

# Revista Trastornos del Ánimo

---

ISSN 07 18-2015

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

*Sociedad Chilena de Trastornos Bipolares  
Capítulo Chileno de la ISBD*

# Revista Trastornos Del Ánimo

---

ISSN 0718 - 2015

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

## **Editores/Editors in Chief**

Fernando Ivanovic-Zuvic R.  
Eduardo Correa D.

## **Editor Asistente/Assistant Editor**

Luis Risco N.

## **Comité Editorial Nacional/ National Editorial Board**

Enrique Jadresic  
Juan Carlos Martínez  
Pedro Retamal  
Graciela Rojas  
Hernán Silva  
Gustavo Figueroa  
Muriel Halpern  
Paul Vohringer

## **Comité Editorial Internacional/ International Editorial Board**

Renato Alarcón (USA)  
José Luis Ayuso (Spain)  
Kiki Chang (USA)  
Francesc Colom (Spain)  
Alberto Fernández (Peru)  
Miguel Gutiérrez (Spain)  
John Kelsoe (USA)  
Flavio Kapczinski (Brazil)  
Manuel Ortega (Venezuela)  
Roy Perlis (USA)  
Jan Scott (United Kingdom)  
Sergio Strejilevich (Argentina)  
Jorge Téllez (Colombia)  
Leonardo Tondo (Italy)  
Eduard Vieta (Spain)  
Sydney Zisook (USA)

## **Representante Legal:**

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

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

Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Eduardo Correa D.

Callao 2970 of. 604

Las Condes, Santiago, Chile

E-Mail: [ferlore@gmail.com](mailto:ferlore@gmail.com)

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

# Índice / Index

<b>Editorial</b> .....	4
------------------------	---

## **Artículos de Revisión / Review Articles**

### **Alternativas Farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad comórbida con trastorno Bipolar.**

Pharmacological Alternatives in anxiety treatment comorbid with Bipolar disorder.

<i>Fernando Ramírez N., Paulina Cortés U.</i> .....	6
---	---

### **Concepto de Lebenswelt en el melancólico según Tellenbach.**

Lebenswelt's concept in the melancholic according to Tellenbach.

<i>María Francisca Derderián B.</i> .....	15
---	----

### **Depresión en personas mayores: aspectos etiológicos y del abordaje clínico.**

Depression in the elderly: clinical and etiological aspects.

<i>Hector Muñoz T.</i> .....	24
------------------------------	----

### **Polaridad predominante en trastorno bipolar: Una revisión comprensiva**

Predominant polarity in bipolar disorder: A comprehensive review.

<i>María Carrasco D., Josué Leiva V.</i> .....	35
--	----

### **Depresión mixta o ¿por qué los antidepresivos no son antidepresivos?**

#### **Una revisión nosológica a propósito de un caso clínico.**

Mixed depression or why antidepressants are not antidepressants?

A nosological review about a case study.

<i>Álvaro Provoste L., Paul A. Vöhringer C., Fernando Ivanovic-Zuvic R.</i> .....	44
---	----

### **Rol de las Hormonas Tiroideas en la Depresión**

Role of Thyroid Hormones in Depression

<i>Luis Risco N., Pablo Aguilera H.</i> .....	55
---	----

## **Casos Clínicos / Clinical Cases**

### **Depresión Vascular: reporte de caso y revisión bibliográfica.**

Vascular depression: case report and literature review.

<i>Pablo Aguilera H., Jose Arancibia R.</i> .....	62
---	----

Informamos a nuestros lectores sobre las novedades de la Unidad de Trastornos del Animo de la Clínica Psiquiátrica Universitaria (CPU), Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

Al escribir estas líneas se está llegando a la fase final del diplomado de trastornos del ánimo impartidos a médicos psiquiatras. En forma conjunta, se ha dado inicio a la segunda versión del diplomado de trastornos del ánimo dirigido a psicólogos cuya primera versión alcanzó los fines que nos habíamos propuesto con un gran interés de parte de estos profesionales. Ellos ya se ejercitan en su quehacer profesional con una perspectiva más profunda y con conocimientos que sin duda serán del beneficio de los numerosos pacientes con patologías del ánimo en nuestro país.

Además, se ha incorporado como miembro permanente de la unidad de trastornos del ánimo Víctor Gómez, destacado psicólogo quien, junto a su colega José Luis Rossi, forman parte del equipo docente y organizador del diploma destinado a psicólogos, de aproximadamente un año de duración. Los mejores trabajos de investigación de ambos diplomados serán publicados en esta revista para compartirlos con nuestros lectores.

Cabe destacar que nuestra unidad también ha incorporado a la Dra. Ana María Soza, quien lidera un proyecto de investigación en estimulación neuro vestibular para el tratamiento de los trastornos anímicos. Dicho estimulador consiste en un equipo de elevado costo que ya está instalado en dependencias de la C.P.U. y está operando regularmente con pacientes que concurren a La CPU. Debemos mencionar que esta novedosa técnica ubica a nuestro país en la vanguardia mundial junto a otros pocos países que ya hacen uso de la estimulación neuro vestibular. Esperamos con particular interés los resultados de estos estudios

que seguramente innovaran nuestras intervenciones. También nuestra unidad de trastornos del ánimo está trabajando en estrecho vínculo con el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y realiza tratamientos con ketamina en forma endovenosa. Las clínicas de ketamina ya han proliferado en diversos países y la nuestra ya cuenta con anestesiólogos entrenados que llevan a cabo este procedimiento.

El presente número de esta revista contiene varios trabajos de interés. Revisar las Alternativas farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad comórbida con los trastornos bipolares es de relevancia en esta frecuente comorbilidad y que a menudo se mantiene por largos períodos en nuestros pacientes..

Se incluye una reseña sobre el concepto de lebenswelt con énfasis en los aportes de Hubert Tellembach destacado profesor de Heidelberg que realizó recordados viajes a nuestro país influyendo en numerosos académicos y clínicos quienes tradujeron sus importantes textos al español. Debemos recordar que sus ideas continúan vigentes en los análisis psicopatológicos de los pacientes.

