeros estudios de prevalencia se realizaron a finales del siglo XIX por Edward Jarvis, lo cuales tenían en cuenta los conceptos de insanía e idiotez (idiocy) y para esa época no se consideraba el consumo de psicotrópicos como un factor que influenciara al trastorno mental (4). Son considerados como estudios epidemiológicos de primera generación. Los estudios realizados antes de la década del 80 son considerados como los de segunda generación, debido a que los criterios diagnósticos no estaban suficientemente desarrollados y el concepto de comorbilidad aún no había sido especificado. Este concepto (comorbilidad) aparece claramente a partir de los estudios considerados de tercera generación. Fue posible debido a la incorporación de criterios diagnósticos en los Research Diagnostic Criteria (RDC) y a los criterios diagnóstico DSM-III, que permitieron establecer procedimientos claros en el proceso diagnóstico para la investigación. Estos aportes posibilitaron grandes estudios de prevalencia, como el Epidemiologic Catchment Area Survey (ECA), el National Comorbidity Survey (NCS), el National Longitudinal Alcohol Epidemiological Survey (NLAES), el National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC).

Se estima que la prevalencia de trastorno bipolar (I y II) en la población es de 1.3% usando criterios DSM. Considerando conceptos más amplios se estima que la prevalencia puede ir del 5 al 7% (5). El trastorno bipolar ha mostrado tener un alto nivel de comorbilidad. Kessler, al analizar los datos del National Comorbidity Survey (NCS), mostró cómo los pacientes bipolares presentaban prevalencia de trastornos ansiosos 35 veces más que en la población general (OR=35) (6). En el caso particular de los trastornos de pánico, se encontró

una prevalencia de vida del 18 al 33% en los pacientes bipolares (7).

Rama Krishnan muestra altos porcentajes de comorbilidad (tabla 1), resalta el consumo de alcohol, el consumo de drogas y los trastornos de ansiedad. Se exhiben los rangos de porcentajes que se han observado en los diferentes estudios consultados por el autor (8).

Como puede observarse, alrededor de la mitad de los pacientes bipolares tendrán problemas de consumo de alcohol o de drogas. En el estudio ECA, el 61% de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y el 48% de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar II presentan comorbilidad con consumo de sustancias (9 y 10) (tabla 2).

Tabla 1: Comorbilidad de trastorno bipolar con otras patologías.

| Comorbilidad            | Porcentaje | Rango de porcentaje | Comorbilidad               | Porcentaje | Rango de porcentaje |
|-------------------------|------------|---------------------|----------------------------|------------|---------------------|
| Eje 1                   | 65         | 50-70               | Trastornos alimentarios    | 13         |                     |
| T por uso de sustancias | 56         | 34-60               | Trastornos de personalidad | 36         | 29-38               |
| Abuso de alcohol        | 49         | 30-69               | Migraña                    | 28         | 15-40               |
| Otros abusos de drogas  | 44         | 14-60               | Sobrepeso                  | 58         |                     |
| Trastorno de ansiedad   | 71         | 49-92               | Obesidad                   | 21         |                     |
| Estrés postraumático    | 47         |                     | Diabetes 2                 | 10         |                     |
| Trastorno de pánico     | 39         |                     | Hipotiroidismo             | 9          |                     |
| TOC                     | 11         | 3-21                |                            |            |                     |

Tomando los datos del Mental Health Epidemiologic Catchment Area (ECA) (9), podemos resumir los datos en la tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de prevalencia de vida de trastorno del ánimo, trastorno por consumo de alcohol (TA) y trastorno por consumo de drogas (TD).

|   |      | T. del ánimo | Depresión | T. Bipolar |
|---|------|--------------|-----------|------------|
| T. mentales sin trastorno por uso de sustancias | 25,5 |              |           |            |
| T. consumo de alcohol                           | 13,5 |              | 16,5      |            |
| T. consumo de alcohol o drogas                  |      | 32           |           | 56         |
| T. consumo de drogas                            | 6,1  |              | 18        |            |

Cuando se consideran los datos del National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) (11, 12), se pueden observar (tabla 3) los gradientes de riesgo expresados en odds ratio para los trastornos del ánimo de acuerdo a la presencia de dependencia o de abuso.

### Evolución del paciente con comorbilidad

Los pacientes con patología dual presentan una evolución clínica de peor pronóstico, ya que se estima que tienen mayor nivel de cronicidad, más estados

Tabla 3: Odds ratio para uso de sustancias y trastornos del ánimo.

|                     | Abuso de sustancias | Dependencia de sustancias | Abuso de alcohol | Dependencia de alcohol |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------------------|------------------------|
| Trastorno del ánimo | 1.4 (1.2-1.7)       | 4.5 (3.9-5.3)             | 1.3 (1.1-1.6)    | 4.1 (4-5.9)            |

Estos datos muestran que a medida que el nivel de gravedad de consumo aumenta (considerando más grave la dependencia), el nivel de asociación con trastorno del ánimo se incrementa casi en tres veces y media, pasando de un odds de 1.4 en abuso de sustancias a 4.5 cuando ya se ha desarrollado una dependencia. Estas observaciones apoyan la existencia de una alta interdependencia entre gravedad del consumo y presencia de trastornos del ánimo.

Daniel Falk (13), analizando los datos del National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), realiza una comparación entre abuso y dependencia de alcohol y la probabilidad de consumo o problemas asociados al consumo de drogas, encontrando una alta asociación entre dependencia de drogas y dependencia de alcohol.

La comorbilidad con trastornos de personalidad y trastorno bipolar ha generado polémica en los últimos años. Un estudio de Clayton, citado por Marneros (7), mostró que los jóvenes que posteriormente presentaron trastorno bipolar no presentaban diferencias en los perfiles de personalidad respecto a los sujetos de control, esto medido con el Freiburg Personality Inventory. Esto hacía suponer que los rasgos de personalidad patológicos observados en los pacientes bipolares formaban parte del abanico sintomático de la bipolaridad y no de un trastorno de personalidad agregado.

mixtos, más estados de ciclos rápidos, requieren más días de hospitalización, tienen mayores tasas de ideación suicida y mayores tasas de suicidio. Según Dalton, las tasas de suicidio para paciente sbipolares no consumidores es del 23.8%, mientras que los pacientes consumidores de drogas mostraban una tasa de 39.5% (14). Presentan más conductas de riesgos que los exponen a contagios venéreos. Su situación social está marcada por el desempleo y la marginación, mayor nivel de conductas violentas y criminales, con una baja calidad de vida (5, 15, 16, 17 y 18).

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes con patología dual a unidades de tratamiento pueden modificarse con la evolución. Se estima que del 30 al 50% de los síntomas iniciales de carácter depresivo en los pacientes que ingresan a tratamiento, desaparecen al final de la segunda semana de abstinencia (19).

Independiente del modelo teórico que se asuma, todos los modelos coinciden en que una vez aparecidas las dos patologías (o más en el caso de los pacientes más graves) se establece una forma de interacción entre ellas, lo que provoca que el pronóstico del paciente sea más sombrío. Se considera que la mejoría en una de las patologías trae consigo el aumento de la probabilidad de mejoría en las otras patologías (19).

## Hipótesis explicativas

Múltiples hipótesis explicativas han pretendido dar cuenta del fenómeno de la comorbilidad. A continuación se mencionarán la más frecuentemente citadas.

1. Se puede considerar el trastorno psiquiátrico y el trastorno por consumo de sustancias como expresiones sindrómicas diferentes originadas en anomalías neurobiológicas similares, es decir, son dos expresiones diferentes de una causa común;
2. El consumo repetido de drogas provoca procesos de neuroadaptación, produciendo modificaciones que poseen elementos comunes con algunos trastornos psiquiátricos;
3. Un primer trastorno puede facilitar el origen de un segundo trastorno. Éstos pueden tener cursos independientes o interdependientes, carácter transitorio o definitivo;
4. Un primer trastorno puede originar un daño permanente que facilita la aparición de un segundo trastorno;
5. El consumo de sustancias se puede originar como una automedicación de un síntoma perturbador de origen psiquiátrico (16);
6. Modelos estadísticos sostienen que la comorbilidad se presenta debido al azar, es decir, no hay variables intervinientes que faciliten la relación entre las dos patologías;
7. Modelos que consideran que no existe la comorbilidad, que realmente es el resultado de los modelos de clasificación de enfermedades que produce artificialmente (y erróneamente) comorbilidad;
8. Los pacientes con trastorno bipolar presentan alteraciones en la impulsividad, lo que les provoca pérdida del control del consumo;
9. Las vías neurológicas que explican el desarrollo de las dependencias están implicadas también en la regulación y modulación del ánimo;
10. Las causas de la comorbilidad están en factores genéticos, pues ciertas configuraciones genéticas se predisponen a ciertas patologías y al mismo tiempo aumentan el riesgo de desarrollar comorbilidad.

Jeffre muestra cómo el aumento de consumo del mes anterior predice el inicio o el empeoramiento del cuadro depresivo

en pacientes bipolares. Los pacientes que tenían altos niveles de consumo presentaban peor evolución del cuadro depresivo (20).

La presencia de sintomatología del ánimo en pacientes consumidores de sustancias se puede deber a los efectos agudos o crónicos. A modo de ejemplo, el efecto del consumo de sustancias estimulantes puede producir manifestaciones clínicas semejantes a un estado de hipomanía o de manía y en el caso del síndrome de abstinencia por estimulantes puede provocar un síndrome depresivo semejante clínicamente al de la sintomatología depresiva clásica.

En general, establecer una sola causa es difícil o poco claro, se estima que un gran número de pacientes presentan una combinación de varios de los elementos citados previamente (19).

Tohen propone como posibles explicaciones de la comorbilidad los siguientes puntos:

1. Algunos trastornos psiquiátricos pueden ser factores de riesgos para el trastorno de consumo de sustancias;
2. Ciertos trastornos psiquiátricos pueden modificar el curso de un trastorno por consumo de sustancias;
3. Los trastornos del ánimo pueden ser consecuencia del consumo de sustancias;
4. Automedicación;
5. Factores genéticos comunes;
6. Patofisiologías compartidas. Se considera que ambas patologías comparten una alteración común de los sistemas neurotransmisores.
7. El fenómeno kindling (activación propagada) puede estar implicado. El activar y facilitar circuitos que pueden ser comunes o que facilitan al otro proceso pueden explicar la intensa interacción de ambas patologías (21).

Tohen propuso ciertas variables como factores de riesgo. Considera al inicio temprano del trastorno bipolar como una variable que facilitaba la aparición de problemas por el consumo de sustancias. La variable género ha sido considerada importante y con una relación compleja, así por ejemplo, en los pacientes varones bipolares es más frecuente el consumo de

alcohol. Sin embargo, en pacientes con una primera hospitalización presentaban episodios maníacos o mixtos las mujeres tenían seis veces más riesgo de presentar como antecedentes trastorno por consumo de sustancias.

Existe evidencia que apunta a que el trastorno bipolar se inicia más tempranamente que el de consumo de sustancias, lo que es avalado por investigaciones de carácter transversal y algunas de carácter longitudinal. El proyecto Mclean (21) mostró que los pacientes con primer episodio maniaco presentaban una tasa de consumo de sustancias del 17%. Para bipolares que han tenido ya múltiples crisis, las tasas de consumo fluctúan entre el 40 al 60%. Otros estudios muestran cómo los trastornos de ansiedad, los trastornos depresivos y los trastornos de conducta claramente anteceden al inicio del trastorno bipolar (22).

Un aporte que ayuda en la conceptualización de la relación entre estas dos patologías son las investigaciones de Strakowski respecto a la relación entre consumo de alcohol y primer episodio maniaco. Estos hallazgos muestran que es probable que existan dos grupos, uno caracterizado por inicio temprano del trastorno bipolar seguido posteriormente por consumo de alcohol y un segundo grupo en donde el consumo de alcohol se manifiesta primero. Se observó peor evolución en el grupo de trastorno bipolar de inicio más temprano, más presencia de trastornos mixtos, recaídas más rápidas donde predominan los componentes mixtos y de ciclos rápidos, menores tasas de recuperación y las que se dan en períodos más tardíos, y un mayor nivel de complicación con el consumo de alcohol (23 y 24). Strakowski examinó pacientes con antecedentes de trastorno bipolar y consumo de cannabis, y encontró que aquellos pacientes que habían iniciado consumo de cannabis primero no diferían sustancialmente del grupo con trastorno bipolar primario.

Datos similares habían sido aportados por Winokur, quien además propuso que el alcohol precipitaba el trastorno bipolar en

aquellos pacientes vulnerables. Menciona que los pacientes con trastorno bipolar y consumidores de drogas constituyen una forma particular de presentación de trastorno bipolar, en el que se evidencia mayor nivel de cicladores rápidos y mayor proporción de estados mixtos, (25 y 26). En el estudio de primer episodio psicótico de McLean, el 60% de los pacientes con manía mixta presentaban consumo de sustancias, en comparación los de manía pura en donde el consumo era del 27% a (21). Se postula que el consumo de sustancias modifica los síntomas maníacos, transformándolos en síntomas mixtos. No hay evidencia de la relación entre polaridad y tipo de sustancia. En este mismo grupo (duals bipolares) se han observado edades más tempranas de inicio del trastorno bipolar.

Por su parte, Shuckit propone cuatro vías para explicar el fenómeno de comorbilidad. En primer lugar considera que pueden existir condiciones independientes que operan por azar o que tienen factores predisponentes comunes (temperamento, personalidad, genética). En segundo lugar, un evento puede desencadenar otro y este último puede tomar un curso independiente del primero. En tercer lugar, un proceso de automedicación y en cuarto lugar el autor se refiere a los procesos patológicos que se desencadenan en las intoxicaciones y en los síndromes de abstinencia (27).

### Historia natural de la enfermedad

Se denomina historia natural de una enfermedad al proceso que se manifiesta desde el inicio hasta la finalización de una patología, sin intervención médica (28). Las condiciones que favorecen el desarrollo de una enfermedad están relacionadas con la interacción causal (interacción de causas), la cual debe ser entendida como el proceso de interrelación de los factores causales (aumenta la probabilidad de desencadenar la enfermedad) y los factores protectores (disminuye la probabilidad de desencadenar la enfermedad), los cuales se organizan en una secuencia cronológi-

ca y de relación que permiten que el efecto (enfermedad) aparezca.

El estudio de la historia natural de la enfermedad surge teóricamente de la observación del individuo sano. Ciertas personas presentan condiciones que favorecen el desarrollo de las interacciones causales, facilitando la enfermedad. Estas personas sanas reúnen las condiciones que los colocan en la categoría de sujeto predispuesto o vulnerable. Por ejemplo, pueden poseer un perfil genético que facilite que un conjunto de causas interactúen en ellas y puedan desencadenar la enfermedad. Vamos a denominar a esta etapa como “período cero”, un sujeto sano y vulnerable. Se denomina periodo de inducción a aquel en el cual se presentan los procesos causales (interacción de causas) que potencialmente provocarán una causa suficiente (29 y 30). Se considera una causa suficiente al “grupo de acontecimientos mínimos que inevitablemente producen una enfermedad” (31). Es decir, están presentes las condiciones para desarrollar la enfermedad produciendo sólo si completa el conjunto de secuencias causales para completar la causa suficiente, desencadenando la enfermedad. El período cero más el período de inducción se denomina etapa etiológica (30). (Tabla 4)

Una vez que se ha constituido una causa suficiente, la enfermedad se desencadena de forma inevitable y se inicia una

etapa denominada patológica (30). Está constituida por el período preclínico, el período clínico y el período de resolución. El período de resolución puede finalizar en curación, cronificación, secuelas y/o muerte (32).

Algunos de los trastornos psiquiátricos se pueden manifestar de forma rápida y puede desencadenarse un cuadro agudo y dramático, como es el caso de un cuadro de síndrome de estrés postraumático. Pero en la mayoría de los casos el cuadro clínico surge paulatinamente; el período de inducción es largo y desconocemos las circunstancias y las características de las interacciones de causas. Asimismo, se presenta un extenso cuadro de manifestaciones preclínicas o pródromos, en las cuales los síntomas no son lo suficientemente intensos o graves como para ser detectados y en muchas ocasiones poseen un carácter inespecífico, que en la mayoría de los casos no permite un diagnóstico certero y el psiquiatra sólo puede efectuar aproximaciones diagnósticas. Con la aparición de la etapa clínica, la situación se aclara y se puede establecer un diagnóstico más preciso.

Para una comprensión acabada de la historia natural de la enfermedad se deben considerar las características evolutivas del sujeto, su género, su condición social, su condición económica y el estado evolutivo (que se ve influenciado por la edad).

Tabla 4: Periodos de la enfermedad.

| Período              | Características de la persona | Manifestaciones                      | Etapa                   |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| PERÍODO CERO         | Vulnerabilidad                | Sujeto sano y vulnerable             | <b>ETAPA ETIOLÓGICA</b> |
| PERÍODO DE INDUCCIÓN | Interacción de causas         | Sujeto sano en riesgo de enfermar    |                         |
| PERÍODO PRECLÍNICO   | Pródromos                     | Sujeto enfermo                       | <b>ETAPA PATOLÓGICA</b> |
| PERÍODO CLÍNICO      | Síntomas                      | Sujeto enfermo                       |                         |
| RESOLUCIÓN           |                               | Curación.<br>Incapacidad.<br>Muerte. |                         |

Para Jenicek, los trastornos mentales pertenecen a la categoría de enfermedades no infecciosas, es decir, no son causadas por agente biológico, tienen una larga duración, con períodos de remisión y de recaída; los factores sociales juegan un papel importante y presentan consecuencias a largo plazo (33). Tanto los trastornos del ánimo como los trastornos por consumo de sustancias reúnen estas características. Los cuadros crónicos y prolongados en general tienen un largo periodo preclínico o de pródromos. La etapa clínica se caracteriza por períodos de remisión y de recuperación incompleta, seguidos de recaídas con nuevos episodios de enfermedad. Las recaídas pueden ser más o menos intensas y en algunas ocasiones se pueden acompañar de características sintomáticas nuevas. El proceso de recaer y recuperarse se asocia con la aparición de deterioro que se manifiesta por recuperación incompleta, síntomas subsindromáticos, disminución del funcionamiento cognitivo, deterioro social, familiar y laboral y muerte temprana.

### **Interacción de historias naturales**

La comorbilidad, no solamente es la concurrencia de dos eventos patológicos en el tiempo. La comorbilidad consiste en una interrelación de la historia natural de una enfermedad con otra historia natural de la otra enfermedad. La intensidad de esta interacción estará dada por las coincidencias en sus procesos patológicos, esto es, en la medida que los procesos patológicos del consumo de una sustancia (apetencia, consumo, síndrome de abstinencia) coincidan en los procesos patológicos de los trastornos del ánimo, estaremos frente a dos patologías que en sus historias naturales interactuarán y por lo tanto sus his-

torias naturales se verán afectadas. Si dos patologías en sus procesos patológicos no tienen coincidencias, sus historias naturales no se verán afectadas, serán comórbidas pero no interactuarán.