La depresión en personas mayores, su etiología y abordaje clínico es cada vez más frecuente en la medida que la población envejece, debido a la mayor longevidad de nuestra población. Se analizan sus factores causales y de tratamiento en esta población de cada vez de mayor consulta en nuestros servicios asistenciales y práctica clínica.

El tema de la polaridad predominante en trastorno bipolar constituye una forma de acercamiento no solo clínica sino de tratamiento a los sujetos bipolares. Existen controversias acerca de esta situación, por lo que este artículo sin duda revisara la real importancia de considerar al polo dominante de presentación clínica de los trastornos bipolares.

El tema de la depresión mixta es de suma importancia para diagnosticar esta condición y tratarla adecuadamente, pues es un cuadro grave con una alta mortalidad y que requiere a menudo hospitalizaciones junto a un manejo farmacológico particular.

El rol de las hormonas tiroideas es de importancia para el tratamiento de numerosos síntomas que aparecen en los trastornos del ánimo, donde se tiene que llevar a cabo un diagnóstico diferencial.

Reconocer el funcionamiento del eje hipotálamo- tiroideo y el uso de hormonas tiroideas es descrito por los autores para mayor claridad es este tema.

Un caso de depresión ligada a un trastorno vascular es presentado. Los factores etiológicos o bien concomitantes son necesarios de ser clarificados para esta comorbilidad. Hemos elegido un caso clínico como forma de depresión junto a un análisis acabado de esta situación.

Los editores

# Alternativas Farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad comórbida con trastorno Bipolar.

Pharmacological Alternatives in anxiety treatment comorbid with Bipolar disorder.

Fernando Ramírez N.<sup>1</sup>, Paulina Cortés U.<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La comorbilidad del trastorno bipolar con otros trastornos psiquiátricos es frecuente, encontrándose con mayor prevalencia trastornos ansiosos y trastorno por uso de sustancias. El objetivo de esta revisión fue identificar alternativas farmacológicas que podrían ser útiles en caso de encontrar de manera comórbida síntomas o trastornos ansiosos con trastorno bipolar debido al gran impacto que tiene en el curso de este último.

**Metodología.** Se realizó una búsqueda a través de PUBMED con los términos claves: Bipolar disorder, comorbidity, anxiety disorder y treatment, con el fin de identificar los artículos que se relacionaran con el objetivo de este artículo. Luego de limitar la búsqueda, se entraron 18 artículos que fueron incluidos en esta revisión.

**Resultados.** Existe poca evidencia con respecto a tratamientos específicos para esta frecuente comorbilidad sugiriéndose, en los diversos artículos revisados, el uso de benzodiacepinas, ISRS, Valproato, pregabalina, gabapentina, la combinación de olanzapina/fluoxetina u olanzapina/lamotrigina.

**Conclusiones.** Aunque no existe una al-

ternativa farmacológica específica para el tratamiento del trastorno ansioso comórbido con trastorno bipolar, existen diversos medicamentos con efecto ansiolítico que pueden ser seleccionados según el perfil sintomatológico del paciente, considerando que el abordaje principal debe ser alcanzar la estabilidad anímica. Se necesitan más estudios para nuevas estrategias farmacológicas considerando la alta prevalencia de esta comorbilidad en el trastorno bipolar.

**Palabras Clave:** trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, comorbilidad

## ABSTRACT

**Introduction.** Comorbidity of bipolar disorder with other psychiatric disorders is frequent, with anxious disorders and substance use disorder being more prevalent. The aim of this review was to identify pharmacological alternatives that could be useful in case of finding comorbid symptoms or anxious disorders with bipolar disorder due to the great impact it has on the course of the latter.

**Methodology.** A search was carried out through PUBMED with the key terms: bi-

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Diciembre 2021

<sup>1</sup> Unidad de Psiquiatría, Hospital de Buin, Chile

<sup>2</sup> COSAM Vitacura, Chile

*polar disorder, comorbidity, anxiety disorder and treatment, in order to identify articles related to the aim of this article. After limiting the search, 18 articles were found and included in this review.*

**Results.** *There is little evidence regarding specific treatments for this common comorbidity suggesting, in the various articles reviewed, the use of benzodiazepines, SSRIs, Valproate, pregabalin, gabapentin, olanzapine/fluoxetine or olanzapine/lamotrigine combination.*

**Conclusions.** *Although there is no specific pharmacological alternative for the treatment of anxiety disorder comorbid with bipolar disorder, there are several drugs with anxiolytic effect that can be selected according to the patient's symptomatological profile, considering that the main approach should be to achieve mood stability. Further studies are needed for new pharmacological strategies considering the high prevalence of this comorbidity in bipolar disorder.*

**Key words:** *bipolar disorder, anxiety disorder, comorbidity*

## INTRODUCCIÓN

Se ha reportado que las comorbilidades psiquiátricas son comunes en pacientes con trastorno bipolar, apareciendo los trastornos ansiosos y los trastornos por uso de sustancias como las comorbilidades más prevalentes<sup>(1)</sup>.

Los trastornos ansiosos han sido asociados a conducta suicida en población general y en individuos con otros trastornos psiquiátricos<sup>(2)</sup>.

Las tasas reportadas de presencia de comorbilidad psiquiátrica en el trastorno bipolar a través de la vida son mayores al 50%<sup>(3)</sup>. En particular, los trastornos ansiosos tienen una alta comorbilidad con este trastorno del ánimo, reportándose hasta un 86-89%, variando los reportes de comorbilidad según el estudio consultado<sup>(4, 5)</sup>.

Pacientes con trastorno bipolar frecuentemente experimentan síntomas de ansiedad y trastornos ansiosos comórbidos (Trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático y otros)<sup>(6)</sup>. Comparados con pacientes sin trastornos ansiosos concomitantes, aquellos que tienen trastornos ansiosos comórbidos tendrían un inicio más temprano de la enfermedad<sup>(7)</sup>, además de asociación con un mayor número de episodios anímicos y síntomas depresivos, incluyendo suicidalidad y trastornos del sueño, y mayor alteración en el funcionamiento psicosocial y en la calidad de vida<sup>(6, 8)</sup> por lo que se recomienda evaluación y tratamiento<sup>(4)</sup>.

Los síntomas ansiosos a menudo son persistentes entre episodios y pueden contribuir a la inestabilidad anímica<sup>(4)</sup>. Según varios estudios, el trastorno de Ansiedad Generalizada es uno de los cuadros más comunes que aparece de manera concomitante con el trastorno bipolar<sup>(1)</sup>.

Estudios prospectivos han mostrado que los intentos suicidas y la ideación suicida durante el periodo de seguimiento son más comunes en pacientes con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor con ansiedad comórbida que en aquellos que no tienen comorbilidad<sup>(2)</sup>. La presencia a través de la vida de trastornos ansiosos concomitantes tuvo una asociación significativa en 8 de los 13 estudios revisados en el meta-análisis sobre intento suicida en trastorno bipolar en presencia de trastorno ansioso comorbido realizado por Schaffer et al, con un OR de 1.81 (95% CI: 1.66–1.97,  $p < 0.0001$ )<sup>(4)</sup>. Además, en estudios previos se describe que estos pacientes presentan mayores tasas de estados mixtos, síntomas depresivos y abuso de alcohol<sup>(7)</sup>.

Frente a lo presentado en esta introducción y debido a que la elección farmacológica en estos casos se complejiza, se considera importante realizar una revisión de los medicamentos que podrían ser útiles en el manejo de los síntomas ansiosos

en pacientes con trastorno bipolar, siempre considerando que el tratamiento indicado de primera línea sería la terapia cognitivo conductual<sup>(6)</sup>.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó inicialmente una búsqueda a través de la base de datos Pubmed utilizando como palabras claves: “BIPOLAR DISORDER”, “COMORBIDITY” and “ANXIETY DISORDER”, con el fin de identificar artículos que específicamente trataran el tema sobre la comorbilidad entre trastorno bipolar y trastornos ansiosos, limitando la búsqueda al agregar la palabra “TREATMENT”. Se filtró esta búsqueda a artículos en inglés, publicados en los últimos 5 años, incluyendo revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos randomizados y revisiones. Se encontraron inicialmente 22 artículos que cumplían con las características descritas. Posteriormente, se revisaron sus resúmenes para elegir los más pertinentes, quedando 14 artículos. Al realizar la lectura completa de esos artículos, se buscaron algunas de las referencias citadas en ellos encontrando 4 artículos más que tenían relación con el tema en revisión (1 de ellos encontrado a través de un medio digital y otro obtenido como capítulo de un libro).

## **RESULTADOS**

En la búsqueda realizada aparecen como alternativas farmacológicas algunos anti-depresivos (ISRS), benzodiacepinas, pregabalina, gabapentina, quetiapina y valproato, que serán revisados con mayor profundidad a continuación.

El tratamiento indicado en caso de comorbilidad necesita un ajuste farmacológico con un abordaje diferente al tratamiento de cada trastorno de ansiedad por separado. Como se describió en la introducción el impacto que tienen los trastornos ansiosos

comórbidos en los trastornos del ánimo es ampliamente reportado en la literatura, afectando negativamente el curso y los resultados obtenidos en los tratamientos indicados en pacientes que son diagnosticados con ambos trastornos.

Dentro de las características más notorias que impactan en el curso de la enfermedad destacan el aumento de irritabilidad con deterioro en las relaciones interpersonales, mayor severidad en los episodios anímicos con sintomatología más severa tanto en episodios maníacos como depresivos.<sup>(9)</sup>

En individuos con trastornos ansiosos comórbidos, se describe mayor severidad de los episodios lo que se refleja en una mayor duración del episodio en sí mismo, en especial en los orientados al polo depresivo, con mayores tasas de cronicidad en pacientes que son diagnosticados con un trastorno ansioso asociado al diagnóstico de trastorno afectivo bipolar.

Los pacientes con estas características presentan particularmente altas cifras de síntomas subsindrómicos, menor duración de la remisión de los episodios anímicos, mayores riesgos de recurrencia temprana o recaída<sup>(9)</sup> y consecuentemente mayor tendencia a hospitalizaciones asociadas a la severidad de los cuadros clínicos.

Esto impacta de forma negativa en el funcionamiento global y empobrecen la calidad de vida de los individuos que han presentado ambos diagnósticos, principalmente relacionado a respuestas deficientes a los tratamientos indicados debido a diagnósticos diferidos, mayores efectos adversos a medicamentos indicados, menor adherencia a tratamiento, mayor uso de los servicios de salud lo que implica mayores costos en cuanto a los cuidados requeridos por cada individuo en que la comorbilidad no ha sido diagnosticada y tratada de forma oportuna<sup>(9)</sup>.



### **Elevado riesgo suicida**

La presencia de un trastorno ansioso comórbido presentó una asociación estadísticamente significativa de mayores tasas de intentos suicidas a través de diferentes estudios que reflejan esta asociación, con especial importancia dada la severidad y el impacto en la población diagnosticada con ambas patologías comórbidas.<sup>(7)</sup>

La mayoría de los individuos con trastorno afectivo bipolar experimentan síntomas compatibles con un trastorno ansioso a lo largo de sus vidas, por lo que estas altas tasas de intentos suicidas asociados los hace clínicamente relevantes y exponen la necesidad de un tratamiento adecuado<sup>(4)</sup>.

Existe evidencia que asocia de forma parcial la mayor tendencia de intentos suicidas en pacientes bipolares debido a un aumento en la rumiación ansiosa<sup>(4, 10)</sup>.

Los hallazgos indican que el presentar un trastorno de ansiedad comórbido se asocia con mayor ideación suicida co - ocurrente y con ideación suicida a lo largo de la vida en pacientes con trastorno afectivo bipolar.

El diagnóstico de un trastorno ansioso a lo largo del ciclo vital en estos pacientes se asoció a más del doble de riesgo de presentar ideación suicida activa o pasiva<sup>(7)</sup> con el consecuente impacto en los resultados de un tratamiento insuficiente o en caso de presentar un trastorno ansioso comórbido no diagnosticado en pacientes con alto riesgo suicida.