Las coincidencias en los procesos patológicos pueden ser de carácter sinérgico, antagónico o de transformación. Los procesos sinérgicos se caracterizan por el inicio, profundización o aumento de uno de los procesos patológicos, expresados por la aparición o intensificación de un síntoma; es así como la irritabilidad del período de consumo de estimulantes, coincide con la irritabilidad del cuadro bipolar. En ese punto se potencian y el síntoma emerge con más fuerza. En el caso del proceso antagónico, la situación se puede caracterizar por la desaparición o atenuación de un proceso patológico que se expresa por la desaparición o atenuación de un síntoma; en el caso del consumo de un estimulante durante un ciclo depresivo de un trastorno bipolar, se puede tener como resultado una atenuación y quizás la desaparición de las manifestaciones depresivas por influencia del tono euforizante del estimulante. En el proceso de transformación las coincidencias de los procesos patológicos pueden producir mezclas de síntomas o modificación de síntomas que lleven a expresión parcial o atípica. En el caso de un episodio de depresión bipolar y consumo de estimulantes, el resultado final puede ser un proceso de mixtura o de ciclación rápida.

A modo de ejemplo se hará un cuadro comparativo del trastorno bipolar con el trastorno por dependencia a drogas, las coincidencias en los procesos patológicos se subrayan y se especifican los tipos de interacción, sinérgicos S, antagónicos A y de transformación T. (Tabla 5).

Tabla 5: Cuadro comparativo entre bipolaridad y dependencia a drogas.

|  | Trastorno bipolar   | Trastorno por dependencia a cocaína   | Tipo de interacción  |
|--|---|---|--|
| <b>PERÍODO CERO</b><br>(Vulnerabilidad)                | Genética  | Genética, cultura de consumo e impulsividad.  | ¿? (21)  |
| <b>PERÍODO DE INDUCCIÓN</b><br>(Interacción de causas) | Muy prolongado  | Breve   |  |
|  | Familiares  | Familiares: de primer orden consumidores de sustancias.   |  |
|  | Eventos vitales: pérdida temprana de uno de los padres, abusos físicos, abusos sexuales |   |  |
|  | Síndrome ansioso  |   |  |
|  | Genéticos   |   |  |
|  |   | Grupo de amigos, lugar de residencia, cultura de consumo e impulsividad                           |  |
|  | Síndrome de déficit de atención   | <u>Síndrome de déficit de atención</u>  | Sinérgico  |
| <b>PERÍODO PRECLÍNICO</b>                              | Prolongado  | Menos prolongado o breve  |  |
|  | Impulsividad  | <u>Impulsividad</u>   | Sinérgico  |
|  | Estados disfóricos  | <u>Estados disfóricos</u> : consumo de estimulantes, mezcla de sustancias                         | Sinérgico  |
|  | Estados depresivos breves   | <u>Baja del ánimo</u> (síndromes depresivos): postconsumo de alcohol, abstinencia de estimulantes | Sinérgico  |
|  | Disregulación anímica: inquietud, irritabilidad, cambios de ánimo                       | Disregulación anímica   | Sinérgico  |
|  | Estados eufóricos   | <u>Estados eufóricos</u> : consumo de estimulantes  | Sinérgico  |
| <b>PERÍODO CLÍNICO</b>                                 |   | Apetencia (craving): activación cognitiva, atención focalizada                                    |  |
|  | Episodios eufóricos   | <u>Estados eufóricos</u> : exaltación del ánimo por estimulantes                                  | Sinérgico  |
|  | Episodios eufóricos   | <u>Estados depresivos</u>   | Transformación, antagonismo estados mixtos, ciclación rápida, atenuación de la euforia o de la depresión |
|  | Irritabilidad   | <u>Irritabilidad</u> : consumo de estimulantes o de alcohol, craving, síndromes de abstinencia.   | Sinérgico  |

|  |   |  |                                   |
|--|---|--|-----------------------------------|
|  | Irritabilidad   | <u>Estado eufórico</u>   | Transformación y estado disfórico |
|  | Ansiedad  | <u>Ansiedad</u> : síndromes de abstinencia, efectos de estimulantes                | Sinérgico                         |
|  | Inestabilidad del ánimo: ciclos rápidos, estados mixtos | <u>Inestabilidad del ánimo</u> : estados de intoxicación, síndromes de abstinencia | Sinérgico                         |
|  | Episodios depresivos                                    | <u>Síntomas depresivos</u> : estados de intoxicación, síndromes de abstinencia     | Sinérgico                         |

En el período cero o de vulnerabilidad pueden existir interacciones de tipo genético (21). En el período de inducción (interacción de causas) uno de los elementos que hay en común es el síndrome de déficit de atención, el cual actuaría como un factor de aumento de probabilidad de consumo de cocaína, actuando como una interacción sinérgica. El período preclínico en ambas patologías se inicia en edades tempranas (37). Una de las características del consumo de sustancias en los pacientes bipolares está dado por el prolongado período preclínico. El paciente que está desarrollando un cuadro de bipolaridad atraviesa por un largo período de inestabilidad anímica, presentando estados de impulsividad, inestabilidad, mixtura y períodos de euforia. Estas situaciones llevan al adolescente a exponerse y a manejar de forma inadecuada los riesgos provenientes del medio social, como por ejemplo el inicio de consumo de cocaína, la cual interactúa de forma sinérgica con estos síntomas, lo que lleva a que las manifestaciones sean más intensas. Por ejemplo puede a un paso del período clínico más rápido.

En el período clínico podemos observar que existen múltiples *coincidencias en sus procesos patológicos*. Para explicar este proceso se tomarán solamente los estados depresivos durante el período clínico. El consumo de sustancias estimulantes tipo cocaína provoca síntomas depresivos principalmente en los períodos de abstinencia. Aparentemente la fisiopatología de este cuadro se debe al desgaste de neurotrans-

misores, particularmente noradrenalina y dopamina (35), como en el caso de la depresión provocada por reserpina (34). Los síntomas depresivos del trastorno bipolar pueden tener *procesos patológicos* semejantes al síndrome depresivo por abstinencia de estimulantes. Por ejemplo, pueden participar los mismos circuitos neuronales, los procesos de segundos mensajeros y los procesos de regulación de la expresión genética, presentándose una interacción sinérgica.

Un paciente bipolar en fase eufórica puede iniciar un ciclo depresivo como consecuencia de un síndrome de abstinencia por cocaína. Un sistema sensible a deprimirse es inducido a depresión por proceso patofisiológico homólogo, es decir, *coincidencias en sus procesos patológicos*, donde un proceso facilita o desencadena otro. Esto lleva a que algunos episodios depresivos se desencadenen o se profundicen. Pueden llevar al retardo en la respuesta terapéutica o a la falta de respuesta farmacológica. Estos procesos descritos anteriormente también se pueden observar en el caso de la relación que existe entre hipotiroidismo y depresión, sus puntos de coincidencia son procesos patológicos comunes (36). La interacción de la irritabilidad del trastorno bipolar con el estado eufórico del consumo de cocaína puede dar como resultado un estado disfórico, en este caso hay una interacción por transformación.

Puede observarse que la comprensión de la comorbilidad desde la perspectiva de la historia natural de la enfermedad permi-

te una comprensión más dinámica y amplia del fenómeno. Se deben conocer las dinámicas de interacción de las historias naturales de las patologías para compren-

der la conducta de los procesos duales, teniendo así un modelo explicativo robusto.

## Bibliografía

1. Kleman GL. Approaches to the phenomena of Comorbidity. In: Maser JD, Cloninger CR, editors. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington, DC, American Psychiatry Press. 1990. 13-37.
2. Goodwin, FK, Jamison K. Manic depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. New York. Segunda edición. Oxford University Press. 2007.
3. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl. 3: 19-24.
4. Hasin D, Nunes E, Meydan J. Comorbidity of Alcohol, Drug, and Psychiatric Disorders: Epidemiology in Kranzler, HR, Tinsley, JA. Dual Diagnosis and Psychiatric Treatment. Substance Abuse And Comorbid Disorders. Second Edition, New York, Taylor & Francis. 2004.
5. Casas, M, et al. Trastorno bipolar asociado al uso de sustancias psicoactivas (patología dual). Revisión sistemática de la evidencia científica y consenso entre profesionales expertos. *Actas Esp Psiquiatría* 2008; 36(6): 350-361.
6. Kessler R. Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in a general population survey. In: Tohen M, ed. Comorbidity in affective disorders. New York: Marcel Dekker Inc. 1999 1-25. en: <http://books.google.cl/books?>
7. Marneros A, Angst J. Bipolar Disorders. 100 years after manic depressive insanity. New York Kluwer Academic Publishers. 2002.
8. Rama Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic Medicine* 67: 1-8. 2005.
9. Regier, DA, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA*. 1990; 264(19): 2511-2518.
10. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J clin psychiatry* 2006; 67(suppl 7): 24-30.
11. Grant BF, et al. Prevalence and co occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 807-816.
12. Grant BF. The Influence of Comorbid Major Depression and Substance Use Disorders on Alcohol and Drug Treatment: Results of a National Survey, en Onken LS, Blaine JD, Genser S. Horton AM. Treatment of Drug-Dependent Individuals With Comorbid Mental Disorders. NIDA Research Monograph 172. 1997.
13. Falk D, et al. An Epidemiologic Analysis of Co-Occurring Alcohol and Drug Use and Disorders. *Alcohol Research & Health*. Alcohol and Other Drugs Volume 31, Number 2, 2008. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh312/toc31-2.htm>.
14. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL., Suicide risk in bipolar patients; the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: 58-61
15. Feinman JA, Dunner DL., The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 1996; 37: 43-9.
16. Torrens MM. Patología dual, situación actual y retos futuros. *Adicciones* 2008. Vol 20, Núm 4, pág 315-320.
17. Krishnan RR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine* 67: 1-8 (2005).
18. Cerullo MA, Strakowski A. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorders. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy* 2007, 2: 29.
19. Quello SB, Brady KT, Sonne SC. Mood disorders and substance use disorder: A complex comorbidity. Science and practice perspectives. December 2005, NIDA.

20. Jaffee, WB, et al. Does Alcohol Use Precipitate Depression among Patients with Co-Occurring Bipolar and Substance Use Disorders? *J Clin Psychiatry*. 2009 February; 70(2): 171-176.
21. Tohen M, et al. El efecto de la comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias sobre el curso del trastorno bipolar: una revisión. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; 6: 133-141.
22. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations Between Bipolar Disorder and Other Psychiatric Disorders During Adolescence and Early Adulthood: A Community-Based Longitudinal Investigation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1679-1681.
23. Strakowski SM, et al. Effects of Co-occurring Alcohol Abuse On the Course of Bipolar disorder Following A First Hospitalization for Mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug; 62(8): 851-8.
24. Winokur G, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 365-372.
25. Keller MB, et al. Diferencial outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-3142.
26. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1994; 182: 349-352.
27. Shuckit, MA. Comorbidity of substance use disorders with psychiatric conditions. En: Saunders, JB, et al. *Diagnostic Issues in Substance Use Disorders Refining the Research Agenda for DSM-V*. Arlington, Virginia. American Psychiatric Association, 2007.
28. Fletcher FH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology*, second Edition. Williams and Wilkins, 1988.
29. Barker D.J.P, Rose G.A. *Epidemiología en la práctica clínica*. Salvat Editores. 1983.
30. Tsuang, M; Tohen, M. *Textbook In Psychiatric Epidemiology*. 2 ed. John Wiley & Sons, Inc, 2002.
31. Rothman K. *Epidemiología moderna*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1987.
32. Morris JN. *Aplicaciones de la epidemiología*. Salvat, 1985.
33. Jenicek M. Cléroux R. *Epidemiología. Principios, Técnicas, Aplicaciones*. Salvat editores. 1987.
34. Álamo C, López F, Bhatar V, Cuenca E. La contribución de la reserpina al desarrollo de la psiquiatría y su papel en la investigación neurobiológica. *Rev Psiquiatría Fac Med Barma*. 2004; 31(3): 130-139.
35. Saunders, JB et al. *Diagnostic Issues in Substance Use Disorders Refining the Research Agenda for DSM-V*. Arlington, Virginia. American Psychiatric Association, 2007.
36. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001 Oct; 158(10): 1617-22.
37. Akiskal HS, Cvetkovich-Bakmas MG, et al. *Trastornos bipolares. Conceptos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos*. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 2006.

Dr. Martín Rodrigo Arcila-Martínez.  
Correspondencia: martinar@vtr.net.

## ¿ES LA GSK 3 UN CANDIDATO PARA SER UN BIOMARCADOR O ENDOFENOTIPO EN EL TRASTORNO BIPOLAR?

### *IS GSK 3 A CANDIDATE TO BE A BIOMARKER OR ENDOPHENOTYPE FOR BIPOLAR DISORDER?*

Juan Meneses M.<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Hoy en día, la búsqueda de marcadores biológicos o endofenotipos en el trastorno bipolar (TB) es un hecho evidente por la importancia que tendrían éstos en la práctica clínica habitual y en investigación.

La GSK 3 es una quinasa serina/treonina que se halla en el citoplasma y que participa en vías de señalización que tienen que ver con el metabolismo, expresión génica, neuroplasticidad, supervivencia y muerte celular, neurogénesis y ritmos circadianos.

Por otro lado, se cree que un adelantamiento de fase en los ritmos circadianos por parte del marcapasos central (núcleo supraquiasmático) podría determinar alteraciones en el dormir, alerta, rendimiento cognitivo y humor, postulando de esta manera una posible relación fisiopatológica con el desarrollo de los trastornos del ánimo.

Otro aspecto a destacar es la idea de que la inhibición de la GSK 3- $\beta$ , podría ser el mecanismo por el cual el litio alarga y estabiliza el período de los ritmos biológicos, y por ende ejercería de esta forma un efecto terapéutico en el TB.

Por último, estudios genéticos han identificado asociaciones entre polimorfismos de la GSK-3 $\beta$  con la edad de presentación del TB, variaciones en la respuesta terapéutica al litio y a la privación total de sueño, así como con la presencia de síntomas psicóticos en manía, lo cual constituye evidencia a favor de una posible postulación de la GSK 3- $\beta$  para ser un biomarcador en el TB.

**Palabras clave:** endofenotipos, trastorno bipolar, GSK 3 y litio.

#### ABSTRACT

Nowadays, the search of biological markers or endophenotypes for bipolar disorder (BPD) is a fact, because of the importance that these could have in clinical practice and investigation.

GSK 3 is a serine/threonine kinase found in the cell cytoplasm and is involved in signaling pathways that are related with metabolism, gene expression, neuroplasticity, cell survival and death, neurogenesis and circadian rhythms.

On the other hand, is believed that symptoms like alterations in sleepiness, alertness, cognitive performance and mood, could be due to a phase advance of the circadian rhythms

<sup>1</sup> Residente de Psiquiatría Adultos, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido: 10 de enero de 2013.

Aceptado: 10 de abril de 2013.

regulated by the central pacemaker (suprachiasmatic nucleus), postulating by this way a possible pathophysiologic association with the development of affective disorders.

Another relevant aspect, is the idea that the inhibition of GSK 3- $\beta$  could be the mechanism by which lithium lengthens and stabilizes the periodicity of the biological rhythms, and thus could exert a therapeutic effect in BPD.

Finally, genetic studies have identified associations between GSK 3- $\beta$  polymorphisms and age at onset of BPD, variations in therapeutic response to lithium and to total sleep deprivation, and presence of psychotic symptoms in mania.

All above implicates evidence favoring a possible postulation of GSK 3- $\beta$  to be a biomarker for BPD.

**Keywords:** endophenotypes, bipolar disorder, GSK 3, Lithium.

## Introducción

En la actualidad, cada vez está más en boca la búsqueda de marcadores biológicos o endofenotipos en el trastorno bipolar (TB) como una forma de lograr la utilización de estos hallazgos en la práctica clínica habitual y en investigación, entre otros, así como poder acercarse a una mejor comprensión de su etiología, fisiopatología y mejores formas de tratamiento. Se han propuesto una serie de modelos acerca del potencial beneficio de usar biomarcadores o endofenotipos, por ejemplo, en la confirmación de un diagnóstico clínico, identificar subgrupos clínicamente significativos, tratar con esquemas terapéuticos específicos, corroborar mejoría y facilitar la investigación.

Por otro lado, ¿cuál sería el rol de la GSK 3 en lo planteado anteriormente?

En este artículo se abordarán aproximaciones de la forma en que la GSK 3 podría estar implicada como un potencial biomarcador o endofenotipo en el TB, principalmente por medio de hitos tan importantes asociados con este trastorno como los ciclos circadianos y aspectos relacionados con el litio.

## Marcadores biológicos, endofenotipos y TB

Se ha hecho cada vez más evidente que entre los estudios de enfermedades psiquiátricas existe un número contundente

de marcadores biológicos. Estos pueden ser ante todo ambientales, epigenéticos o multifactoriales. Sin embargo, dichos hallazgos frecuentemente aislados son poco replicables (1). Lo anterior ha llevado a que en la actualidad se elaboren criterios para definir el concepto de endofenotipo, diferenciándolo de los biomarcadores en general, con la ilusión de alcanzar conclusiones genética y biológicamente significativas (1 y 2).

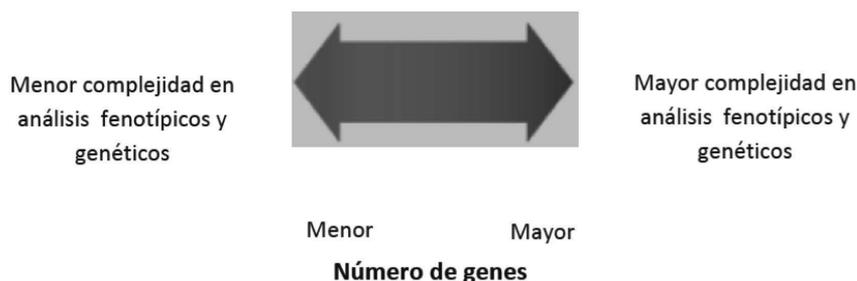
Los endofenotipos son componentes cuantificables que están en una situación intermedia dentro de la "vía", que va desde los "genes" hasta las "conductas". Se trata de unidades de análisis que son más abordables para utilizar, por ejemplo, en modelos animales.

Dicho esto, los endofenotipos localizados en el segmento de la "vía" más cercana a su base genética, van a tener un menor número de genes asociados y de este modo se reduce la complejidad para la determinación de estudios en psiquiatría (figura 1) (2).

Se han propuesto ciertos requisitos que deberían cumplirse para definir a un endofenotipo:

1. Debe estar asociado con la enfermedad en la población.
2. Debe ser heredable.
3. Debe ser independiente del estado clínico, es decir, que se manifieste en el individuo, estando la enfermedad activa o inactiva.

**Figura 1:** Base lógica de una aproximación endofenotípica en trastornos con mayor complejidad genética.



Modificado de: Gottesman y Gould, 2003 (2).

4. Dentro de familias, el endofenotipo y la enfermedad se co-segregan.

5. Un endofenotipo identificado en pacientes se encuentra en sus familiares no afectados por el trastorno, a tasas más altas que en la población general (1).

Hallazgos en pacientes bipolares que podrían ser útiles como endofenotipos son: la regulación anormal de los ciclos circadianos, respuesta a privación de sueño, potenciales relacionados a eventos P300, respuestas conductuales a psicoestimulantes, respuesta a colinérgicos, incremento de hiperintensidades en la sustancia blanca, déficit de atención, disfunción en circuitos de recompensa y hallazgos moleculares en células mononucleares periféricas (3). Sin embargo, en este artículo veremos cuáles son las reales posibilidades de la GSK 3 para convertirse en un biomarcador o en un endofenotipo en el TB.

### ¿Qué es la GSK 3 y cómo se ha relacionado con el TB?

La GSK 3 es una enzima altamente conservada en términos evolutivos (3 y 6). Es una quinasa serina/treonina que se halla en el citoplasma y que tiene dos isoformas, la GSK 3- $\alpha$  (gen ubicado en cromosoma 19q13.2) y GSK 3- $\beta$  (cromosoma 3q21.1, localización relacionada con el TB) (7 y 8). La activación de esta quinasa regula la actividad de sustratos por medio de la fosforilación de sus residuos de serina o treonina (7).

Esta enzima es importante en 3 vías de señalización: la vía Wnt, la vía MAP quinasa y la vía fosfatidilinositol-3, por medio de las cuales controla funciones tales como el metabolismo, la expresión génica, neuroplasticidad, supervivencia y muerte celular, neurogénesis y ritmos circadianos (7).

Pero, ¿de qué manera se relaciona esta enzima con el TB?

Para responder a esta pregunta, es necesario hablar primero acerca de los ciclos circadianos y su relación con el litio, para posteriormente referirnos a la asociación de éstos con la GSK 3 en el TB.

### 1. Ciclos circadianos y TB

Características particularmente sobresalientes de la expresión clínica del TB son los episodios recurrentes de hipomanía, manía y depresión (3 y 9). Virtualmente todos los organismos tienen ritmos diarios en una amplia gama de procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales. En este sentido, los ciclos circadianos constituyen una función evolutivamente conservada (3, 10 y 11).

En los humanos, los ritmos circadianos podrían estar manifestados por la actividad cíclica de distintos ejes hormonales, como el de la melatonina, cortisol, hormona de crecimiento, etc. Todos ellos comandados o regulados por lo que podríamos denominar un "marcapasos central", representado por el núcleo supraquiasmático (3 y 12).

En base a esto, está claro que una propiedad fundamental de los trastornos del ánimo descansa sobre su curso cíclico (3). Esto podría ser concordante con la idea de que probablemente alteraciones en ritmos subarmónicos (rápidos) puedan en última instancia desarrollar cambios significativos en ciclos de larga duración (lentos), como por ejemplo, la existencia de una posible asociación entre alteraciones del ciclo sueño/vigilia y trastornos del ánimo recurrentes, aunque esto último necesariamente requiere de un soporte más sólido basado en evidencia consistente (3 y 13). Estudios recientes demuestran que la interacción entre el marcapasos circadiano y el ciclo sueño/vigilia probablemente determine variaciones en el dormir, alerta, rendimiento cognitivo y humor (3, 14, 15 y 16). Muchos pacientes con depresión bipolar y unipolar muestran despertar precoz, latencia acortada hacia la fase REM y alteraciones en la regulación térmica (3 y 17). Se cree que estos síntomas podrían ser indicativos de un adelantamiento de fase por parte del marcapasos central (3), idea que se podría inferir de acuerdo a los datos que se señalan posteriormente en este artículo.

## 2. Ciclos circadianos y litio

El litio ha demostrado, en numerosos estudios, retrasar la periodicidad de los ritmos circadianos en una variedad de especies (3, 18 y 19). Estos efectos se notan a menudo, luego de una exposición crónica al uso de litio (3). Aunque los datos obtenidos de estudios en humanos son insuficientes, existen reportes que sugieren que el litio tendría un efecto de prolongación "sin freno" (*"free running"*) del ciclo circadiano. (3, 17 y 20).

## 3. Ciclos circadianos, litio y GSK 3 en el TB

Se ha logrado identificar al litio como inhibidor directo de la actividad de la GSK 3- $\beta$  y se ha sugerido que este hallazgo podría ser relevante para la eficacia del litio en el tratamiento del TB (3, 21 y 22). Esta

inhibición se ejercería por competencia directa (3 y 23).

Un segundo apronte terapéutico putativo del litio ha sido sugerido en base a estudios recientes que han demostrado que la GSK 3- $\beta$ , presente en los mamíferos, es la homóloga (*ortholog gene*) del gen SHAGGY de la *Drosophila*, el cual codifica una enzima que ejerce un rol fundamental en la regulación del reloj molecular ubicado en el núcleo supraquiasmático. Por lo tanto, la inhibición de la GSK 3- $\beta$  podría ser el mecanismo por el cual el litio alarga y estabiliza el período de los ritmos biológicos (24) (figura 2).

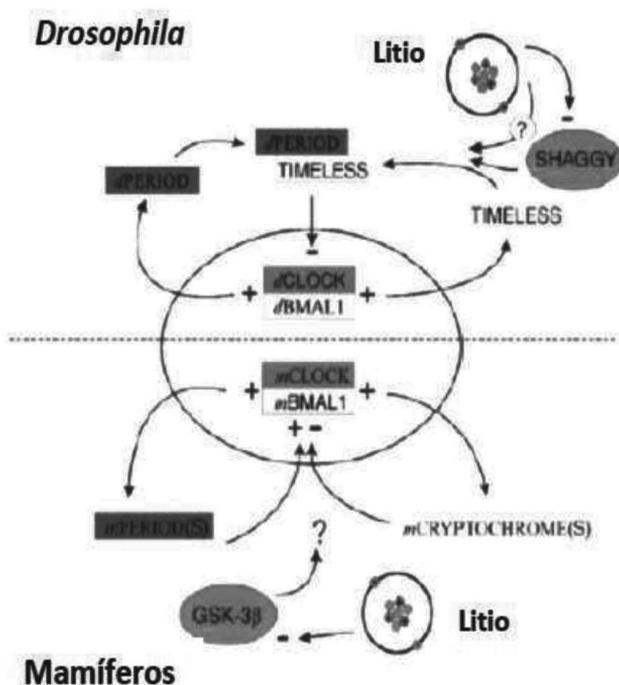
## Fundamentos genéticos para configurar a la gsk 3 como un posible biomarcador o idealmente endofenotipo en el trastorno bipolar

Ya establecida una relación lógica, basada en evidencias, entre la GSK 3, los ciclos circadianos y el litio en el contexto del TB, veremos entonces algunos de los estudios disponibles que constituyen una aproximación genética en la búsqueda de un biomarcador en este contexto, cuyos hallazgos tienen relación con los tópicos recién expuestos.

Estudios genéticos han explorado a la enzima GSK 3 y genes relacionados en pacientes con trastornos del ánimo. Asociaciones que se han identificado incluyen un incremento en la variación en el número de copias (CNV) que afectan al locus del gen para GSK 3- $\beta$  en el TB (25 y 26) y polimorfismos de la GSK 3- $\beta$  asociados a la edad de presentación del TB y EDM, así como a la respuesta terapéutica al litio (8, 24, 26, 27, 28 y 29).

El gen de la GSK 3- $\beta$  contiene polimorfismos de nucleótido único (SNP), los cuales se encuentran más frecuentemente en las posiciones -1727 A/T y 50 C/T con respecto al sitio de partida transcripcional de la secuencia codificadora. Estudios adicionales son requeridos para considerar el hallazgo de estas localizaciones como probables constituyentes de una región

**Figura 2:** Genes involucrados en ciclo circadiano de mamíferos y *Drosophila*.



Modificado de: Lenox RH, Gould TD y Manji HK (3).

promotora, ya que no hay consenso aún de la existencia de secuencias conocidas que constituyan sitios de unión de factores de transcripción en estas localizaciones (7 y 30).

El gen de la GSK 3-β está localizado en la región 3q13.3-21.1, y un estudio previo de Bailly y cols. (31) halló que un potencial gen relacionado con el TB también está localizado en el cromosoma 3q. Desde entonces se ha postulado que el gen para la GSK 3-β tiene una alta posibilidad de estar relacionado con el TB (7, 31 y 32).

### 1. GSK 3-beta y respuesta al litio

Benedetti y cols. (27) estudiaron el efecto del polimorfismo SNP (-50 T/C) ubicado dentro de la región "nt -171 a +29", que ellos consideran como posible promotor del gen de la GSK 3-β, en la

respuesta terapéutica a las sales de litio de 88 pacientes bipolares tipo I, quienes fueron genotipificados para este polimorfismo.

En la tabla 1 se muestra la distribución por genotipos, entre otros datos, de los pacientes estudiados.

En este estudio retrospectivo se recolectaron datos acerca de la tasa de recurrencias de episodios anímicos dentro de un periodo de al menos 2 años previos al uso de litio y de 2 años posteriores al inicio de litio.

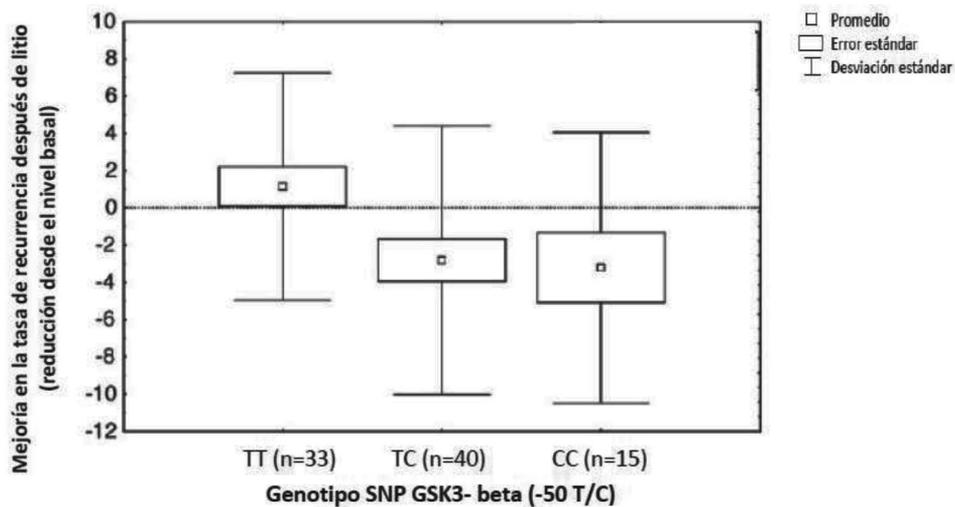
Los resultados arrojaron que los individuos homocigóticos portadores de la variante alélica silvestre (T/T) no habían presentado cambios en su tasa de recurrencias, una vez iniciado el tratamiento con litio, mientras que los portadores del alelo mutado (C/C) sí habían mostrado una disminución de esta tasa (figura 3) (27).

Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los pacientes, y mediciones de resultados de la eficacia terapéutica del carbonato de litio.

|   | T/T (n = 33)      | T/C (n = 40)     | C/C (n = 15)      | Fox Chi | p     |
|---|-------------------|------------------|-------------------|---------|-------|
| Sexo (M/F)  | 7/26              | 16/24            | 4/11              | 3.138   | 0.208 |
| Meses de enfermedad antes de litio                | 185.73 +/- 129.97 | 129.53 +/- 89.10 | 120.53 +/- 105.33 | 3.04    | 0.053 |
| Meses de enfermedad desde inicio de litio         | 75.21 +/- 59.24   | 69.40 +/- 47.58  | 74.33 +/- 39.19   | 0.19    | 0.879 |
| Episodios de enfermedad antes de litio (n)        | 5.52 +/- 2.83     | 5.80 +/- 4.13    | 5.40 +/- 3.22     | 0.09    | 0.909 |
| Episodios de enfermedad desde inicio de litio (n) | 3.48 +/- 3.49     | 2.65 +/- 2.07    | 2.80 +/- 2.27     | 0.89    | 0.413 |
| Tasa de recurrencias antes de litio               | 4.4 +/- 3.2       | 6.8 +/- 6.5      | 7.6 +/- 5.3       | 2.85    | 0.063 |
| Tasa de recurrencias desde inicio de litio (n)    | 5.5 +/- 4.7       | 4.1 +/- 2.7      | 4.4 +/- 4.1       | 1.34    | 0.267 |

Las cifras son los promedios +/- desviaciones estándar.  
Modificado de: Benedetti y cols. (27).

Figura 3: Disminución en la recurrencia de episodios anímicos luego de tratamientos con litio en tres grupos de distintos genotipos



Modificado de: Benedetti y cols. (27).

En consecuencia, estos resultados podrían apoyar la hipótesis de una posible relación entre la GSK 3-beta y los mecanismos de acción del litio.

## 2. GSK 3-beta y edad de comienzo del TB

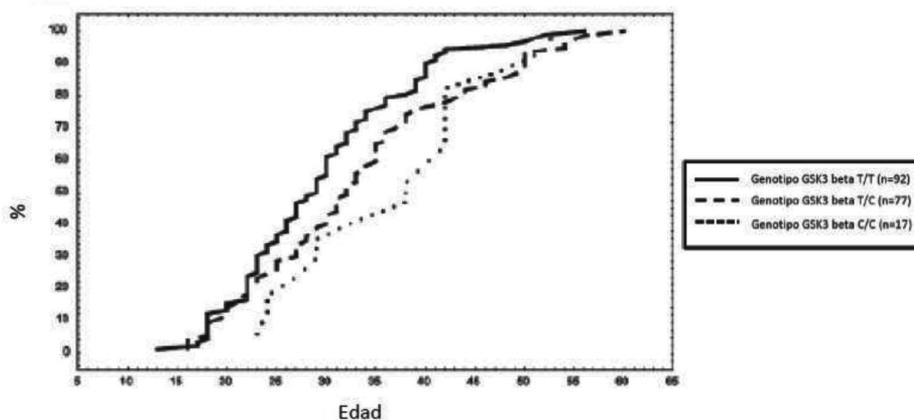
Por otro lado, este mismo grupo (Benedetti y cols.) (24) estudió el posible efecto del polimorfismo SNP (-50 T/C) en la edad de comienzo del TB tipo I. Ellos se basaron en la observación de pacientes bipolares estratificados con el criterio de edad de inicio, además de conformar subgrupos de pacientes más homogéneos, que han demostrado compartir características clínicas y patrones comunes de herencia del TB. Es así como el inicio temprano se correlaciona con mayor cantidad de familiares con presentaciones precoces de trastornos del ánimo y un mayor riesgo de presentar un trastorno del ánimo, comparado

con familiares de pacientes que debutan más tardíamente.

Resulta interesante recordar que, en enfermedades frecuentes como el Alzheimer o el cáncer de mama, se han identificado genes relacionados con éstas, a partir de la delimitación de subgrupos clínicos determinados por la edad de inicio.

Lo que se hizo fue genotipificar una muestra homogénea de 185 pacientes italianos afectados por TB tipo I. La edad de comienzo fue confirmada en forma retrospectiva con procedimientos de estimación altamente confiables. Como conclusión, no se encontró una asociación entre el SNP GSK 3- $\beta$  -50 T/C y la presencia de TB. Sin embargo, se halló que los pacientes homocigóticos portadores de la variante silvestre (TT) habían presentado una edad de comienzo más temprana que los portadores del alelo mutante (CC) figura 4 (24).

**Figura 4:** Distribución de edad de inicio en pacientes separados según grupos genotípicos.



Modificado de: Benedetti y cols. (24).

## 3. GSK 3-beta y respuesta antidepressiva a la privación total de sueño (PTS)

Continuando con estudios respecto al mismo polimorfismo, se analizó el posible efecto del SNP GSK 3- $\beta$  -50 T/C en la respuesta aguda a la privación total de sueño en 60 pacientes hospitalizados depresivos TB tipo I sin síntomas psicóticos.

Nuevamente se confirmó que los portadores homocigóticos de la variante alélica mutante (C/C) habían presentado una edad de comienzo más tardía, pero además se demostró que tuvieron mejores resultados en la respuesta antidepressiva aguda posterior a la aplicación de privación total de sueño (PTS) (de 36 horas y después de una semana libre de fármacos), evidenciándose ésta en la medición del ánimo percibido,

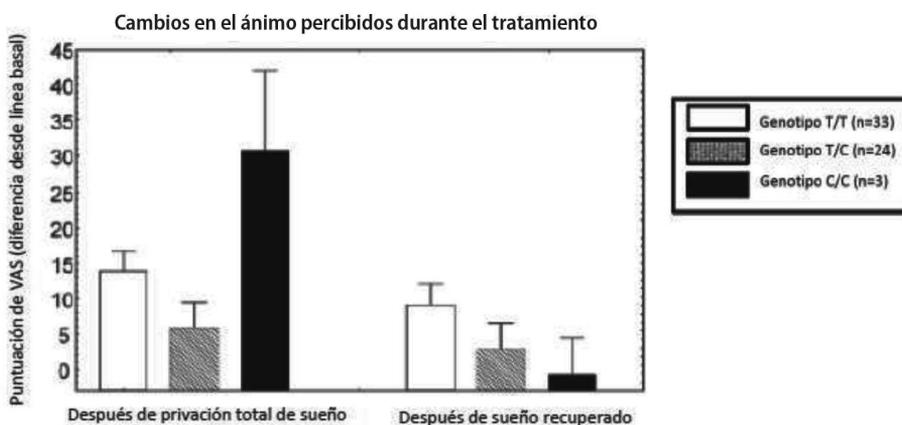
medido por la escala visual análoga (*Visual Analogue Scale – VAS*-) figura 5 (8).

Todo lo anterior sugiere un subtipo clínico más favorable de los portadores del genotipo GSK-3B\*C/C.