### **Tratamiento de trastornos ansiosos comórbidos en trastorno afectivo bipolar**

Si bien existen datos consistentes respecto a las tasas, la correlación y el impacto de los trastornos ansiosos como comorbilidad de los trastornos afectivos, la búsqueda respecto a la eficacia de diferentes modalidades de tratamiento de esta comorbilidad tiende a ser menos productiva, con menor evidencia que sustente tratamientos específicos.

El tratamiento es un desafío para los clínicos, principalmente por las dificultades propias del diagnóstico comórbido y la alta frecuencia de respuesta inadecuada a los tratamientos sugeridos<sup>(9)</sup>.

Es necesario recordar que el más "fácil" y potencialmente más riesgoso tratamiento para la mayoría de los trastornos ansiosos descritos es el uso de antidepresivos<sup>(12)</sup>, considerando que la evidencia desaconseja su uso por el mayor riesgo de manía en pacientes bipolares, o en el caso de su uso continuo pueden provocar empeoramiento del curso de la enfermedad en personas con un trastorno afectivo bipolar diagnosticado.

El amplio uso de benzodiazepinas en trastornos ansiosos puede ser efectivo (salvo en comorbilidad con TOC, que aunque en DSM 5 fue separado de los trastornos ansiosos tiene como síntoma importante a la ansiedad<sup>(6)</sup>, y trastorno por uso de sustancias donde se desaconseja su uso)<sup>(12)</sup>, sin empeorar el curso del trastorno afectivo bipolar tal como se describe con antidepresivos.

Sin embargo, se desaconseja su uso a largo plazo debido al desarrollo de tolerancia, dependencia y riesgos de abstinencia al discontinuar su uso, no siendo una solución efectiva para trastornos que habitualmente requieren tratamientos a mediano y largo plazo de forma consistente.

En algunos pacientes con trastornos ansiosos en que las benzodiazepinas no son bien toleradas o son inefectivas, el uso de antidepresivos puede ser necesario a pesar de los riesgos previamente descritos, lo que implica el uso por tiempos limitados y a dosis menores a las habitualmente descritas para trastornos ansiosos sin presentar comorbilidad con trastorno afectivo bipolar. Respecto a esto, los antidepresivos Paroxetina y Bupropión eventualmente podrían ser usados debido a que son los únicos que demostraron menor riesgo de causar manía aguda respecto a antidepre-

sivos tricíclicos en estudios randomizados, pero siempre considerando que existe un sub-grupo de pacientes en que el uso a largo plazo parece empeorar los resultados del tratamiento y el curso de la enfermedad bipolar en caso de mantener su uso<sup>(12)</sup>.

En caso de requerirlo, a pesar de que se sugiere idealmente evitar el uso de antidepresivos existen casos en los que su uso puede ser inevitable una vez realizada la evaluación de riesgo/beneficio<sup>(6)</sup>, especialmente en individuos de más difícil manejo como ocurre en pacientes con diagnóstico de un trastorno obsesivo compulsivo comórbido con un trastorno afectivo bipolar, existiendo evidencia sobre el uso combinado de estabilizadores del ánimo (Litio, divalproato o carbamazepina) asociado a antipsicóticos atípicos (Olanzapina) y posteriormente asociarlo a un antidepresivo ISRS (Paroxetina, Fluoxetina) si es que los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo persisten, estableciéndose que no existiría mayor riesgo de manía si es que los fármacos son utilizados en combinación, protegiendo el desarrollo de manía si es que el antidepresivo se adiciona secuencialmente de forma posterior a la indicación del estabilizador del ánimo asociado al antipsicótico atípico.<sup>(13, 14)</sup>

El abordaje descrito por S.N.Ghaemi respecto al diagnóstico jerárquico<sup>(12,13)</sup> en psiquiatría puede entregar una respuesta a esta compleja disyuntiva respecto al tipo de tratamiento indicado en el caso de establecerse una posible comorbilidad entre ambos trastornos.

Los trastornos del ánimo estarían jerárquicamente por sobre los trastornos psicóticos, los que a su vez están por sobre los trastornos ansiosos<sup>(12,13)</sup> lo que explicaría que los síntomas ansiosos subyacen al diagnóstico de un trastorno del ánimo, considerando entonces que un tratamiento efectivo orientado a lograr y mantener la eutimia con el uso de estabilizadores del ánimo, previenen la aparición de síntomas

ansiosos, no siendo necesario agregar nuevos psicofármacos en todos los casos en que se sospecha la presencia de la comorbilidad entre ambos trastornos.

Los estabilizadores del ánimo poseen efectos ansiolíticos, algunos mayores respecto a otros basados en su mecanismo de acción, siendo el Divalproato un estabilizador del ánimo que posee el mecanismo ansiolítico biológicamente más específico por su estimulación a nivel de receptores GABA de forma directa, teniendo ventajas relativas por sobre otros agentes<sup>(12,13,14)</sup>.

En relación a la Olanzapina y lamotrigina, existen dos ensayos randomizados controlados llevados a cabo en pacientes con comorbilidad entre trastorno afectivo bipolar y trastornos ansiosos, mostrando en un caso mayor eficacia con el uso de lamotrigina y olanzapina adicionado al uso de litio para el tratamiento de síntomas ansiosos en pacientes en eutimia<sup>(6)</sup>.

Además, se ha objetivado mayor efectividad en el uso de Olanzapina respecto a Lamotrigina en un seguimiento de 6 y 12 semanas<sup>(11)</sup>. También se han visto resultados favorables con la combinación Olanzapina- Fluoxetina en el manejo de síntomas ansiosos en pacientes con depresión bipolar<sup>(6)</sup>.

Respecto al uso de fármacos denominados antipsicóticos atípicos, en estudio doble ciego, placebo-controlado destacando a los síntomas ansiosos como un blanco primario para pacientes con trastorno afectivo bipolar y trastorno ansioso co - ocu- rrente (trastorno de pánico o trastorno de ansiedad generalizado), el estudio falla en evidenciar que risperidona es superior a placebo en reducir síntomas ansiosos en ocho semanas de tratamiento con dosis entre 0.5 – 4 mg diarios, a pesar de su buena tolerancia<sup>(7)</sup>.