Un estudio más reciente confirma la influencia de este SNP en la respuesta aguda a PTS, pero agrega cierta complejidad interesante de abordar. Benedetti y cols. (33) demostraron que los portadores de la

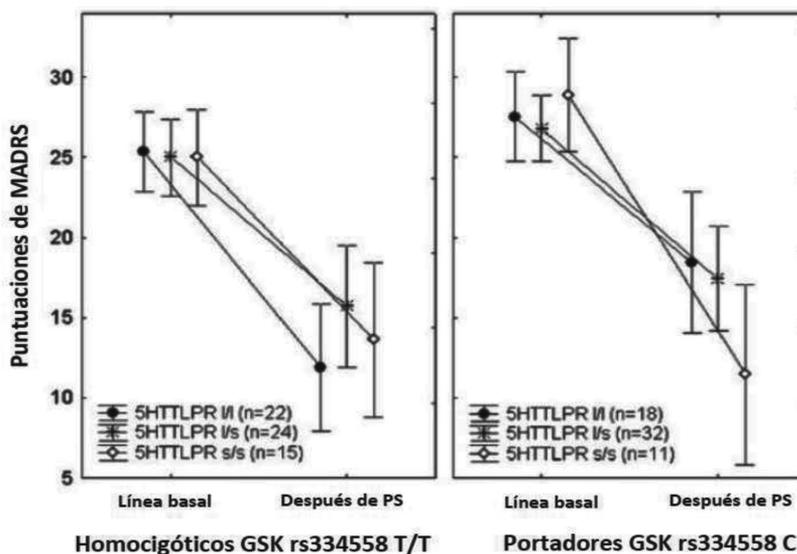
variante rs334558\*C de la GSK 3-β, que está asociada con una actividad transcripcional reducida de esta enzima y con una mejor respuesta antidepresiva, contrarrestaron la acción perjudicial de la forma corta del promotor del gen del transportador de 5HT en la respuesta antidepresiva a la privación total de sueño, en una muestra de 122 pacientes afectados por depresión en bipolares tipo I figuras 6 y 7 (33).

**Figura 5:** Cambios de ánimo percibidos luego de privación total de sueño (izquierda) y tras sueño recuperado (derecha).



Modificado de: Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V y Smeraldi E (8).

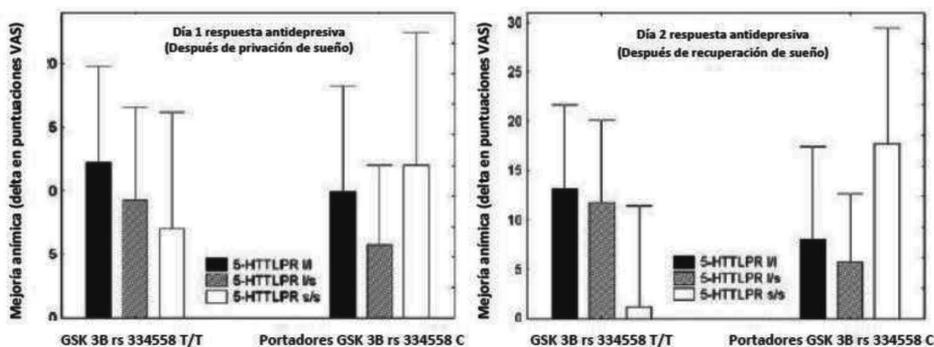
**Figura 6:** Cambios en severidad de depresión (puntajes MADRS) durante tratamiento antidepresivo con privación de sueño en grupos con diverso genotipo.



PS: privación de sueño.

Modificado de: Benedetti y cols. (33).

**Figura 7:** Mejoría en ánimo percibido con respecto a la línea de base (delta puntajes VAS) Luego de Privación de sueño y posterior a una noche de sueño recuperado.



Modificado de: Benedetti y cols. (33).

#### 4.- GSK 3-beta y síntomas psicóticos en manía

Por último, con el objetivo de sumar argumentos que apoyen a la GSK 3-β como posible marcador biológico en el TB, Youn-Jung Lee y Yong-Ku Kim (7), estudiaron a 118 pacientes coreanos con TB tipo I. Se usaron las escalas *Young Mania Rating Scale (YMRS)* y *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* para determinar el diagnóstico de bipolaridad y la presencia de síntomas psicóticos, respectivamente. Los pacientes fueron divididos en dos grupos

según la presencia o no de síntomas psicóticos (manía psicótica N: 92; manía no psicótica N: 26).

Como conclusión se observaron dos resultados. Por un lado, hubo una mayor frecuencia del genotipo (AA) del polimorfismo -1727A/T en el subgrupo con manía psicótica (tabla 2), y por otra parte, sin ser el objetivo primario del estudio, se encontró que los pacientes que eran homocigóticos para la variante silvestre (TT) habían tenido una edad de comienzo más tardía en comparación con los portadores del alelo mutante (AA) tabla 3. (7).

Tabla 2: Genotipos en grupos de pacientes bipolares con y sin síntomas psicóticos. GSK 3-beta – 1727 A/T.

| Promotor del gen GSK3 <beta> - 1727 A/T   | Genotipo |     |     |
|---|----------|-----|-----|
|   | A/A      | A/T | T/T |
| Controles (N=158)                         | 117      | 38  | 3   |
| Pacientes con síntomas psicóticos (N=92)  | 71       | 21  | 0   |
| Pacientes sin síntomas psicóticos (N= 26) | 15       | 8   | 3   |

Modificado de: Lee YJ y Kim YK (7).

Tabla 3: Comparación de variables clínicas (edad de inicio).

| Promotor del gen GSK 3 <beta> – 1727 A/T | Genotipo    |               |               |
|--|-------------|---------------|---------------|
|  | A/A         | A/T           | T/T           |
| Edad de inicio (años)                    | 27.4+/- 9.1 | 30.1+/- 11.18 | 42.3 +/- 19.9 |

Modificado de: Lee YJ y Kim YK (7).

## Conclusiones

En este artículo se postula la importancia de la posible relación de los ciclos circadianos con el desarrollo del TB y de la asociación de éstos con los probables mecanismos de acción del litio, específicamente con la inhibición que ejercería este último sobre la enzima GSK 3-β. Todo lo recientemente mencionado ha servido de sustento teórico para la realización de estudios en busca de marcadores biológicos o endofenotipos para el TB, predominantemente por medio de aproximaciones genéticas.

Hemos visto que el SNP – 50 T/C, particularmente los portadores del alelo C han sido relacionados con una menor actividad transcripcional de la GSK 3-β, lo que se ha asociado a una presentación más tardía del TB, a una mejor respuesta al litio en la prevención de recurrencias y a terapias antidepressivas no farmacológicas, como la privación de sueño.

También se ha visto la influencia de otro polimorfismo del promotor de la GSK 3-β, el SNP1727 A/T, en la edad de inicio del TB y en la posible asociación con la presencia de síntomas psicóticos en la fase maníaca de pacientes coreanos.

Sin embargo, hay que tener precaución en generalizar estos hallazgos, ya que primero que todo, los estudios exhibidos, fueron realizados en muestras pequeñas de pacientes y por lo tanto con poco poder de extrapolación o generalización de estos resultados. En segundo lugar, se efectuaron en subpoblaciones muy homogéneas y específicas, tanto en sus aspectos socio-demográficos (pacientes del norte de Italia y de Corea), como en aspectos concernientes a subtipos clínicos (solamente pacientes TB tipo I). En tercer lugar hay que tomar en cuenta otros factores, fuera de los genéticos, que hayan influido en estos hallazgos. Otro punto importante es que los SNPs mencionados aún no están completamente confirmados como sitios de secuencias genéticas que conformen una re-

gión promotora, aunque hay estudios que lo sugieren fuertemente.

Por último, en todos los estudios, se confirmó la falta de asociación de estos SNPs con el TB en comparación con grupos control, lo cual junto a las otras limitaciones mencionadas, impiden el cumplimiento de los requisitos propuestos para la determinación de un endofenotipo. Sin embargo, aún podría plantearse a la GSK 3-β como un posible biomarcador en el TB.

Independiente de las limitaciones mencionadas, lo expuesto aquí constituye una muestra de una serie de avances encaminados a establecer a la GSK 3-β como un posible marcador biológico en el TB, además de poner en evidencia la necesidad de más estudios, con muestras más grandes y representativas, así como la búsqueda de los hallazgos mostrados en otras subpoblaciones y regiones geográficas, para así establecer como meta un apronte diagnóstico y terapéutico más personalizado.

## Bibliografía

- 1.- Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 113–9.
- 2.- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–45.
- 3.- Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotype in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114(4): 391–406.
- 4.- Plyte SE, Hughes K, Nikolakaki E, Pulverer BJ, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: functions in oncogenesis and development. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1114: 147–62.
- 5.- Cohen P, Frame S. The renaissance of GSK3. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 769–776.
- 6.- Woodgett JR. Judging a protein by more than its name: GSK-3. *Sci STKE* 2001; 100: re 12.

- 7.- Lee YJ, Kim YK. The impact of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  gene on psychotic mania in bipolar disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1303–08.
- 8.- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. A glycogen synthase kinase 3- $\beta$  promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett* 2004; 368(2): 123–6.
- 9.- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
- 10.- Reppert SM. A clockwork explosion! *Neuron* 1998; 21(1): 1–4.
- 11.- Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; 96: 271–90.
- 12.- Miller JD, Morin LP, Schwartz WJ, Moore RY. New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep* 1996; 19: 641–67.
- 13.- Guckenheimer J, Holmes P. Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields. New York: Springer-Verlag, 1983.
- 14.- Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J Sleep Res* 1992; 1: 112–7.
- 15.- Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose – response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996; 379: 540–2.
- 16.- Hidinga AE, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH. Endogenous and exogenous components in the circadian variations of core body temperature in humans. *J Sleep Res* 1997; 6: 156–63.
- 17.- Klemfuss H. Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 53–78.
- 18.- Klemfuss H, Kripke DF. Light responsiveness of a circadian oscillator during lithium and potassium treatment. En: Reinberg A, Smolenski M, Labrecque G. (Eds.). Annual review of chronopharmacology. Oxford: Pergamon Press, 1990.
- 19.- Healy D, Waterhouse JM. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. *Pharmacol Ther* 1995; 65: 241–63.
- 20.- Johnsson A, Engelmann W, Pflug B, Klempke W. Period lengthening of human circadian rhythms by lithium carbonate, a prophylactic for depressive disorders. *Int J Chronobiol* 1983; 8: 129–47.
- 21.- Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8455–9.
- 22.- Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 789–813.
- 23.- Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase – 3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 720–5.
- 24.- Benedetti F, Bernasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, et al. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2004; 355(1-2): 37–40.
- 25.- Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, Cockerham M, Papolos A, Novak T, et al. Increase in GSK3 $\beta$  gene copy number variation in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(3): 259–65.
- 26.- Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci* 2011; 4: 16.
- 27.- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta –50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 376(1): 51–5.
- 28.- Szczepankiewicz A, Skibinska M, Hauser J, Slopian A, Leszczynska-Rodziewicz A, Kapelski P, et al. Association analysis of the GSK-3 $\beta$  T 50C gene polymorphism with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2006;53(1): 51–6.

- 29.- Saus E, Soria V, Escaramís G, Crespo JM, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, et al. A haplotype of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is associated with early onset of unipolar major depression. *Genes Brain Behav* 2010; 9 (7): 799–807.
- 30.- Russ C, Lovestone S, Powell JF. Identification of genomic organisation, sequence variants and analysis of the role of the human dishevelled 1 gene in late onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1): 104–9.
- 31.- Bailer U, Leisch F, Meszaros K, Lenzinger E, Willinger U, Strobl R, et al. Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 40–52.
- 32.- Hansen L, Arden KC, Rasmussen SB, Viars CS, Vestergaard H, Hansen T, et al. Chromosomal mapping and mutational analysis of the coding region of the glycogen synthase kinase-3 alpha and beta isoforms in patients with NIDDM. *Diabetology* 1997; 40(8): 940–6.
- 33.- Benedetti F, Dallaspezia S, Lorenzi C, Pirovano A, Radaelli D, Locatelli C, et al. Gene-gene interaction of glycogen synthase kinase 3- $\beta$  and serotonin transporter on human antidepressant response to sleep deprivation. *J Affect Disord* 2012; 136(3): 514-9.

*Datos:*

*Juan Meneses M.*

*Santos Dumont 999*

*Independencia, Santiago, Chile*

*E-Mail: jufe.mm@gmail.com*

## ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTE BIPOLAR DE INICIO PRECOZ CON EVOLUCIÓN COMPLEJA, COMENTADO POR ESPECIALISTAS

*CLINICAL ANALYSIS OF EARLY-ONSET BIPOLAR PATIENT WITH COMPLEX EVOLUTION, COMMENTED BY EXPERTS*

*Juanita Villarroel G.<sup>1</sup>, Eduardo Correa D.<sup>1</sup> Jorge Téllez-Vargas<sup>2</sup>*

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 30 años, soltera, una hija de 4 años, educación media completa, sin ocupación, vive con ambos padres

Antecedentes médico-quirúrgicos: hipotiroidismo en tratamiento, fue sometida a cirugía bariátrica en el año 2009 e implante mamario en 2007.

Antecedentes psiquiátricos: tío paterno con esquizofrenia, dos primas paternas con Trastorno Bipolar (TB), una hermana con abuso de drogas y madre en tratamiento por trastorno depresivo. Sin antecedentes de suicidio en la familia.

La paciente presenta antecedentes de alteraciones anímicas desde la infancia, marcada principalmente por la irritabilidad e hiperreactividad ante el medio, además de síntomas depresi-

vos. Aproximadamente a los 12 años inicia cuadro de trastorno de la conducta alimentaria de características concordantes con bulimia nerviosa, manteniendo conductas purgativas hasta la actualidad de forma aislada y en relación a sintomatología angustiosa.

A los 15 años manifiesta importante sintomatología depresiva, por lo que se le indica tratamiento antidepresivo evolucionando en pocas semanas a exaltación anímica (viraje hipomaniaco?). Se le diagnostica depresión bipolar, y es hospitalizada en una clínica psiquiátrica. Desde entonces mantiene controles psiquiátricos usando diversos esquemas farmacológicos y psicoterapéuticos, sin alcanzar remisión sintomática, con pobre respuesta; presenta fases anímicas tanto del polo depresivo como del polo maniaco, además de episodios mixtos,

1 Unidad de Trastornos Bipolares, CPU, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2 Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: 1 de abril de 2013

Recibido: 30 de abril de 2013

permaneciendo sintomática la mayor parte del año.

Tiene antecedente de cinco hospitalizaciones previas, dos de ellas por episodios maníacos documentados y tres por intentos suicidas. Posee además historia de autoagresiones de diversa índole incluyendo cortes en brazos sin dolor asociado, lo que provoca una significativa disminución de la sensación de tensión interna.

Debido a la constante reubicación por trabajo del padre hay escasos antecedentes de tratamientos realizados en el extranjero; habría recibido terapia enfocada tanto a trastorno de personalidad como a trastorno bipolar. Existen más detalles de los dos últimos años de evolución, en los que mantiene periodos de 4 a 12 semanas de relativa estabilidad interrumpidos por episodios sintomáticos con y sin factor desencadenante ambiental. Presenta transgresiones con sustancias de forma aislada, especialmente alcohol y cocaína, además de un uso sostenido de marihuana. No logra constancia en actividad laboral, ni ha logrado relación de pareja estable.

Durante los últimos dos años permanece en controles con psiquiatra y psicólogo con buena adherencia a farmacoterapia. Pese a lo anterior, la recurrencia de las fases anímicas son la norma, las que son tratadas con modificaciones farmacológicas, lo que no evita las recidivas frecuentes, presentando además importante inestabilidad anímica reactiva a la base. Desde mediados de febrero inicia sintomatología caracterizada por disminución del tiempo total de sueño y aumento de la actividad intencionada, sin embargo, la paciente refiere ánimo bajo, a lo que posteriormente se asocia marcada angustia e ideación suicida. Evo-

luciona con irritabilidad y tendencia a la mixtura, muy desesperanzada y con ideación suicida persistente. Evaluada por tratante, se le plantea a paciente y familia uso de Clozapina, lo que rechazan por lo que es derivada a la CPU para evaluación y eventual uso de TEC.

Al momento del ingreso, la paciente estaba en tratamiento con: Litio 1500mg/día, Lamotrigina 100mg/día, Olanzapina 15mg/día, Lorazepam 6mg/día, Midazolam 7,5mg/día y Bupropion 300mg/día.

En ese momento se aprecia clara mixtura con ánimo bajo, labilidad emocional con importante taquipsiquia, taquialia y verborrea. Exámenes generales dentro de rangos normales. Es evaluada primero en la reunión de la Unidad de trastornos bipolares (UTB) y posteriormente en la reunión clínica de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, donde se concluye que la paciente presenta un trastorno bipolar tipo I en comorbilidad con un trastorno de personalidad grave, evolucionando con importante inestabilidad anímica. Presenta además comorbilidad con abuso de sustancias y trastorno de la conducta alimentaria. Se plantea la importancia de una terapia farmacológica asociada a una psicoterapia. La paciente presenta una evolución concordante con ciclaje rápido, lo que asociado a los múltiples esquemas farmacológicos utilizados con pobre respuesta hacen plantear la indicación de TEC. Se realizan exámenes preTEC sin hallazgos patológicos. Se completan seis sesiones de TEC sin incidentes. Paralelamente se realiza el retiro paulatino de fármacos con instalación progresiva de Asenapina con buena tolerancia. Los primeros días post-TEC se muestra con tendencia a la hipomanía que

posteriormente se estabiliza. Evoluciona en buenas condiciones generales con creciente regularización de ciclos biológicos, estabilizándose a eutimia y sin episodios de angustia.

Se decide el alta y continuar el tratamiento ambulatorio.

Al momento del alta médica:

Asenapina 20mg/día, Clonazepam 4mg/día y Midazolam 3,75mg/día.

En los controles posteriores, la paciente evoluciona estable de lo anímico, con los ciclos biológicos regularizados, con tendencia a la hipersomnia. Presenta buen ajuste en el hogar, sin episodios de autoagresión o heteroagresión y con fenómenos purgativos aislados. Actualmente está en proceso de postulación a terapia DBT.

### Preguntas

- 1.- ¿Qué piensa de la indicación de Clozapina en pacientes con estas características?
- 2.- ¿Qué opinión tiene del esquema terapéutico con que llega a la CPU? ¿Qué opina del uso de bupropion en este caso?
- 3.- ¿Qué medidas adicionales plantearía Ud. en esta paciente?