Existe evidencia respecto al uso de quetiapina en trastornos ansiosos con eficacia demostrada tanto en monoterapia como en terapia adjunta, siendo una potencial

explicación para este efecto en cuanto a síntomas ansiosos las acciones a nivel de los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico. Tanto quetiapina como su metabolito activo norquetiapina muestran una alta afinidad por receptor de serotonina 5HT<sub>2A</sub> y receptor D<sub>2</sub> dopaminérgico. Además es de destacar que norquetiapina inhibe con elevada potencia el transportador de norepinefrina, esta propiedad que comparte con algunos antidepresivos, puede contribuir a su efecto terapéutico teórico en trastornos ansiosos<sup>(18)</sup>. Considerando lo anterior, Quetiapina XR se ha nombrado con supuesto efecto en trastornos ansiosos co-ocurrente con trastorno bipolar. En un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado realizado por Gao et al. 2014, en su análisis primario no demostró reducción de síntomas ansiosos con uso de Quetiapina XR frente a placebo en este grupo de pacientes. En un análisis post hoc realizado por el mismo equipo se demostró que pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, con trastorno bipolar y consumo reciente de alcohol o cannabis era posible observar una reducción de síntomas ansiosos y depresivos medidos a través de la escala de Ansiedad de Hamilton, pero debido a la compleja relación entre trastornos por abusos de sustancias, bipolaridad y ansiedad no queda claro el por qué responden mejor comparado con pacientes sin consumo de sustancias. Otro estudio de Kinrys et al. (2019), con una muestra de 482 pacientes, no demostró mejoría en síntomas ansiosos comórbidos con trastorno bipolar en pacientes que usaron Quetiapina con terapia adjunta personalizada versus Litio + terapia adjunta personalizada. Este hallazgo contrasta con lo descrito previamente en la literatura respecto a que quetiapina es efectiva frente a los síntomas ansiosos en presencia de trastorno bipolar<sup>(16)</sup>. Se recomiendan más estudios, aunque es reconocido el potencial teórico, la evidencia no es

concluyente respecto a su uso en el caso de individuos con trastornos ansiosos en comorbilidad con trastorno afectivo bipolar. Otra estrategia posible para el abordaje de trastornos ansiosos en este contexto, es el uso de gabapentinoides tales como Gabapentina y Pregabalina, aprobados en Europa para el trastorno de ansiedad generalizado pero no así por la FDA en Estados Unidos.

Es de considerar que tanto pregabalina como gabapentina tienen esencialmente idénticas propiedades farmacodinámicas, siendo químicamente muy similares al neurotransmisor GABA, con la correspondiente afinidad por los receptores GABA<sup>(15)</sup>. Se conoce que ambos inhiben las señales neuronales uniéndose a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central, lo que explicaría sus propiedades anticonvulsivantes, antinociceptivas y sus propiedades ansiolíticas<sup>(15)</sup>. Debido a esta unión potente a la subunidad alfa 2 delta, reduce el flujo de calcio a terminales nerviosos reduciendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P<sup>(16)</sup>.

Debe considerarse que pregabalina es absorbida más rápidamente, con cinética de absorción lineal y una biodisponibilidad del 90% , en contraste con gabapentina que tiene una absorción no lineal, con cinética de absorción saturable, con disminución de la absorción a medida que se aumenta sus dosis. La biodisponibilidad de 100 mg en una dosis única es de 80% y en el caso de 1600 mg es de 27%<sup>(15)</sup>.

Ambos son de excreción renal, por lo que deben ajustarse en el caso de falla renal especialmente en pacientes mayores<sup>(16)</sup>.

Pregabalina es considerada efectiva en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado, demostrándose en 7 de 8 ensayos randomizados controlados un efecto estadísticamente significativo en un rango de 150 a 600 mg, siendo en un plazo de 8 semanas de seguimiento al menos tan

efectiva como lorazepam y venlafaxina, con menores tasas de recurrencia y menor riesgo de abstinencia.<sup>(17)</sup>

Respecto a Gabapentina la evidencia es menos clara, obteniéndose beneficios en TOC al ser tratamiento adjunto a fluoxetina y en mujeres sobrevivientes a cáncer de mama, pero falla en ensayo placebo-controlado respecto a respuestas en contexto de trastorno de pánico.

Debido a su farmacocinética, pregabalina presenta mayor potencial de abuso que gabapentina (IV en clasificación de drogas con riesgo de abuso de acuerdo a ley de sustancias controladas utilizada USA), posiblemente debido a su velocidad de absorción, siendo un eventual riesgo a considerar, especialmente en pacientes con antecedentes de uso problemático de sustancias, aunque el riesgo global parece bajo, es un antecedente que debe considerarse.

En cuanto al riesgo de síntomas de discontinuación al suspender su uso en pacientes con uso a largo plazo (por ejemplo, uso mayor a seis meses), existe una baja incidencia de síntomas de discontinuación y también una baja incidencia de “rebote” en síntomas ansiosos y parece no ser relacionado a las dosis ni a la duración del tratamiento en el caso de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada<sup>(17)</sup>. Dada esta evidencia, se respalda la sugerencia de disminuir gradualmente durante una semana el tratamiento indicado con pregabalina dado el potencial existente (pero bajo) de síntomas de discontinuación en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada<sup>(17)</sup>.

Se presenta como una alternativa asociada a otros fármacos en caso de no existir una respuesta eficaz o como opción sin mayor riesgo de empeorar el curso de la enfermedad en el caso de individuos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, considerando que no presentan un efecto beneficioso como estabilizador del ánimo

per se , a diferencia de otros anticonvulsivos tales como el valproato<sup>(12)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Los diagnósticos comórbidos son una situación altamente frecuente en la práctica clínica, siendo un desafío constante para el abordaje de diferentes trastornos psiquiátricos. El abordaje de individuos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar y trastorno ansioso en comorbilidad no es la excepción, con considerables alcances que pueden definir el curso de la enfermedad de base, afectando notablemente la calidad de vida de los individuos que sufren ambos trastornos.

La estrategia principal seguirá siendo lograr mantener mayores tiempos de eutimia, considerando que la sintomatología ansiosa frecuentemente es secundaria a episodios anímicos, siendo en esos casos el uso de estabilizadores del ánimo con un perfil ansiolítico una elección razonablemente útil.