### Respuestas

1. Juanita Villarroel:

En la mayoría de las guías clínicas dirigidas a orientar al médico clínico, se recomienda que al enfrentar a un paciente que sufre de un TAB no estabilizado, cuyo tratamiento actualmente cumple criterios de refractariedad ante múltiples esquemas biológicos, por ejemplo los tratamientos farmacológicos en los que se han usado estabilizadores en dosis apropiadas y por tiempo suficiente, puede considerarse el

fármaco Clozapina como una alternativa terapéutica. En el caso que se presenta, la indicación de Clozapina es discutible pues al parecer no se han agotado las alternativas de tratamientos biológicos como la terapia electroconvulsiva, así como no está claro si los fármacos estabilizadores del ánimo y antipsicóticos han sido usados en dosis apropiadas y por tiempo suficiente. También resulta discutible que los esquemas de combinación de fármacos no demuestren prudencia, pues ha recibido antidepresivos junto a estabilizadores en dosis subóptimas.

1.- Eduardo Correa:

La mayoría de las guías clínicas tienen una mirada fármaco-céntrica, donde no se consideran otras medidas indispensables para alcanzar y mantener la remisión, y cuando las son, sólo son nombradas sin jerarquizarlas.

Enfrentar a una paciente mujer que sufre un TB con un curso de más de 15 años, con múltiples fases graves y complejas, que provocan un compromiso neuroquímico, estructural, metabólico, energético, neurotrófico y funcional que se expresa en una pérdida de la neuroplasticidad, neuroprogresión y estadiaje más severo, con franca dificultad en mantener la estabilidad anímica. Considerar la Clozapina es adecuado por cumplir con criterios clínicos de refractariedad, aunque es altamente improbable que un fármaco -cualquiera que este sea- pueda revertir compromisos estructurales y funcionales del cerebro. Lamentablemente, es frecuente en la práctica clínica el uso de distintos esquemas farmacológicos, muchos de los cuales no se mantienen por un tiempo suficiente -en el caso que se comenta no se precisa duración de ellos-, donde la retirada de fármacos puede, en una enfermedad como ésta, provocar serias inestabilidades anímicas y efectos deletéreos. El curso clínico señalado en la historia apunta a que, aún sin que quede claro que se han usado esquemas de primera línea por tiempo suficiente, la indicación de Clozapina sería objeto de controversia.

Resulta lamentable que siempre lo farmacológico sea lo único referido, sin describir las intervenciones psicoeducativas, psicoterapéuticas o biológicas no farmacológicas. El uso de antidepresivos, luego de precisar que no se trataba de una depresión unipolar, resulta algo temerario, ya que no hay evidencia que lo sostenga y el curso de ciclación rápida muestra que la mirada terapéutica fue por largo tiempo de enfrenta, la fase pero no la enfermedad.

#### 1.- Jorge Téllez-Vargas

La Clozapina es un fármaco que ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente en los casos de esquizofrenia refractaria, pero los estudios en trastorno bipolar son escasos. Sin embargo, un estudio reciente de Nielsen y colaboradores (2012) mediante el seguimiento durante dos años de pacientes bipolares con sintomatología inestable mostró una reducción significativa y clínicamente relevante en el número de días-cama, admisiones psiquiátricas, administración concomitante de medicamentos psicotrópicos, y nuevas consultas por autoagresión o sobredosis. Basados en estos resultados, obtenidos en 326 pacientes, los autores consideran que la clozapina parece ser una opción apropiada para el tratamiento del trastorno bipolar refractario, que vale la pena ser investigada en ensayos controlados aleatorios.

Es obvio, que se deben tener en cuenta los factores médicos asociados con el tratamiento con Clozapina, específicamente el sobrepeso y el alto riesgo de producir un síndrome metabólico, especialmente si se asocia con litio.

Los ensayos terapéuticos para el tratamiento resistente a la depresión bipolar han evaluado los anticonvulsivantes, antipsicóticos de segunda generación, antagonistas del NMDA, agonistas de la dopamina, bloqueadores de los canales de calcio y hormonas tiroideas, así como el uso de terapia conductual, privación del sueño, fototerapia, terapia electroconvulsiva, esti-

mulación magnética transcraneal y estimulación cerebral profunda, los que muestran resultados prometedores pero limitados en la efectividad.

Pero en el caso clínico que nos ocupa, es necesario esperar los resultados de la terapia electroconvulsiva y utilizar en forma más racional los psicofármacos para evitar la aparición de nuevos episodios de ciclado, por ejemplo, evitar al máximo la prescripción de antidepresivos y si se decide continuar con la lamotrigina, utilizar una dosis superior.

#### 2.- Juanita Villarroel:

En primer lugar, debe revisarse la indicación de Carbonato de Litio en una paciente TAB que cursa con un episodio mixto, que tiene comorbilidad con abuso de drogas y trastorno de personalidad; se describen tasas bajas de respuesta a litio en pacientes con estas características. Podría comprenderse el uso de este fármaco como indicación de manejo de suicidalidad, conducta descrita en el caso analizado. Si entonces no fue indicado por su acción estabilizadora, se requiere adicionar otro estabilizador en dosis plena.

En segundo lugar, el fármaco Lamotrigina está usado en dosis subóptimas. Se recomendaría aumentar la dosis de Lamotrigina, vigilando si su efecto antidepresivo resulta de utilidad o empeora la mixtura de los síntomas anímicos.

En tercer lugar, la Olanzapina está indicada en estados mixtos con o sin psicosis. Debe vigilarse el posible efecto paradójico de exaltación anímica en relación a aumento de dosis del fármaco.

En cuarto lugar, el uso de Benzodiazepinas resulta de utilidad en el manejo de la angustia y agitación durante un episodio mixto en paciente TAB. Debe considerarse que en algunos pacientes estos fármacos favorecen la desinhibición conductual, riesgo que aumenta si el paciente también presenta un trastorno de personalidad. Estos riesgos hacen recomendable usar Benzodiazepinas con prudencia, en dosis bajas y en periodos limitados.

En quinto lugar, si bien algunos autores han recomendado preferir el uso de Bupropion o Paroxetina en vez de otros antidepresivos porque tendrían menor riesgo de viraje anímico, esta recomendación no se apoya en evidencia metodológicamente rigurosa. En este caso, en que la sintomatología es mixta, el uso de Bupropion puede haberla empeorado.

## 2.- Eduardo Correa:

Ingresa con un esquema farmacológico potencialmente estabilizador del ánimo pero no claramente antirrecurrential. Pensando en una paciente sin la ominosa historia de esta mujer, tampoco sería prudente el uso de Bupropion, en dosis máxima, toda vez que su uso como fármaco que provoca poco viraje es un mito no erradicado y bastante peligroso. Sabemos que el litio para ser plenamente eficiente es un fármaco que requiere de una función tiroidea óptima y de un T4 libre elevado, dato que desconocemos o no es investigado. El abuso de alcohol y cocaína es un factor extra de desestabilización.

El litio es un gran antirrecurrential, estabilizador del ánimo, eutimizador y único agente antisuicida en trastornos bipolares, por lo que su uso me parece incuestionable. Lo que resulta sorprendente es el uso de Bupropion y la dosis subóptima de Lamotrigina. El uso de un atípico como la Olanzapina está plenamente justificado.

Resulta complejo postular la comorbilidad de un trastorno de personalidad en una paciente bipolar de inicio precoz, con múltiples fases complejas. La historia no permite sostener ni descartar dicha comorbilidad. Aunque existe escasa evidencia, el Clonazepam parece ser la Benzodiazepina de elección en pacientes bipolares, por sobre el Lorazepam, por lo que la Benzodiazepina indicada al alta resulta más razonable.

## 2.- Jorge Téllez-Vargas:

Lo primero que llama la atención es la polifarmacia, las dosis subóptimas de lamotrigina y el uso de dos benzodiazepinas. Esta es una complicación frecuente en el

manejo del trastorno bipolar cuando se prescriben los psicofármacos, teniendo en cuenta la sintomatología del paciente y no el cuadro clínico: depresión bipolar, ciclado rápido, etc.

Cada uno de los fármacos prescritos a la paciente tiene una indicación específica pero juntos pierden eficacia y pueden, por el contrario, mantener la tendencia al ciclado o la refractariedad al tratamiento.

Se han observado buenos resultados con el litio asociado a la lamotrigina en dosis plenas, con disminución del riesgo metabólico que podría ser mayor si se asocian las sales de litio con Valproato u Olanzapina.

Respecto a las Benzodiazepinas, se deben prescribir, una sola de ellas, por un tiempo corto y a dosis bajas, para evitar episodios de desinhibición comportamental.

En el caso de la paciente motivo de estudio, los antidepresivos deben ser utilizados por periodos cortos mientras se yugulan los síntomas depresivos. Mantenerlos por un tiempo mayor es mantener el riesgo de viraje, que, como bien se sabe, es menor con el Bupropion, pero, al fin y al cabo, es un riesgo que debe ser evitado.

## 3.- Juanita Villarroel:

En la historia del caso revisado se describe una buena respuesta anímica con pocas sesiones de terapia electroconvulsiva. Esta medida biológica puede ser repetida ante la aparición de futuras descompensaciones del ánimo. No debe descartarse el uso de TEC de mantención.

La presencia de un trastorno de personalidad en un paciente TAB ciertamente empeora la evolución clínica, siendo necesario que la paciente mantenga un tratamiento psicoterapéutico permanente. El tratamiento debe contener elementos de psicoeducación y medidas conductuales ante crisis. Debería considerarse evaluar a la familia de la paciente desde una perspectiva sistémica, así como también intervenciones de terapia ocupacional, con la

finalidad de mejorar su nivel de funcionalidad general.

### 3.- Eduardo Correa:

El uso de cartas de ánimo para apreciar si hay empeoramiento premenstrual sobre el cual intervenir, estudiar la función tiroidea por la posibilidad de optimizarla, evaluar el uso de disulfiram en dosis bajas para evitar uso o abuso de alcohol, un manejo cronobiológico y finalmente una psicoterapia realizada por un psicólogo experto.

La terapia electroconvulsiva de mantenimiento es una estrategia que no debe descartarse en una paciente grave como ésta.

### 3.- Jorge Téllez-Vargas:

Es necesario hacer una revisión pormenorizada de la historia clínica en la cual se aprecian francos factores biológicos (hipotiroidismo, por ejemplo) y marcados antecedentes familiares de enfermedad mental, tanto de esquizofrenia como de trastornos afectivos.

Es necesario evaluar la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y los electrolitos, especialmente el sodio, porque se ha observado que los niveles de litio disminuyen durante los episodios mixtos y maníacos, debido a una disminución de las concentraciones de sodio, lo que pone al paciente en riesgo de una recaída clínica.

Como se comentó anteriormente, debemos esperar los resultados de la terapia electroconvulsiva y la respuesta clínica a la asenapina.

Es obvio también que la paciente requiere un seguimiento psicoterapéutico que permita controlar no solamente los síntomas afectivos sino los rasgos patológicos de personalidad.

## Referencias

- Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord.* 2012 Dec; 14(8): 863-9.
- Rittmannsberger H, Malsiner-Walli G. Mood-dependent changes of serum lithium concentration in a rapid cycling patient maintained on stable doses of lithium carbonate. *Bipolar Disord.* 2013 May; 15(3): 333-7.
- Sani G, Kotzalidis GD, Vöhringer P, Pucci D, Simonetti A, Manfredi G, et al. Effectiveness of short-term olanzapine in patients with bipolar I disorder, with or without comorbidity with substance use disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(2): 231-5.
- Ghaemi SN. Antidepressants in bipolar depression: the clinical debate. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012; 46 (4): 298-301.
- Malhi GS, Chengappa KN, Gershon S, Ghaemi SN. *Bipolar Disord.* 2011; 13(7-8): 583-6. Atypical mood stabilizers: a new role for neuroleptics?
- Strejilevich SA, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Whitham B, et al. Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23(3): 186-92.

E mail: ecorreadonoso@aol.com

## JASPERS, VAN GOGH Y LA PSICOSIS MANÍACO-DEPRESIVA

*JASPERS, VAN GOGH AND MANIC-DEPRESSIVE PSYCHOSIS*

*Gustavo Figueroa C.<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Jaspers intentó investigar empíricamente la enfermedad de Vincent van Gogh como un tipo de enfermedad que tenía un significado no solamente destructivo sino también positivo. ¿Su creatividad se generó a pesar de su enfermedad o por su enfermedad? Todavía es una cuestión no decidida. Jaspers postuló que van Gogh no sufrió ni de una demencia paralítica ni de una epiléptica sino de un proceso esquizofrénico sin deterioro o cambio duradero. La psiquiatría moderna aprehende el trastorno de van Gogh como un trastorno bipolar. Nosotros hablamos de fases y no de un proceso en la vida del artista: alteraciones de su vida psíquica precipitadas por algún estímulo de tipo desconocido que desaparecen con una restitución *ad integrum*.

**Palabras clave:** van Gogh, desorden afectivo, fenomenología y patografía.

### ABSTRACT

Jaspers tried to investigate empirically van Gogh's disease as a type of disease which had not merely a destructive but a positive significance. Was his creativeness in spite of the illness or came about because of the illness? It is still an open question. Jaspers advanced that van Gogh suffered not from a paralytic or an epileptic dementia but from a schizophrenic process without deterioration or lasting change. Modern psychiatry grasps van Gogh's disorder as a bipolar disorder. We speak of phases and not from a process in van Gogh's life: alterations of his psychic life precipitated by some stimulus of an unknown kind that disappeared with restoration of the previous state.

**Keywords:** van Gogh, affective disorder, phenomenology, pathography.

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Recibido: 1 de abril de 2013

Aceptado: 1 de junio de 2013

Este año se cumple un siglo de la aparición de la "Psicopatología general" de Karl Jaspers (1). Precedida de una serie de artículos notables para un joven psiquiatra que recién se iniciaba en la especialidad (2-7), se constituyó de inmediato en una obra decisiva que revolucionó el pensar psicopatológico (8). Los principios que guían este volumen determinaron el futuro de la psicopatología: "en lugar de presentar dogmáticamente los resultados alcanzados, prefiere introducirse en los problemas, perspectivas y métodos; en vez de un sistema basado en la teoría, le gustaría alcanzar un orden basado en una reflexión metodológica". Esto caracterizó a su escrito -ser una reflexión sobre los fundamentos metodológicos- y, por ello, representó un salto cualitativo o de nivel que superó los logros de la psiquiatría francesa clásica (9 y 10), así como de la alemana (11 y 12). Proporcionó las bases fundamentales de la psicopatología como ciencia rigurosa: tener conciencia plena de sí misma, de su propio modo de pensar, de aquello desde lo cual obtienen sentido todos sus hallazgos. A partir de la cuarta edición y definitiva de 1946 -secundado por Kurt Schneider en la actualización del aparato bibliográfico- se fundamenta de manera filosófica el carácter dependiente y derivado del conocimiento psicopatológico empírico, es decir, la filosofía es la llamada a iluminar los supuestos implícitos que impulsan el saber referido a objetos empíricos de la vida psicológica (13).

En 1922 pone a prueba la novedad, alcance y profundidad de su modo de entender la ciencia psicopatológica al aplicarla a comprender la enigmática relación existente entre la enfermedad mental y la creación artística, representada por cuatro figuras decisivas del mundo occidental: Strindberg, van Gogh, Swedenborg y Hölderlin (14). Tarea ambiciosa porque esta conexión se había postulado ininterrumpidamente desde los tiempos de Platón, Aristóteles e Hipócrates (15-17). Pero llena de peligros, como constató al estudiar los esfuerzos de sus antecesores: ausen-

cia de rigor científico, metodología caprichosa, superficialidad de los argumentos, sentido común guiado por una imaginación sin sustento, empleo de teorías esotéricas, banalidad de las conclusiones. Aunque quizás los principales problemas que encontró Jaspers lo constituyeron el elaborar biografías sin disponer de material clínico y personal suficientemente avalados y proceder de modo retrospectivo en la reconstrucción de esas vidas malogradas existencialmente.

El caso de Vincent van Gogh (1853-1890) es particularmente complejo en su estructura y en la evolución de su cuadro psicopatológico, pero especialmente valioso en referencia a la psiquiatría actual. Desde hace algún tiempo se ha planteado con insistencia, y aún basándose en estudios empíricos, que el trastorno bipolar sería el responsable decisivo de la creatividad de algunos de los más reputados artistas y pensadores de la historia (18-24). Esta sería la situación de van Gogh porque, a diferencia de Jaspers, las investigaciones recientes postulan como primer diagnóstico el de trastorno afectivo de tipo bipolar, aunque aceptando que la decisión no resulta fácil por la heterogeneidad de la sintomatología, ausencia de pruebas objetivas, curso oscilante y posible comorbilidad.

El presente estudio se divide en dos partes. La primera analizará brevemente las principales contribuciones de investigadores que proponen, durante los últimos años, el trastorno bipolar como diagnóstico principal basándose en las nuevas interpretaciones de los hallazgos. En la segunda se analizará el escrito de Jaspers y los posibles motivos que, contrariamente, no le animaron a pensar en una psicosis maniaco-depresiva.

### **El trastorno bipolar**

Resalta de inmediato la diversidad de etiologías que se han postulado a través del tiempo en el caso de Vincent, en ocasiones aún se hasta optado por una

comorbilidad múltiple entre afecciones bastante heterogéneas al no poder subsumir la enorme variedad de sus molestias, evolución y desenlace en una sola enfermedad (25-32). En el caso de la porfiria aguda intermitente, se ha avalado por la presencia de molestias gastrointestinales, alteraciones neurológicas, edad de comienzo, malnutrición crónica e intoxicación por terpentina y el absentia o ajenjo (Diablo verde), rechazada por Jamison y Wyatt (33), quienes se basan en la predominancia manifiesta de los síntomas afectivos, aunque ambos admiten como posibilidad una comorbilidad de un trastorno convulsivo parcial complejo.

Ha sido la epilepsia el cuadro más estudiado en la década de los treinta desde las contribuciones clásicas de Minkowska (28) y continuadas por Gastaut (29), los que, de

alguna manera, se apoyaron indirectamente en el clásico análisis de Freud de Dos-  
toiewski (34): personalidad hiperreligiosa y fanática, crisis desencadenadas por abuso de ajenjo, sin ataques convulsivos espontáneos, períodos de excitación y depresión súbitos, episodios de furia y peligrosidad intensos sin desencadenantes claros, irritabilidad fácil, lapsos de confusión y amnesia con alucinaciones visuales y auditivas, síndrome de Geschwind (hipergrafía y religiosidad). Pero, como dice Hughes (30), todavía no hay evidencias inequívocas de epilepsia porque nunca hubo crisis convulsiva y “así, este síndrome es un huérfano sin la condición parental”.

En la tabla 1 se anotan las principales enfermedades que se le han atribuido a Vincent van Gogh a través de los años por diferentes especialistas.

Tabla 1: Trastornos planteados en el cuadro psicopatológico de van Gogh.

|                                    |
|------------------------------------|
| Epilepsia                          |
| Psicosis epiléptica                |
| Epilepsia lóbulo temporal          |
| Demencia frontotemporal            |
| Tumor cerebral                     |
| Nuerolúes                          |
| Síndrome de Menière                |
| Intoxicación digitálica            |
| Intoxicación por óleo (terpentina) |
| Esquizofrenia                      |
| Psicosis cicloide                  |
| Porfiria aguda intermitente        |
| Neurastenia                        |
| Psicopatía                         |

Las investigaciones de Jamison (20), Blumer (35) y Heerlein (36) son las que han dado cuenta más detallada y fundamentada del cuadro de Vincent, atribuyéndolo a un trastorno bipolar, apoyándose en la biografía clínica y sus cartas con su hermano Theo (37-41). Entre nosotros, Heerlein postula la interacción de cuatro aspectos para entender a cabalidad su padecimiento: vulnerabilidad biológico-genética, personalidad, biografía y aspectos ambientales. A) Se sabe que sus hermanos Wilhelmine y Cornelius padecieron de cuadros endógenos, la primera estuvo

hospitalizada en un recinto psiquiátrico desde los 35 años hasta su muerte a los 79 y el segundo posiblemente se suicidó, además de patologías probables de su hermano Theo y de parientes más lejanos. B) A su vez, la personalidad de Vincent fue anómala desde su infancia y se fue acrecentando con el correr de los años: introversión, escasa sociabilidad, seriedad extrema, carencia de empatía, fanatismo, proselitismo, obstinación, tendencia a las ideas sobrevaloradas, hipersensibilidad al medio, rechazo de normas e imposiciones sociales, conducta excéntrica, irritabilidad,

desconfianza e ingenuidad simultáneas, conflicto con la autoridad. C) Por otro lado, la biografía de van Gogh estuvo plagada de sucesos y crisis emocionales intensos, explícitos o inconscientes, que determinaron o condicionaron aspectos decisivos de su existencia, de su interioridad más oculta y de su conducta hacia su mundo (42), según lo demuestra la tabla 2.

El día 23 de diciembre de 1888 se desencadena el primer brote psicótico florido a raíz de una ruptura violenta con Paul Gauguin provocada por Vincent y agravada por la frustración sufrida posterior al fracaso de un proyecto comunitario de Provenza ideado por él, llevándolo a la conocida automutilación de su hemioreja derecha plasmada en varias pinturas. A partir de este instante se sucedieron los ingresos hospitalarios, repetidos hasta el final de sus días, según se constata en la tabla 3.

Tabla 2: Hechos biográficos relevantes antes del desencadenamiento de la enfermedad.

|  |
|--|
| 1852: Nacimiento (mortinato) de su hermano mayor bautizado Vincent               |
| 1853: Nacimiento de Vincent  |
| 1873: Desilusión sentimental con Úrsula Loyer e ideas religiosas intensas        |
| 1875: Conflictos laborales y preocupaciones bíblicas                             |
| 1876: Despido del trabajo y conversión en "ayudante" de reverendo                |
| 1878: Abandono de estudios de Seminario de Teología después de un año            |
| 1879: Como pastor provisional fracasa tras ser tildado de "loco"                 |
| 1880: Después de abandonar el ser misionero se dedica a la pintura               |
| 1881: Nuevo fracaso amoroso con su prima Kee                                     |
| 1882: Relación sentimental con la prostituta Clasina durante 20 meses            |
| 1885: Muerte de su padre, quien le había obligado a la ruptura con la prostituta |
| 1888: Agresión a Gauguin y mutilación de su hemioreja derecha                    |

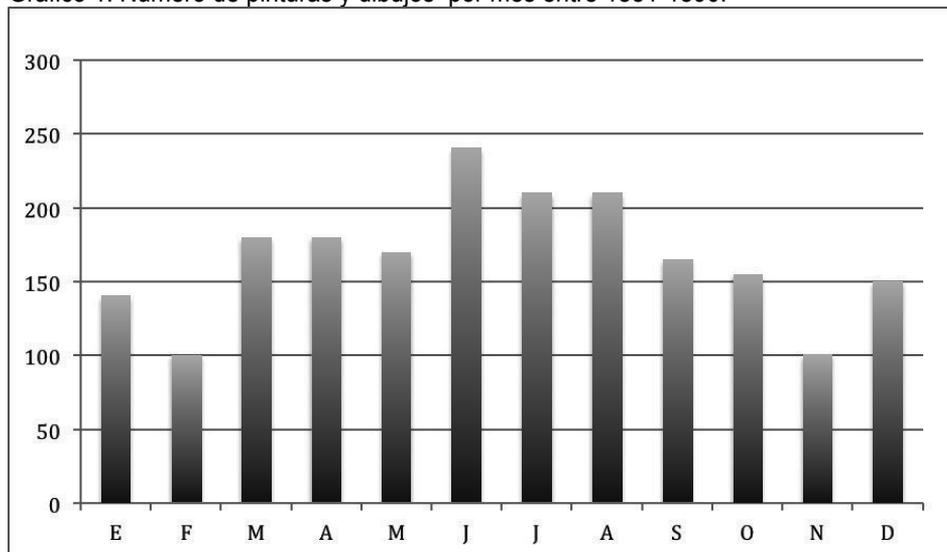
Tabla 3: Hospitalizaciones de van Gogh debidas a trastornos mentales.

|  |
|--|
| Primera: 24 de diciembre de 1888 al 19 de enero de 1889  |
| Segunda: 4 de febrero al 18 de febrero de 1889           |
| Tercera: 26 de febrero a mediados de abril de 1889       |
| Cuarta: 9 de julio a mediados de agosto de 1889          |
| Quinta: 24 de diciembre de 1889 al 1 de enero de 1890    |
| Sexta: 23 de enero al 30 de enero de 1890                |
| Séptima: mediados de febrero a mediados de abril de 1890 |

Se fundamenta el diagnóstico de trastorno bipolar por una serie de síntomas y signos de muy diversa cualidad, sentido e importancia: claras fluctuaciones del estado de ánimo, tendencias suicidas repetidas que terminaron finalmente con su vida, períodos de entusiasmo desmedido, pensamiento acelerado o enlentecido al extremo, ideas delirantes o sobrevaloradas ocasionalmente en consonancia con el afecto, comportamiento irritable, hiperactividad o desgano, conciencia de su enfermedad después de pasadas las crisis, solicitar personalmente la hospitalización en algunas oportunidades. Además, pa-

trón estacional de sus manifestaciones, duración breve de sus síntomas psicóticos y por ello de sus hospitalizaciones, aunque algunas se prolongaron porque él aprovechó de pintar con más libertad ya que gozó de privilegios con algunos de sus médicos, escasa o nula presencia de síntomas residuales pasadas las tormentas afectivas (tabla 3). Resulta notable que desde 1881 su productividad de pinturas y dibujos coincidiera con períodos estacionales -mayor en primavera y verano- y que se siguiera igual patrón durante los dos últimos años pasados en diversos centros hospitalarios (gráfico 1).

Gráfico 1. Número de pinturas y dibujos por mes entre 1881-1890.\*



\* Adaptado de Jamison KR (1993).

Ya se ha resaltado que el trastorno de Vincent fue más complicado y algunas de sus manifestaciones no son fácilmente atribuibles al trastorno bipolar: alucinaciones visuales frecuentes, ideas delirantes extravagantes, amnesias, lapsos de confusión (¿alteración de conciencia?), conductas repetidas de desadaptación grosera a diferentes ambientes sociales, falta de empatía de parte importante de su productividad psicótica. Por ello, Heerlein vacila entre un trastorno bipolar sobre la base de una personalidad esquizotípica o un trastorno esquizoafectivo en una personalidad esquizotípica. Por su parte, Blumer plantea varias posibilidades diagnósticas, afecciones que se habrían ido sucediendo en el tiempo: en la juventud padeció de depresiones reactivas provocadas por desilusiones amorosas; después, fue víctima de crisis o ataques por el uso de sustancias pero sin características convulsivas, lo que haría postular una zona epileptógena latente, presumiblemente en el área mesial-temporal; al final, sus últimos cambios de ánimo psicóticos no serían bipolares sino corresponderían a un trastorno disfórico epiléptico en un temperamento epiléptico con irrupciones violentas de furia, angustia o depresión. Strik (40) se aleja también del

trastorno bipolar porque emplea una terminología diferente siguiendo la concepción de Karl Leonhard; para éste, la enfermedad maniaco-depresiva pertenecería a las psicosis fásicas, que cursarían con brotes (Schübe) repetidos que se irían sumando y dejando cierto residuo entre éstos, por lo que, contrariamente, el cuadro de Vincent fue una psicosis cicloide (psicosis angustia-felicidad) (Angst-Glücks-Psychose), por la sintomatología tanto observable como subjetiva y especialmente por el curso que no deja remanente (43 y 44); sin embargo, este cuadro cicloide, que está caracterizado por una alteración primaria intensa del afecto, es semejante a algunas variantes de lo que se denomina trastorno afectivo atípico, pero es diferente presentacionalmente a lo que desde hace poco se ha bautizado como criterios especificadores de bipolaridad (45 y 46).

#### La psicosis de van Gogh, ¿proceso, fase de brote o desarrollo de una personalidad?

El problema de la no consideración de la psicosis maniaco-depresiva como diagnóstico probable del cuadro de van Gogh por parte de Jaspers no se limita a que en

su época era una afección bastante poco estudiada y además desde una perspectiva muy diferente, la perspectiva condicionada por las investigaciones iniciales de Kraepelin (12) (se sabe que la novena edición de su *Lehrbuch der Psychiatrie* salió varios años después y que él no alcanzó a terminarla). Más bien se trató de un problema metodológico: cómo abordar la biografía de un sujeto. Porque a Jaspers le interesa la biografía de Vincent van Gogh, o, para ser más preciso, llevar a cabo una patografía. Esto lo induce a considerar su enfermedad como parte -y sólo parte- de la totalidad de esa existencia única e irrepetible y, por ello, a hacer uso de diversos métodos según la dimensión o nivel considerado. El nivel científico-natural le es imprescindible, pero no es el único: la certeza y verificabilidad de los datos es un medio pero no el fin de la investigación.

Jaspers dio especial importancia a las vivencias subjetivas del enfermo, lo que él bautizó como método fenomenológico (7), y a los rendimientos (*Leistungen*) o expresiones de la vida psíquica actual, pero también al curso de la afección; en este respecto, especialmente importa la comprensibilidad o incomprensibilidad del surgimiento de los síntomas psicopatológicos y su vínculo con la persona como totalidad. Para ello acuñó los términos de proceso (*Prozess*) y desarrollo (*Entwicklung*) (3). Tomando como ejemplo el delirio de celos, determinó que su aparición surge comprensiblemente a partir de una personalidad predispuesta, en la que predominan los rasgos de desconfianza, sospecha, conjetura, susceptibilidad, recelo, aprensión e inseguridad básica. Contrariamente, en la esquizofrenia paranoide celotípica aparece más o menos bruscamente y sin conexión de sentido con las vivencias previas o con su biografía, vale decir, incomprensiblemente. El desarrollo es comprensible y el proceso es incomprensible. Esto condujo a Jaspers a diferenciar dos tipos de acercamiento al fenómeno psicológico y que había sido introducido hacía algunos años por Dilthey (47) en las ciencias histó-

ricas: el método explicativo (*erklären*) y el método comprensivo (*verstehen*), esto es, la distinción entre causa y motivo.

Jaspers recurre especialmente a las numerosas cartas dirigidas a su hermano Theo porque constituyen un material fiable e inmediato, no desfigurado por teorías y que suple con cierto éxito la carencia de historias clínicas. Se presenta como un hombre poseedor de una personalidad desviada desde su infancia y que se fue acentuando con el correr de los años: introvertido, solitario, religioso hasta el extremo, extravagante, fanático, con anhelo hacia lo absoluto, sincero incommovible, ambicioso, de una moral rigurosa que no transa, piadoso hacia los pobres y misericordioso con los descañados, siempre buscando su vocación, intolerante con la mediocridad y el acomodo, desprendido, incapaz de mantener un trabajo remunerado.

Los comienzos de la enfermedad, de algún modo representando un cambio, datan de diciembre de 1885 con molestias recurrentes en la esfera física, concomitantes con una alimentación absolutamente insuficiente, fumar sin tregua, tos pertinaz, fiebres intercurrentes, ingesta progresiva de alcohol de alta graduación. Así una parte de estos primeros trastornos eran explicables antes que comprensibles, a partir del género desordenado de vida que llevaba. Pero la mutación más profunda se hizo evidente a finales de 1887 y ya en la primavera de 1888 estaba instalada, de modo tal que la visita de Paul Gauguin, tan intensamente esperada, no hace sino des-enmascarar lo que se venía gestando desde hacía un año. El ataque violento a su amigo y la posterior automutilación de su oreja derecha son la culminación de esta metamorfosis interna, de la cual Vincent nunca pudo dar una cuenta cabal, esto es, fueron acciones incomprensibles; lo mismo sucedió durante tres días después del disparo en el pecho con el que terminó su vida, puesto que conservó su lucidez: "Tal vez me gustaría hablarte de un montón de cosas -le escribe a su hermano Theo-;

pero, por un lado, se me han pasado las ganas, y, por otro, me doy cuenta de que sería inútil” (38).

¿Bastan estos hechos y los episodios psicóticos intermedios en la biografía de van Gogh para hablar de una ruptura de la comprensibilidad de su existencia? Evidentemente para Jaspers son insuficientes porque para entender esa biografía es necesario aprehenderla como una totalidad dotada de sentido y, para ello, se precisa investigar sus otros ámbitos.

Vincent presentó al menos dos episodios depresivos reactivos previos, comprensibles en relación con sus enamoramientos fallidos de Úrsula Loyer y su prima Kee, y quizás un tercero tras su fracaso en sus estudios en la facultad de teología. Estas depresiones fueron fenomenológicamente distintas a las sufridas en los dos años finales, aunque después de su paso por la teología vagó sin una meta precisa como pastor de almas voluntario, ayudando caritativamente pero de manera algo extravagante, por lo que fue rechazado por los feligreses por considerarlo “un loco”. Si se investiga un período aun anterior, su desajuste social se hizo patente en su trabajo en la galería de arte Goupil, de la que fue despedido en 1876 porque acentuaba unilateralmente la calidad de las obras y no consideraba el aspecto comercial, de modo que perdió varios clientes; se puede empatizar con la actuación de Vincent por ser fiel a su concepción del arte, aunque se debe reconocer su falta de mesura y no consideración de las circunstancias.

Resultan notorias las oscilaciones en la intensidad del trabajo: períodos de furia de trabajo (“una fiebre de trabajo continua”) y períodos de una casi absoluta falta de productividad (“ya van tres meses sin hacer nada”), oscilaciones que no eran fáciles de entender, ni a él mismo ni a su entorno inmediato (“en algunos momentos no confío más que en mi exaltación, y entonces me dejo arrastrar a las mayores extravagancias”). También hay oscilaciones en la interpretación que va formulando sobre sus propias obras y en los sentimientos que ex-

perimentaba frente a ellas: al pintar figuras “tengo la sensación de infinitud”, así como “en la actualidad estoy muy descontento de mí mismo y de lo que hago”. Estos cambios de apreciación frente a sus pinturas seguirán igual patrón antes y después de surgida la psicosis a finales de 1888: “empiezo a sentirme algo en absoluto distinto a lo que era” o “la cosa no marcha bien del todo”. Empero, estas críticas a sus pinturas cambian de tono después del episodio agudo: se vuelven belicosas, categóricas, irreflexivas y desmesuradas. Pero no se debe pasar por alto que van Gogh siempre fue especialmente severo ante su producción, jamás se mostró satisfecho del todo, tenía la impresión permanente de que sus cuadros no estaban “acabados” y que su arte pictórico no le sobreviviría. En otras palabras, estas bruscas y profundas oscilaciones parecen provenir de un fondo que está a la base de su persona antes que en conexión con los desafíos que le presenta su pintura, a medida que sus intenciones estéticas se van profundizando de manera más consciente y rigurosa.

La enfermedad de van Gogh no sólo fue padecida sino que él tomó una actitud frente a ella, actitud que fue diferente durante los episodios psicóticos respecto al tiempo que transcurría entre las crisis. Mientras estaba en medio de en la psicosis, Vincent perdía toda posibilidad de enfrentarse a su productividad, se sumergía en sus alucinaciones y delirios y los actuaba como si fueran reales, además de perder la capacidad de razonar, quizás producto de que estas poderosas imágenes lo arrasaban y trastocaban el nivel de su conciencia. Completamente diferente era su postura en los períodos lúcidos, que eran los de mayor duración: intento de dominio o soberanía sobre su enfermedad. Así, “procuro ser sincero, en todo caso, quizás sea el mejor procedimiento para combatir esta enfermedad que me desasosiega sin cesar”. Vale decir, saberse poseedor de una enfermedad y saber que se la puede combatir y aun prevenir: “tengo la honda impresión de que [esta enfermedad] ha venido minándo-

me desde hace mucho tiempo; después de todo, es una enfermedad como otra cualquiera... me doy perfectamente cuenta de que me encontraba en un estado patológico, tanto en lo físico como en lo moral; la verdad es que no seré yo quien niegue que esa locura artística que todos nosotros -y muy en particular yo- padecemos, me haya podido calar hasta dejarme tocado de la cabeza". No sólo esto, también acepta que debe ser recluido y tratado porque es una afección que está más allá de sus posibilidades personales: "si algún día adquiere esto caracteres de mayor gravedad, habré de someterme a lo que ordenen los médicos; por mi parte, no habrá la menor oposición". No siempre fue tan reflexivo ante su mal, especialmente en los instantes inmediatos a sus crisis, pero con todo rápidamente se sometía a la reclusión. En su internación "observo en otros que también han oído durante sus crisis sonidos y voces extrañas semejantes a los que yo percibía, y que a sus ojos parecían también cambiantes las cosas". Más aún, intuye que se ha operado un cambio en él: "tal vez exagere la desesperación que me produce volver a verme derribado por la enfermedad, aunque tengo una especie de miedo ....pero lo que hace falta es no olvidar nunca que un cántaro roto siempre es un cántaro roto". Es indudable que se percató de que el hospital representaba una especie de refugio y protección para su persona: "con mi trabajo soy más feliz aquí de lo que pudiera serlo fuera. Si permanezco en este lugar lo suficiente, me acostumbraré a una disciplina que traerá como resultado una vida ordenada y una menor impresionabilidad... si estuviera afuera, no tendría valor para volver a empezar". De hecho, obtuvo beneficios y regalías por parte de sus médicos, quienes hicieron posible que continuara pintando por los alrededores de sus hospitales aunque ellos tenían presente que persistía un intenso recelo por parte de la comunidad hacia Vincent.