Los antipsicóticos atípicos parecen tener un rol importante como agentes coadyuvantes en los trastornos del ánimo y considerando su mecanismo de acción pueden tener un impacto positivo en el manejo de trastornos ansiosos como blanco específico de acción.

El uso de gabapentinoides (Pregabalina y Gabapentina) parece ser otra estrategia útil para el abordaje dirigido al manejo de síntomas ansiosos considerando que además de sus propiedades ansiolíticas, demuestran tener un perfil de uso razonablemente seguro y no alteran el curso de la enfermedad anímica tal como si ocurre con el uso continuado de antidepresivos..

Mejores estrategias farmacológicas deberían ser el objetivo de nuevas investigaciones considerando la alta prevalencia de sintomatología ansiosa específica e inespecífica y el impacto que tienen en la calidad de vida de los individuos que padecen

estos trastornos.

## REFERENCIAS

- Gao K, Ganocy SJ, Conroy C, Brownrigg B, Serrano MB, Calabrese JR. A placebo controlled study of quetiapine-XR in bipolar depression accompanied by generalized anxiety with and without a recent history of alcohol and cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(15):2233-2244. doi:10.1007/s00213-017-4642-5
- Abreu LN, Oquendo MA, Galfavy H, et al. Are comorbid anxiety disorders a risk factor for suicide attempts in patients with mood disorders? A two-year prospective study. *Eur Psychiatry*. 2018;47:19-24. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.09.005
- Subramanian K, Sarkar S, Kattimani S. Bipolar disorder in Asia: Illness course and contributing factors. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:16-29. doi:10.1016/j.ajp.2017.04.009
- Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):1-16. doi:10.1111/bdi.12271
- Kinrys G, Bowden CL, Nierenberg AA, et al. Comorbid anxiety in bipolar CHOICE: Insights from the bipolar inventory of symptoms scale. *J Affect Disord*. 2019;246:126-131. doi:10.1016/j.jad.2018.12.039
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
- Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord*. 2009;115(3):376-385. doi:10.1016/j.jad.2008.10.005
- Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Comorbid anxiety disorders in Canadians with bipolar disorder: clinical characteristics and service use. *Can J Psychiatry*. 2013;58(7):393-401. doi:10.1177/070674371305800704
- Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019;9(1):7-29. Published 2019 Jan 4. doi:10.5498/wjp.v9.i1.7
- Simon NM, Zalta AK, Otto MW, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):255-264. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.08.004
- Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):609-616. doi:10.4088/jcp.v69n0413
- Ghaemi, S. Nassir. Anxiety and Bipolar Disorder. *Medscape Family Medicine, Topics in Adult Primary Care – Bipolar Disorder Expert Column*. 2004.
- Ghaemi, S. Nassir. *Clinical psychopharmacology: principles and practice*. New York. Oxford University Press, 2019.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Feb;61(2):176]. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-1088. doi:10.1001/archpsyc.60.11.1079

15. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(3):228-232. doi:10.1002/cpdd.446
16. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(3):277-283. doi:10.1177/0091270003251119
17. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(5):685-695. doi:10.1017/S1461145713001557
18. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(1):11-24. doi:10.1097/YIC.0b013e32833e34d9

# Concepto de Lebenswelt en el melancólico según Tellenbach.

Lebenswelt's concept in the melancholic according to Tellenbach.

María Fca. Derderián B.<sup>1</sup>

## RESUMEN

*En el siguiente texto se aborda desde una perspectiva fenomenológica el concepto de lebenswelt introducido por Husserl, para describir el modo de estar en el mundo del Typus Melancholicus, descrito por Hubertus Tellenbach. Haciendo un análisis en las distintas dimensiones del vivenciar; la temporalidad, la espacialidad, la relación con los otros y la conciencia del sí mismo. En cada una de ellas se expresa este modo de ser y estar del melancólico. Sin embargo, no solo se describe, sino que se quiere hacer referencia a la teoría propuesta por Tellenbach para la patogénesis de la melancolía, en la cual destaca el rol activo del ambiente en la génesis del trastorno del ánimo con el concepto de Situación y la incorporación del Endón. Con este último concepto quiere hacer referencia a cierta disposición biológica que está en consonancia con lo rítmico de la naturaleza, con el mundo natural y los ciclos biológicos. Así es como al reconocer las situaciones pre-depresivas típicas se entiende el rol activo que tiene el sujeto en la génesis de ellas.*

**Palabras Claves:** Fenomenología, depresión, Typus Melancholicus, endón, mundo de la vida, situación.

## ABSTRACT

*In the following text, the concept of lebenswelt introduced by Husserl is approach from a phenomenological perspective, to describe the way of being in the world of Typus Melancholicus, described by Hubertus Tellenbach. Doing an analysis in the different dimensions of experiencing; temporality, spatiality, relationship with others and self-awareness. In each of them this way of being-in- the world of the melancholic is expressed. However, it will not only described, but it is intended to refer to the theory proposed by Tellenbach for the pathogenesis of melancholy, in which the active role of the environment in the genesis of mood disorder with the concept of Situation and the incorporation of the Endon. With this last concept he wants to refer to a certain biological arrangement that is in line with the rhythm of nature, with the natural world and biological cycles. Identifying the typical predepressive situations, the active role that the subject has in the genesis of them is understood.*

**Key words:** Phenomenology, depression, Typus Melancholicus, endon, world of life, situation.

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Noviembre 2021

<sup>1</sup> Médico Cirujano – Psiquiatra Adultos. Unidad de Trastornos del Ánimo Hospital Base de Valdivia, Chile.