Pero Jaspers sabe que todo este material sería insuficiente para plantear un diagnóstico si no se aprecia el valor de su

obra: al lado de la personalidad, la actividad, la moral, la vida, la espiritualidad, es necesario aprehender la obra, especialmente cuando ésta penetra en lo más hondo de la existencia. Mejor aun, la obra de van Gogh no reposa solo sobre sí misma como puro producto estético sino además posee un significado profundo en su vida, aunque estas telas siempre fueron soluciones parciales, expresiones de parte de sus proyectos como persona sacudida metafísicamente. Esta búsqueda de su vida como artista se ejecuta en un doble plano: Vincent juzgando sus cuadros y Jaspers aprehendiendo el sentido de ellos como observador participante empático. Vincent se aleja de todo lo que suene a ideológico o racional y así intenta que sus óleos sean de un realismo concreto e inmediato. Estos anhelos insatisfechos de perfección pasan por diferentes períodos porque corresponden a cómo él captaba y sentía la realidad del mundo: comienzos naturalistas e impresionistas, luego aumento de la importancia del colorido en tanto sereno y tranquilo; a continuación, hasta los comienzos del verano de 1888, una transición hacia lo abstracto más profundo de la realidad, en el verano de 1888 energía de las figuras y flores; los comienzos de la crisis de 1888 se caracterizan por una pérdida de lo particular e individual sumergiéndose en la movilidad de las líneas como tales para, finalmente, en su período previo al suicidio, surge una vehemencia elemental donde se acumulan las pinceladas en un amasijo de líneas caóticas poseídas de gran agitación como una masa que avanza arrolladora sin respetar la perspectiva ni la perfección del trazo. En otras palabras, en el período posterior a la irrupción de la psicosis se empieza a generar una impresión de caos, adquiriendo los colores una suerte de brutalidad, de ruina y desolación: lucha, asombro, amor desesperado, todo bajo el signo del movimiento, esto es, un nuevo estilo: "En mi cuadro del Café de nuit he procurado dar a entender que el café es un sitio donde uno puede arruinarse, volverse loco, cometer crímenes... algo así como las tenebrosas negruras del turgurio".

Frente a todo este material y sus distintos niveles ¿Permite la existencia de Vincent inclinarse por un proceso, un desarrollo, un brote (Schub) o una fase? El diagnóstico diferencial que llevó a cabo Jaspers hace suponer que él se inclinó por el proceso psíquico sin considerar las otras alternativas.

### **El diagnóstico de psicosis maniaco-depresiva**

Jaspers no duda: van Gogh padeció de una psicosis, aunque de etiología no precisa. Él planteó tres posibilidades: afección luética, epilepsia y esquizofrenia. La epilepsia la descarta por la ausencia de ataques epilépticos comprobados, además de la no presencia de deterioro de la personalidad propio de la afección. Por otra parte, la parálisis luética no se puede descartar porque no hay ningún dato que excluya fehacientemente la existencia de síntomas somáticos de la enfermedad, pero tampoco que los afirme de manera positiva (no existían pruebas de laboratorio), y el temblor de las manos parece muy poco importante, en cualquier caso, no le impidió continuar pintando; no hubo delirium mantenido o estados de obnubilación de duración más allá de algunos pocos días; por fin, su estado mental se mantuvo imperturbable entre las crisis psicóticas y el final de su vida. La esquizofrenia es la afección más probable, pero también con dudas por la poca consistencia con la demencia precoz clásica de Strindberg y Hölderlin -casos con los cuales los comparó Jaspers-, sobre todo si se tiene en cuenta la penetrante conciencia de su propia enfermedad, lo que lo haría “un hecho insólito, pero posible”, y la ausencia de deterioro o desestructuración (14).

¿Qué sucede si aplicamos los conceptos de comprensibilidad e incomprensibilidad introducidos por Jaspers? Durante todo su escrito acentúa repetidamente: alteraciones del ánimo y de la afectividad, experiencias internas de exaltación rayanas en lo sublime y de melancolía insoportable acompañadas de ideas de

suicidio, aumento y disminución de la psicomotilidad, vivencias de cambio súbito de la velocidad de su propio pensamiento, clara conciencia de enfermedad pasadas las crisis, ausencia de signos de alteración permanente de sus capacidades mentales, inicios y términos de los episodios más o menos bruscos. ¿Son estas características de la dolencia de Vincent comprensibles?

Evidentemente no se trata de un desarrollo a partir de una personalidad poseedora de rasgos particulares que se van acentuando de manera progresiva -y comprensible- hasta constituir una estructura rígida e inamovible: la personalidad de van Gogh está casi en las antípodas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, además no se “sobreagrega” un aumento en la inflexibilidad y mayor desajuste de los antiguos rasgos.

Jaspers se acerca más al concepto de brote: crisis agudas repetidas, de intensidad y contenidos fuera de lo habitual, que trastoca el curso de la vida de manera incomprensible, de duración variable pero más bien breve, con una notable tendencia a repetirse. Pero faltan dos elementos centrales: los brotes no curan ad integrum y en cada brote se va sumando el grado de deterioro sufrido en cada episodio anterior. Es un “proceso psíquico” aunque agudo, que cursa con exacerbaciones y remisiones repetidas. En otros términos, es un quiebre en el curso de su vida y expresión de una existencia malograda. Se podría postular una variante como sería una “psicosis desencadenada” (ausgelöst), es decir, una psicosis que irrumpe después de conflictos emocionales pero que, posterior a la aparición de los síntomas, éstos siguen un curso independiente de los motivos y por ello no curan pasados los conflictos: los mismos argumentos anteriores hablan en contra de esta posibilidad.

Ya mencionamos que van Gogh sufrió de reacciones depresivas en el curso de su vida previas a la irrupción de la psicosis de finales de 1888, debido a los fracasos sentimentales y el retiro de los estudios de teología. Eran comprensibles a partir de

los motivos psicológicos previos, los contenidos estaban en relación a las vivencias dolorosas y, pasados estos motivos, curaban por completo sin modificar su carácter ¿Se puede igualmente hablar de reacciones psicóticas sobre las que se presentaron en los dos últimos años? Claramente no es así: ni los motivos precedentes, ni los contenidos, ni el curso están comprensiblemente referidos entre sí ni con la biografía de Vincent. De hecho, él mismo se asombraba y permanecía perplejo frente a sus vivencias internas, no podía integrarlas a su persona de ninguna forma ni se expresaban plásticamente en sus producciones artísticas.

Pensamos que varias características hablan a favor de fases: episodios recurrentes, con marcado acento en lo afectivo que están parcialmente en conexión con sus productos mentales, que no dejan rastro en la existencia. Pero también hay fenómenos que no concuerdan: aunque lo afectivo está en primer plano durante muchos episodios, este trastorno anímico no se relaciona con el contenido de sus alucinaciones y delirios, antes bien son completamente incongruentes; además, hay presencia de episodios de confusión, amnesias, pérdidas transitorias del conocimiento.

Resumiendo: Jaspers no planteó una psicosis maniaco-depresiva, que correspondería a un cuadro afectivo que evoluciona en fases con lapsos de indemnidad interepisódica, aunque esto último se ha cuestionado en la psiquiatría actual (48). En parte él tenía razón, según lo acabamos de ver, pero fue una omisión porque algunas de sus manifestaciones permitían esa posibilidad: aparición cíclica, predominio del área afectiva, curación completa (Jaspers expresó que habría ayudado al diagnóstico el haber podido conocer la evolución a más largo plazo).

Quizás colaboró a esta omisión que él pensaba que aunque la esquizofrenia no era más frecuente en los artistas y los creadores, ocasionalmente es “la condición previa sin la cual no se les revelarían

las profundidades que su intuición alcanza”. En esto se diferencia de la mayoría de los investigadores actuales, los que dan supuesto tanto que el trastorno bipolar es el que se encuentra con mayor frecuencia entre los hombres de genio como que la esquizofrenia no facilita el adentrarse en los abismos de la existencia, así como que la creatividad exaltada del maníaco se asemeja parcialmente a la creatividad de los artistas, en especial cuando son pintores y poetas.

La incógnita del diagnóstico persiste hasta ahora aunque nosotros nos inclinamos por un cuadro que evoluciona en fases, incomprensibles pero con restitución completa. Pero, si procedemos como Jaspers podremos avanzar un poco. Como mencionamos más arriba, su libro se basa en cuatro figuras geniales y en encontrar rasgos comunes entre ellos, Strindberg, van Gogh, Swedenborg y Hölderlin. Pues bien, si recordamos la atormentada vida de Virginia Woolf (49), vemos que ella sufrió de una psicosis maniaco-depresiva indudable, ya que sus episodios iniciales fueron tanto o más violentos y bruscos que los de Vincent, su productividad delirante-alucinatoria casi más florida, su afecto basal giró en torno a una irritabilidad furiosa incontrolable, su excitación psicomotora la convirtió en un peligro para sí y para los otros, su duración alcanzó cerca de dos años, su recuperación fue completa pero posterior a un prolongado lapso de sufrimiento, su conciencia de enfermedad fue nula durante la fase, la ruptura del sentido de la vida fue total. Sin embargo, Virginia se diferenció de Vincent en varios aspectos, pues ella siguió sufriendo de episodios de cambios u oscilaciones del ánimo intermitentes durante el resto de su existencia pero de bastante menor intensidad, aunque en la última fase se acentuó el afecto en tal magnitud que culminó en su suicidio, su personalidad estaba centrada en rasgos de inseguridad y auto-reflexividad unidos a cierto histrionismo y sociabilidad pedantes bien manejados y acordes a su elevado nivel social, relación íntima con su

marido, apoyo familiar incondicional y sostenido, éxito artístico creciente alcanzando la fama en vida. ¿Radicaron las diferencias en la personalidad previa, en el ambiente familiar y marital, en el medio socio-económico, en el éxito artístico, en las concepciones de la realidad, en la religiosidad? Quizás en todas, aunque esto permanece en el ámbito de la especulación. Empero, las palabras finales de ambos fueron especialmente conmovedoras. Dice Vincent dirigiéndose a su hermano Theo: “la miseria no terminará jamás”. Dice Virginia despidiéndose de su marido Leonard: “estoy segura de que, de nuevo, me vuelvo loca y creo que no podemos volver a pasar por otra de aquellas temporadas terribles... Si alguien hubiera podido salvarme habrías sido tú... No puedo seguir arruinándote la vida por más tiempo”.

### Bibliografía

1. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfadens für Studierende, Ärzte und Psychologen. Berlin: Springer, 1913.
2. Jaspers K. Heimweh und Verbrechen. Arch Krim-Anthropol 1909; 35: 1-84.
3. Jaspers K. Eifersuchtswahn. Ein Beitrag zur Frage: “Entwicklung “einer Persönlichkeit” oder “Prozess”? Z gesam Neurol Psychiat 1910; 1: 567-637.
4. Jaspers K. Die Methoden der Intelligenzprüfung und der Begriff der Demenz. Kritisches Referat. Z gesam Neurol Psychiat 1910; 1: 402-52.
5. Jaspers K. Zur Analyse der Trugwahrnehmungen (Leibhaftigkeit und Realitätsurteil). Z gesam Neurol Psychiat 1911; 6: 460-535.
6. Jaspers K. Die Trugwahrnehmungen. Z gesam Neurol Psychiat 1912; 4: 289-354.
7. Jaspers K. Die phänomenologische Forschungsrichtung in der Psychopathologie. Z gesam Neurol Psychiat 1912; 9: 391-408.
8. Figueroa G. La “Psicopatología General” de K. Jaspers en la actualidad: fenomenología, comprensión y los fundamentos del conocimiento psiquiátrico. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2000; 38: 167-86.
9. Chaslin P. Éléments de sémiologie et de clinique mentale. Paris: Asselin et Houzeau; 1912.
10. Ségla J. Sémiologie des affections mentales. En: Ballet G (ed): Traité de pathologie mentale. Paris: Doin, 1903.
11. Krafft-Ebing Rv. Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlagen. 7 Aufl. Stuttgart: Enke, 1903.
12. Kraepelin E. Lehrbuch der Psychiatrie. 8 Aufl. Leipzig: Barth, 1909.
13. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. 8 Aufl. Berlin: Springer, 1965.
14. Jaspers K. Strindberg und van Gogh. Versuch einer pathographischen Analyse unter vergleichender Heranziehung von Swedenborg und Hölderlin. 3. Aufl. München: Piper; 1977.
15. Aristóteles. El hombre genio y la melancolía. Problema XXX, I. Barcelona: Quaderns Crema, 1996.
16. Thys E, Sabbe B, De Heer M. Creativity and psychiatric illness: the search for a missing link- an historical context for current research. Psychopathology 2013; 136-144.
17. Rof Carballo J. Medicina y actividad creadora. Madrid: Revista de Occidente, 1964.
18. Andreasen NC. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. Am J Psychiatry 1987; 1288-92.
19. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: Raven, 1990.
20. Jamison KR. Touched with fire: manic-depressive illness and the artistic temperament. New York: The Free Press, 1993.
21. Post F. Creativity and psychopathology. A study of 291 world-famous men. Br J Psychiatry 1994; 163: 22-34.
22. Rybakowski JZ, Klonowska P. Bipolar mood disorder, creativity and schizotypy: an experimental study. Psychopathology 2011; 44: 296-302.
23. Kyaga S, Lichtenstein P, Hutman C, Långström K, Landen M. Creativity and mental disorder: family study of 300.000 people with severe mental disorder. Br J Psychiatry 2011; 199: 373-9.

24. Kraus A. Manisch-depressive Spektrum und Kreativität. En: Borchmeyer D, Hrsg. Melancholie und Heiterkeit. Heidelberg: Winter, 2007.
25. Loftus LS, Arnold WN. Vincent van Gogh's illness: acute intermitent porphyria? *BMJ* 1991; 303: 1589-91.
26. Arnold WN. Vincent van Gogh and the thujone connection *JAMA* 1988; 260: 3042-4.
27. Arenberg KJ, Countryman LF, Bernstein LH, Shambaugh A. Vincent's violent vertigo. *Acta Otoralyngol* 1991; 485: 84-103.
28. Minkowska F. Van Gogh, sa vie, sa maladie et son oeuvre. Paris: Presses du Temps Présent, 1963.
29. Gastaut H. La maladie de Vincent van Gogh envisagée a la lumière des conceptions nouvelles sur l'épilepsie psychomotrice. *Ann Méd Psychol* 1956; 114: 196-238.
30. Hughes JR. A reappraisal of the possible seizures of Vincent van Gogh. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 504-10.
31. Picard F. Vincent van Gogh's disease. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 414-415.
32. Martin C. Did van Gogh have Mèniere's disease? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011 Sep; 128(4): 205-9.
33. Jamison KR, Wyatt RJ. Vincent van Gogh's illness. *BMJ* 1992; 304: 577.
34. Freud S. Dostojewski und die Vätertötung. *Gesammelte Werke XIV* 1928: 397-417.
35. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 519-26.
36. Heerlein A. Los padecimientos de Vincent van Gogh. En: Heerlein A (Ed.). *Creatividad, genio y psiquiatría*. Santiago: Mediterráneo, 2010.
37. Tralbaut ME. Vincent van Gogh. New York: Alpine Fine Arts, 1981.
38. Van Gogh-Bongers JG, Hrsg. Vincent van Goghs Briefe an seinen Bruder, Frankfurt: Insel, 1988.
39. Voskuil PH. The illness of Vincent van Gogh. *J Hist Neurosci.* 2005; 14 (2): 169-75.
40. Strik KW. Die psychiatrische Krankheit Vincent van Goghs. *Nervenarzt* 1997; 68: 301-409.
41. Lemke S, Lemke C. Über die psychische Krankheit Vincent van Goghs. *Nervenarzt* 1993, 64: 594-8.
42. Nágera H. Vincent van Gogh-A psychological study. London: Allen & Unwin, 1967.
43. Leonhard K, Beckmann H. Aufteilung der endogenen Pischosen und ihre differenzierte Ätiologie. Stuttgart: Thieme, 2003.
44. Leonhard K. Bedeutende Persönlichkeiten in ihren psychischen Kranheiten. 2. Aufl. Berlin: Ullstein Mosby, 1992.
45. Zimmermann P, Brückl T, Nocum A, Pfister H, Lieb R, Wittchen H-U, et al. Heterogeneity od DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1341-52.
46. Angst J, Azorin J-M, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorder in patients with a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 791-9.
47. Dilthey W. Einleitung in die Geisteswissenschaften. Versuch einer Grundlegung für das Studium der Gesellschaft und der Geschichte. *Gesammelte Schriften*. Band I. 9. Aufl. Stuttgart: Teubner, 1990.
48. Perugi G, Angst J, Azorin J-M, Bowden D, Vieta E, Young AH. Is comorbid borderline personality disorder in patients with major depressive episode and bipolarity a developmental subtype? *J Affect Disord* 2012; 144: 72-8.
49. Figueroa G. Virginia Woolf: enfermedad mental y creatividad artística. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1381-8.

Email: gfigueroacave@gmail.com

INFORME BREVE/SHORT REPORT

# ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL ¿CUÁL ES SU REAL UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

*TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION.  
WHAT IS THE REAL USE IN CLINICAL PRACTICE?*

*Humberto Valenzuela<sup>1</sup>*

## Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) demostró producir actividad neuronal por primera vez en 1985 [1]. Desde entonces esta técnica se ha convertido en una herramienta importante de investigación en neurofisiología básica y clínica, y se ha aplicado en el estudio de la conducción nerviosa, excitabilidad y conectividad funcional en el cerebro y sistema nervioso periférico [2]. Hoy se encuentra muy en boga debido a su potencial terapéutico en distintas áreas como en neurología y psiquiatría entre otras especialidades, apareciendo así numerosos reportes de estudios sobre su eficacia, factibilidad y potencial curativo, generando una disyuntiva y discusión entre expertos sobre su real utilidad clínica.

## ¿Cómo funciona?

La EMT permite la activación eléctrica neuronal no quirúrgica de áreas específicas del cerebro. Para ello, se utiliza una bobina aislada colocada sobre la superficie del cuero cabelludo; dicha bobina genera un breve y dinámico campo magnético en orientación ortogonal en relación al flujo en la bobina, produciendo campos magnéticos alternos en el cerebro y transmitiendo una breve corriente eléctrica que activa áreas cerebrales específicas. [1-3]. El cuero cabelludo y el cráneo son transparentes para este campo magnético, generándose un flujo de corriente cuando alcanza un medio conductor tal como lo es el tejido neural, que por encima de un cierto umbral, puede generar potenciales de acción. Esto último, es dependiente tanto de las cargas utilizadas en la superficie de la bobina, así como también de la dirección de las fibras nerviosas a estimular, entre otras propiedades físicas. [7-8].

Cuando un tren de impulsos es entregado varias veces dentro un tiempo determinado, el método de estimulación se conoce como EMT repetitiva (EMTr). Un número de estudios con EMTr superficiales han descubierto que la estimulación diaria en la corteza prefrontal izquierda podría producir cambios involucrados en el estado anímico de los pacientes [6-9], convirtiéndose en una potencial y prometedora opción de tratamiento para varios trastornos neuroconductuales.

<sup>1</sup> Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

Recibido: 1 de diciembre de 2012

Aceptado: 30 de diciembre de 2013

Cabe considerar que la intensidad del campo eléctrico se reduce drásticamente mientras se intenta estimular áreas más profundas en el cerebro, como una función de la distancia desde la bobina [6-9]. Por lo tanto, para estimular las regiones profundas de la corteza, una intensidad muy alta sería necesaria. Dicha intensidad no puede ser alcanzada por estimuladores magnéticos estándar o superficiales, que logran estimular áreas sólo de hasta 2 cm de profundidad, por ello, se ha diseñado una nueva bobina (H-Bobina), con la cual la corteza motora puede ser activada a una distancia de 5,5 cm de profundidad [10-11-12]. Lo anterior es de vital relevancia en psiquiatría al permitir estimular áreas cerebrales con fuerte correlato clínico neurobiológico, como la corteza prefrontal (CPF) y áreas relacionadas al control de la motivación, la recompensa, placer y ánimo, sin aumento significativo de los campos eléctricos inducidos en las regiones corticales superficiales [12].

La seguridad inicial de las bobinas-H de estimulación profunda (EMTp) fue probada en dos estudios con sujetos voluntarios sanos [10-12]. El principal hallazgo de este estudio es que las sesiones fueron bien toleradas, sin ningún efecto físico o neurológico. No hubo deterioro cognitivo, a excepción de un sujeto que presentó una alteración transitoria de corta duración. No se evidenció alteraciones emocionales, a excepción de los informes sobre el «desapego» experimentado por los sujetos tratados con la bobina H1 (de dirección de estimulación antero-posterior).

En estudios con animales se han demostrado cambios significativos neuroquímicos en Núcleo Accumbens (NA). Los niveles extracelulares de dopamina y glutamato se incrementaron en dicha área cuando EMT se aplicó sobre la corteza frontal o en la corteza caudal, mientras los niveles de acetilcolina (ACo) no se alteraron. La liberación de dopamina en el NA está asociada con la recompensa y la motivación, y en cierta medida con los trastornos depresivos. Por lo tanto, la estimu-

lación sobre la corteza caudal podría tener un mayor efecto sobre la neurotransmisión dopaminérgica con un potencial efecto terapéutico en trastornos del ánimo y adicciones [4].

La EMTr prefrontal puede modular la función de circuitos fronto-límbicos, como las alteraciones reversibles que se dan en la depresión mayor. Además posee efectos sobre los sistemas de neurotransmisores que intervienen en la fisiopatología de la depresión mayor (por ejemplo, estimula la liberación de dopamina subcortical actuando sobre el eje hipotálamo-hipófisis - suprarrenal que está desregulado) [4-5].

### Evidencia en depresión unipolar

En lo que a psiquiatría respecta, la mayoría de los estudios se han realizado en depresión mayor unipolar. Un ensayo multicéntrico [13] en EE.UU mostró un efecto antidepresivo significativo en relación a placebo en pacientes libres de medicación. Sin embargo, las tasas de respuesta de EMTr y placebo fueron del 24% frente a 15%; y de remisión de 17,5% vs 8%, es decir, mucho más bajo que los reportados para la terapia electroconvulsiva (TEC) y farmacológica, las cuales han demostrado hasta 40% y 72% respectivamente de respuesta [14]. Sin embargo, este estudio lideró la aprobación en el año 2008 por la FDA para el tratamiento de depresión unipolar en personas con trastorno depresivo mayor que no han tenido una respuesta satisfactoria en al menos un ensayo con antidepresivos en el presente episodio de la enfermedad.

Otro gran estudio aleatorizado controlado por simulación de prueba, de EMT añadida al tratamiento con antidepresivos, mostró ningún beneficio significativo de la aplicación en la corteza dorsolateral izquierda [15]. En contraposición, otros meta-análisis en que se compara la EMT versus tratamiento simulado, la mayoría [16-17-18], pero no todos [19], han encontrado relativamente pequeños a modera-

dos beneficios en términos de respuesta clínica.

Tres estudios concluyen igualmente que la EMT es menos eficaz, o en ocasiones comparable, a la TEC [20-21-22], pero nunca superior. Cabe destacar que estos estudios se han realizado con estimulación superficial.

De tres recientes reportes con estimulación profunda [23], el primero incluye 57 pacientes, quienes recibieron EMTp diariamente de lunes a viernes durante 4 semanas, y otras 4 sesiones de mantención una vez por semana. Esta investigación reveló que 21 (46%) pacientes que recibieron al menos 10 sesiones de estimulación lograron respuesta y 13 de ellos (28%) lograron la remisión ( $\text{HDRS-24} \leq 10$ ) al final de la fase de tratamiento diario.

En segundo reporte [24] se estudió los efectos antidepresivos y cognitivos, inducido por cuatro semanas de EMTr profunda a través de la corteza prefrontal (PFC) de 65 pacientes resistentes a tratamiento y sin tratamiento antidepresivo durante el estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a diversas configuraciones de tratamiento, con diferencias en la intensidad de la estimulación. Se halló una mejora significativa en las puntuaciones de HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) cuando se aplicó alta intensidad de estimulación. Varias mejoras cognitivas eran evidentes, y no se observó efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Un tercer reporte [25] mostró que la EMTp, en seis pacientes con depresión resistente que previamente se sometieron a terapia electroconvulsiva (ECT), logró respuesta en un paciente y remisión en otro.

Por último, [26] tres revisores independientes extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de publicaciones de estudios seleccionados. Se evaluó comparativamente la TEC, EMTr estándar y la EMTp, basándose en variaciones porcentuales usando la escala HDRS. Se ratificó a la TEC como el método más eficaz y mejor tolerado después de 4 semanas

de tratamiento. La EMTp es la técnica que ofrece los mejores resultados en la esfera cognitiva, siendo la EMTr la cual parece proporcionar una mejor tolerancia para los pacientes, no obstante, su eficacia terapéutica es menor.

### Evidencia en esquizofrenia

Las investigaciones recientes se están enfocando fuertemente en trastornos psicóticos. Los primeros reportes hechos en EMTr son contradictorios. Un estudio doble ciego, aleatorio, controlado de 62 pacientes [27], concluyó que la EMTr de baja frecuencia administrada en la corteza temporo-parietal izquierda (sitio de máxima activación alucinatoria) no es más eficaz en el tratamiento de alucinaciones auditivas resistente a fármacos, en comparación con el tratamiento simulado. Tranulis y cols. [28] llevaron a cabo un meta-análisis de 10 estudios controlados con tratamiento simulado de EMTr de baja frecuencia en corteza temporo-parietal izquierda y concluyeron que ésta es una herramienta eficaz como tratamiento complementario para las alucinaciones auditivas. No obstante, la contradicción de los datos sugiere que es un asunto que merece mayor investigación.

El registro del efecto de 20 sesiones diarias de EMTp a través de la corteza prefrontal en 15 pacientes esquizofrénicos, indicó mejorías en cognición y en síntomas negativos que se mantuvo luego de dos semanas post-tratamiento (mejoría en las escalas SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, y PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale) [29]. El 70% de los pacientes que completaron el tratamiento fueron respondedores y lograron una mejora en 20% de los síntomas negativos. Las evaluaciones cognitivas sugieren una mejora en las tareas relacionadas a la corteza frontal y fronto-parietal, como lo son las funciones ejecutivas y de atención sostenida. No se encontró cambios significativos en las pruebas de función fronto-estriatal ni parietal.

Cabe señalar que debido a la falta de un grupo control, las mejoras encontradas en las mediciones cognitivas también podrían ser atribuidas a un efecto de aprendizaje.

En una niña de espectro autista la percepción subjetiva de las evaluaciones reveló una serie de mejoras después de EMTr profundas. Estas fueron principalmente en el dominio de las áreas sociales, en la relación y la comprensión interpersonal, cuyos resultados fueron corroborados por miembros de la familia [30].

### **Evidencia en depresión bipolar**

Más reciente, aunque escasos estudios existen de esta patología, Nahas y cols. (2003) publicaron un estudio que incluye a 23 pacientes bipolares (12 tipo I, 9 tipo II, y 2 mixtos), quienes fueron asignados al azar en dos grupos. El primer grupo recibió EMTr prefrontal izquierda, y el segundo grupo recibió una estimulación simulada. El tratamiento se prolongó durante dos semanas (un total de 10 sesiones), siendo bien tolerado y sin efectos secundarios significativos o viraje a manía. El estudio reveló un efecto no significativo, aunque los pacientes en el grupo de estimulación real mostraron una mayor mejoría en la calificación de estado de ánimo medido. Las razones que pueden explicar el hecho de que los resultados no alcanzaron significación estadística son el pequeño tamaño de la muestra (n=11 para el grupo de tratamiento n=12 para el grupo control) y que la estimulación fue administrada durante un período de sólo dos semanas [31].

Un estudio doble ciego controlado con placebo, que pretende evaluar la eficacia terapéutica en pacientes bipolares, se encuentra en fase II en el Centro de Salud Mental Shalvata, de Tel Aviv, Israel.

### **Conclusiones**

El diseño de gran parte de los estudios actuales tiene varias limitaciones. Las

principales son el reducido tamaño de sus muestras, el pequeño número de sesiones de EMT realizadas y la necesidad de diseños “add-on” para descartar un posible efecto placebo y sesgo de expectativa; así como es necesario descartar que la posibilidad de mejora haya sido el resultado de otros factores, tales como el curso natural de la enfermedad.

Las evidencias preclínica y clínica han arrojado acción antidepresiva de EMTr sobre la corteza prefrontal en pacientes deprimidos resistentes a tratamiento en uso, lo cual permitió la aprobación por la FDA de esta terapia. No obstante, nos parece que la evidencia actual resulta insuficiente como para posicionar a la EMT dentro de las estrategias terapéuticas a recomendar. Un estudio con un mayor universo controlado con grupo expuesto a simulación de EMT es necesario para validar la eficacia en depresión unipolar de EMTr profunda como un tratamiento de potenciación y mejora cognitiva. Si bien la EMT profunda parece ser la única terapia que proporciona una mejora sustancial de los síntomas depresivos y rendimiento cognitivo a la vez, se caracteriza por una mala tolerabilidad. Lamentablemente hasta ahora no hay estudios comparativos, en términos de respuesta y remisión, entre EMTP y anti-depresivos.

En depresión bipolar, la estimulación magnética transcraneal ha sido propuesta como una alternativa a los medicamentos antidepresivos. Sin embargo, muy pocos estudios se han llevado a cabo con pacientes que sufran exclusivamente esta patología, lo cual impide por ahora instaurarla como un tratamiento confiable. Lo mismo ocurre en esquizofrenia y trastornos psicóticos, donde la evidencia es tan escasa como controversial. Es importante señalar, no obstante, que los primeros reportes muestran beneficios utilizando la EMTr profunda, tanto en síntomas cognitivos como negativos, lo que alienta a continuar evaluando esta estrategia.

## Bibliografía

1. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85(5): 291-301.
2. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81(1): 47-56.
3. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81(2): 81-9.
4. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002; 13: 2401-5.
5. Padberg F, Moller HJ. rTMS: does it have potential in the treatment of depression?. *CNS Drugs* 2003; 17,6 : 383-403.
6. Maccabee PJ, Eberle L, Amassian VE, Cracco RQ, Rudell A, Jayachandra M. Spatial distribution of the electric field induced in volume by round and figure '8' magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephal. Clin Neurophysiol* 1990; 76: 131-41.
7. Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the brain. *Phys Med Biol* 1990; 35: 1119-28.
8. Tofts PS, Branston NM. The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1991; 81: 238-9.
9. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A Coil Design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 361-70.
10. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 775-9.
11. Nadeem M, Thorlin T, Gandhi OP. Computation of electric and magnetic stimulation in human head using the 3-D impedance method. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 900-7.
12. Levkovitz YA, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2730-44.
13. O'reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1208-16.
14. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103.
15. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 441-8.
16. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 621-31.
17. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1870-6.
18. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39: 65-75.
19. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 83-90.
20. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 667-76.

21. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 324–31.
22. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 659–67.
23. Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al. Cognitive–emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord* 2011; 128(3): 235–42.
24. Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: Evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul* 2009; 2: 188–200.
25. Rosenberg O, Zangen A, Stryker R, Kotler M, Dannon PN. Response to deep TMS in depressive patients with previous electroconvulsive treatment. *Brain Stimul* 2010; 3: 211–7.
26. Minichino A, Bersani FS, Capra E, Pannese R, Bonanno C, Salviati M. ECT, rTMS, and deepTMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review. *Neuropsychiat Dis Treat* 2012; 8: 55–64.
27. Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederen KM, Goekoop R, Looijestijn J, et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011, 69: 450–6.
28. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 577–86.
29. Levkovitz Y, Rabany L, Harel EV, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation add-on for treatment of negative symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: a feasibility study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(7): 991–6.
30. Enticott PG, Kennedy HA, Zangen A, Fitzgerald PB. Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Associated With Improved Social Functioning in a Young Woman With an Autism Spectrum Disorder. *J ECT* 2011; 27(1): 4–3.
31. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003; 5(1): 40–7.

## 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](http://www.icmje.org). Información editorial adicional se encuentra en la página Web de la *World Association of Medical Editors*, [www.wame.org](http://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 en el 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 e 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 *keywords* (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. Señale 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, y 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, registros 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 de 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](http://www.icmje.org).)

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

## I. Revistas

### *a. Artículo estándar*

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

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

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

### *b. Organización como autor*

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

### *c. Volumen con suplemento*

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

### *d. Numeración de páginas con números romanos*

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

## II. Libros y monografías

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

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

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

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

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

Gasto C. Historia. En: Vieta E y 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ESKALIT® SR

#### CARBONATO DE LITIO 450 mg

#### Comprimidos recubiertos de liberación sostenida

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación sostenida

#### INDICACIONES:

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

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

Tratamiento del trastorno bipolar:

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

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

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

#### Deben evitarse niveles de más de 2 mmol/L.

Discontinuación planeada de litio:

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

#### Discontinuación del litio debido a toxicidad:

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

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

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

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

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

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

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

#### Efecto sobre los riñones

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

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

#### Terapia electroconvulsiva

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

#### Terapia de combinación

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

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

En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible. Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución (véase **Interacciones**). Se deben vigilar frecuentemente las concentraciones de litio (intervalos de tiempo menores a los usados normalmente), realizando ajustes adecuados en la dosificación.

#### Toxicidad

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

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

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

#### Reabsorción de sodio y de potasio

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

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

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

#### Pacientes de Edad Avanzada

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

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

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

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

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

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

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

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

#### Interacciones que producen una disminución en las concentraciones séricas de litio

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

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

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

#### Interacciones que ocasionan neurotoxicidad

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

1. Neurolepticos (véase **Advertencias y Precauciones**)

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

#### Interacciones adicionales

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

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

El litio atraviesa la barrera placentaria

#### Fertilidad:

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

#### Embarazo:

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

#### Lactancia:

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

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

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

#### REACCIONES ADVERSAS

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

#### SIGNOS DE TOXICIDAD OCASIONADA POR LITIO:

(Véase Advertencias y Precauciones).

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

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

#### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Leucocitosis.

**Trastornos endocrinos:** Bocio eutiroide, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Hiperglicemia, hipercalcemia, aumento de peso, anorexia.

**Trastornos psiquiátricos:** Alucinaciones, somnolencia, pérdida de la memoria.

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

**Trastornos oculares:** Escotoma, visión borrosa.

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

**Trastornos vasculares:** Colapso del sistema circulatorio periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

**Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómito, diarrea, gastritis, salivación excesiva, boca seca.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** Alopecia, acné, folliculitis, prurito, exacerbación de psoriasis, angioedema, exantema y otros signos de hipersensibilidad cutánea.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, mialgia y debilidad muscular.

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

**Trastornos del aparato reproductivo y mamas:** Impotencia, disfunción sexual.

**Trastornos generales:** Edema.

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

Las concentraciones tóxicas de litio están próximas a las concentraciones terapéuticas. Cualquier sobredosificación con litio debe manejarse como potencialmente grave. En los pacientes que se encuentran bajo terapia crónica con litio, hasta una sobredosificación modesta podría ocasionar toxicidad grave, pues los tejidos extravasculares ya se encontrarían saturados con litio.

#### Síntomas y signos

Véase Advertencias y Precauciones.

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

#### Tratamiento

No existe antídoto conocido para la intoxicación por litio.

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

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

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

El carbón activado no adsorbe el litio. El tratamiento ulterior debe ser como se indique clínicamente, o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades Farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción:

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

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

#### Neurotransmisores

– Beta - Adrenérgicos:

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

– Alfa-2 - Adrenérgicos:

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

– Serotoninérgicos:

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

– Dopaminérgicos:

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

#### Mensajeros secundarios

– Fosfatidil inositol:

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

– Adenil ciclasa:

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

#### Propiedades Farmacocinéticas

El litio exhibe las siguientes propiedades farmacocinéticas:

#### Absorción

– Absorción casi completa desde las vías gastrointestinales

– Concentraciones séricas máximas que ocurren 0,5 - 3 horas después de la ingestión (preparaciones estándar) ó 4 – 4,5 horas después de la misma (preparaciones de liberación sostenida).

#### Distribución

– No se fija a proteínas plasmáticas.

– No exhibe una distribución uniforme en el agua corporal.

– No atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica.

– Atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

#### Metabolismo

– No se cataboliza en el organismo.

#### Eliminación

– Exhibe una vida media de aproximadamente 24 horas, alcanzando una concentración en estado estacionario después de cinco a siete días de ingestión regular.

– Se elimina en forma inalterada a través de los riñones.

#### PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

##### Lista de excipientes

Povidona

Almidón de maíz

Lactosa monohidrato

Gelatina

Camelosa

Talco

Estearato de magnesio

Araquinato de calcio (Behenato)

Talco micronizado

Dióxido de titanio

Macrogel 6000

Copolímero de metacrilato básico butilado (Eudragit E100)

#### Incompatibilidades

Ninguna reportada.

#### Precauciones especiales para su almacenamiento:

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

#### PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 50 comprimidos de liberación controlada.

#### CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

#### Instrucciones de Uso:

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

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado y Distribuido por: **GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda.,**

Lo Boza 107 (Ex 8395), Módulo A6, Santiago, Chile.

GDS17

Fecha de última revisión: 24/06/2010.

**GlaxoSmithKline**

CL/CT/0006/12