## INTRODUCCIÓN

La concepción de la enfermedad mental desde el paradigma fenomenológico se aleja de la noción del diagnóstico nosológico centrado en los síntomas. El desorden depresivo mayor, incorporado como tal en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, DSM III, se caracteriza por una sintomatología heterogénea que altera la afectividad, el área cognitiva, sensoriomotora y la interacción social. Aquellas personas que se encuentran deprimidas pueden sentirse tristes, ansiosas, cansadas, preocupadas, irritables, culpables, desesperanzadas o vacías. Perdiendo el interés en las actividades que antes le eran placenteras, pueden presentar alteración del apetito, problemas de concentración o de memoria, dificultad para tomar decisiones, además de tener pensamientos de muerte o francamente deseos y actos suicidas. Sin embargo, las presentaciones sintomáticas son diversas. Siendo el ánimo bajo el síntoma central sin que conceptualmente esté claro y definido pues encontramos descripciones que generalmente corresponden a tristeza pero que puede variar desde la disforia a la apatía<sup>(1)</sup>. El concepto de depresión melancólica ha sido considerado tradicionalmente como un cuadro clínico caracterizado por cambios fisiopatológicos tales como pérdida del apetito, de la energía, y del sueño, además de ánimo depresivo con variaciones circadianas<sup>(2)</sup>. Algunos autores refieren que el retardo psicomotor y la culpa patológica son los síntomas más distintivos de la melancolía<sup>(3)</sup>, agregando que estas alteraciones se consideran endógenas, para referirse a un fenómeno que aparece de forma espontánea y no como reacción a un evento vital adverso. Cuando hablamos de la depresión melancólica, en términos psicopatológicos fenomenológicos, nos referimos a una depresión que se caracteriza por una experiencia dolorosa de

pérdida de resonancia emocional (1). Se describe como una especie de despersonalización caracterizada por la sensación de pérdida de sentimientos. Una característica de esta indiferencia es que se experimenta con un profundo sufrimiento caracterizado por autorreproches y sentimientos de culpa. Tellenbach describió y analizó a 119 pacientes admitidos en la Clínica Universitaria de Heidelberg, que cursaron con una depresión psicótica. Su estudio utilizó una aproximación empírica al detallar y registrar la experiencia y comportamiento de sus pacientes, además de un análisis fenomenológico al considerar estos fenómenos como manifestaciones del modo de relacionarse consigo mismo y con el mundo<sup>(4)</sup>. En este sentido, Tellenbach discute que los síntomas siempre remiten a campos delimitados de alteración, y, por consiguiente, son expresión de cambios particulares. Él apunta a que, en la descripción de los fenómenos de la melancolía, se revela la totalidad, “en cada fenómeno de la melancolía está contenido el todo”, con esto hace un cambio de paradigma desde lo sintomático a la totalidad de la existencia de la persona<sup>(5)</sup>. Tellenbach acuñó el concepto de *Typus Melancholicus*, para caracterizar la estructura de personalidad pre-mórbida e inter-mórbida de los sujetos que presentan depresión endógena<sup>(6)</sup>. Con estructura de la personalidad quiere hacer referencia a ciertos rasgos fundamentales y distintivos que determinan un cierto modo de ser, y que, ante ciertas situaciones vitales, predisponen al desarrollo de una depresión endógena. Poniendo en perspectiva la patología mental mostrando de un modo global y más amplio una conexión entre, no solo lo biológico y lo psíquico, sino que también una relación con el mundo circundante, aquello que lo rodea incorporando, por ejemplo, la concepción del ritmo ligado a los ciclos de la naturaleza<sup>(7)</sup>. El intento de Tellenbach de proponer una teoría que explique la patogénesis de la melancolía,



introduce un nuevo eslabón, saliendo de la clásica noción endógeno/exógeno, o aquella separación entre lo psicogenético y biológico. Incorpora entonces el concepto del endón, que se manifiesta en la melancolía en el cambio de lo rítmico, referido como los ciclos biológicos, lo fásico y la periodicidad, también, en la expresión de lo global, pues en cada faceta de la melancolía está contenido el todo<sup>(7)</sup>. Se aprecia también en la presencia de la melancolía en los ciclos madurativos, (embarazo, puerperio, climaterio, etc. así como en la reversibilidad de la misma<sup>(8)</sup>. En su obra *Melancolía* (1974), describe los rasgos característicos del modo de ser de los pacientes que presentaban depresión (melancolía monopolar) aportando, no solo el concepto de personalidad premórbida que predispone a la aparición y desarrollo del desorden, sino que destacando cómo, la estrecha interacción con el ambiente que lo rodea constituye la piedra angular en la patogénesis de la melancolía. Así es como describe lo siguiente: “Pero ahora es necesario poner énfasis en el hecho de que los elementos que constituyen la endogenidad no pueden pensarse sino en el marco de un contexto que incluya la referencia al mundo<sup>(7)</sup>, aquí es donde nos encontramos con el concepto de lebenswelt, que intenta dar cuenta de este ambiente o mundo circundante que rodea a cada persona, en este caso al *typus melancholicus* y el rol activo que éste último tiene en su constitución. De este modo se intentará comprender de un modo sistemático la experiencia del paciente en su forma de sentir, de significar, de valorar a través del análisis del lebenswelt o mundo de la vida del melancólico y el rol activo que este lebenswelt tiene en la génesis de la melancolía.

### **Concepto de Lebenswelt**

El concepto del lebenswelt fue introducido por Edmund Husserl en “La Crisis de las ciencias europeas y la fenomenología tras-

cendental” (1936). Si bien se reconocen tres etapas fundamentales en la fenomenología husserliana (la descriptiva, la trascendental y la constitutiva), es justamente en esta tercera etapa cuando se desarrolla formalmente el concepto de lebenswelt que de su traducción en alemán se entiende como mundo de la vida.<sup>(9)</sup> Aquí la palabra vida no tiene un sentido fisiológico, o de las ciencias naturales, sino que quiere hacer mención a esa vida que vivimos cotidianamente, la realidad que está dada, que existe, pero sin entrar en categorías o explicaciones provenientes de la ciencia, es el mundo de las vivencias, de la experiencia, del entorno subjetivo que da cuenta de las relaciones vitales que establece el sujeto con el mundo, con su entorno inmediato. Husserl advierte que para cada uno su lebenswelt es el mundo objetivo, mundo que es construido en un proceso que cada uno como ego puro lo realiza a través de momentos trascendentes. Con este término Husserl distingue de lo inmanente (lo que está dentro de la conciencia del ego puro, es decir el yo), de lo trascendente (lo que está afuera del ego puro, de la conciencia<sup>(10)</sup>). Con esta distinción se quiere resaltar que, si bien el lebenswelt o el mundo de la vida, da cuenta del entorno subjetivo, no se refiere al mundo subjetivo “dentro de la conciencia”, sino al mundo circundante que no es cualquier mundo, es aquel que tiene una organización espacial, temporal y también corpórea. Y que el propio yo, construye, incorporando en ello hechos, otros egos o alter egos, cosas, etcétera<sup>(11)</sup>. El concepto de mundo de la vida es una herramienta que nos permite acceder a la descripción de la experiencia subjetiva del paciente, siendo el escenario de todas las experiencias humanas compartidas, pero no entendido como un fondo inmutable sino más bien como un “horizonte dinámico” en el cual vivimos y el cual “vive” con nosotros en el sentido de que nada puede aparecer en nuestro mundo de la vida sino

es como algo vivido.<sup>(1)</sup>

De esta forma entendemos que el mundo de la vida corresponde a esta estructura básica, subjetiva del paciente con su propio significado y un modo propio de experimentar el tiempo, el espacio, el cuerpo, a sí mismo y a los otros<sup>(12)</sup>.

Tellenbach incorpora el concepto de situación como una visión del sujeto y su mundo en un corte transversal, en un momento dado. Con esto no intenta realzar lo estático sino todo lo contrario, haciendo mención a lo cinético del concepto. Destacando que esta concepción corresponde a una definición global, “en la cual el individuo y lo que lo circunda dentro del mundo están todavía unidos”<sup>(5)</sup>, agrega que siempre se está en una situación y que no se puede salir de ella, sin entrar en otra nueva. Es importante, diferenciarlo del concepto de situación de acción-reacción, la persona no responde ante un estímulo ambiental, ni la situación puede ser puramente creada a partir del hombre, no hay una lógica causalista. Mas bien se intenta reconocer como en una situación no solo se trata de la acción de las circunstancias del entorno sobre el sujeto sino también en la acción del sujeto sobre el entorno. Diferenciándose de la noción de situación de Jaspers al reconocer que la constitución de ese entorno, también ha sido creado por el sujeto<sup>(13)</sup>. Tellenbach pone el énfasis en la experiencia vivida por la persona, evidenciando por un lado que existe un rol activo de ella en la constitución de la situación y por otro lado un rol pasivo en el sentido que no hay ninguna intención o voluntad de crear la situación en si misma por parte de la persona, o por no poder hacerlo de otro modo. Independiente de cómo se enfrente, se habrá modificado la relación del sujeto y el mundo.

Tellenbach con su análisis, da cuenta de cómo a partir de características específicas y determinadas a lo que él llama la personalidad premórbida melancólica, el

sujeto en cuestión construye un modo de estar en el mundo, un modo de ser con los otros, de ser consigo mismo. Así esta manera de vivir la relación con el mundo en un intercambio recíproco, en una relación de interdependencia con el medio, especialmente con el contexto social, la forma de entender la vida y el modo de relacionarse con los otros, la jerarquización de sus prioridades y valores, hacen que estas personas tengan un tipo de relación típica<sup>(14)</sup>. Uno podría decir que cada tipo de persona tiende a constituir un tipo dado de situación, en este sentido, involucra un rol activo de la persona en constituirlo, pero también un rol inactivo dado que no se realiza de modo voluntario.

La exploración fenomenológica del lebenswelt de los pacientes, nos permite una descripción cualitativa de las experiencias vividas por ellos. Estas experiencias vividas siempre están situadas en el cuerpo, en el tiempo, en el sí mismo, el espacio y en los otros. Cada persona puede dar cuenta de estas dimensiones en auto descripciones. Pero también en las conductas y sus experiencias<sup>(1)</sup>. Así es como Tellenbach accedió a las autodescripciones de sus pacientes para explorar su lebenswelt.<sup>(5)</sup>

El desarrollo de la fenomenología ha tomado el concepto de mundo de vida o lebenswelt y ha intentado una descripción sistemática de distintos modos de existencia en la psicopatología, enfocando entonces la comprensión y descripción de estos modos de ser y de constituir el mundo circundante.<sup>(12)</sup> En términos amplios y como un modo de definir estas dimensiones se describirán a continuación, considerando que cada una de ellas tiene derivaciones profundas a la psicopatología. Entendemos entonces que, aquellos elementos constituyentes del lebenswelt o mundo de la vida, adquieren cada uno el adjetivo de vivido, es decir, están “siendo” percibidos por el sujeto. Así es como, el tiempo cronológico no concuerda con el tiempo vivido,

la distancia entre el presente y el futuro se vivencia distinto, puede estar acortada y expandida según la etapa de la vida, o del estado afectivo. Habitualmente el paso del tiempo se vivencia como un flujo continuo, que puede ser más rápido o más lento<sup>(15)</sup>. A su vez, el espacio vivido es el modo en que vivenciamos la distancia que me une a las cosas con las cuales cuento y que me unen a mi entorno. No se trata de una distancia como unidad geométrica o física, sino como aquel espacio vivido que conecta a la persona con su entorno. En relación a la corporalidad, o al cuerpo estamos haciendo alusión al cuerpo vivido. Husserl distingue entre Körper y Leib; uno, el cuerpo objeto, el cuerpo físico, anatómico, medible; y el otro, el cuerpo de la experiencia primaria, del percibir, el cuerpo-sujeto. El Leib o cuerpo vivido es el cuerpo que yo soy, pero, también el lugar desde donde parte mi percepción del mundo, es mi punto de referencia<sup>(16)</sup>. El cuerpo vivido es entendido como el cuerpo desde el cual me sitúo en el mundo, como centro de mi experiencia, en primera persona. Otro componente del lebenswelt o mundo de la vida es la conciencia de sí mismo, esta dimensión hace referencia al sentido básico del yo como centro y núcleo de la propia experiencia, percepciones, emociones, acciones y pensamientos. Este vivenciar se trata de un fenómeno pre-reflexivo, tácito e implícito, es inmediato. El fenomenólogo francés Michel Henry, acuñó el término de "ipseidad" para referirse a esta forma básica de conciencia de sí mismo<sup>(17)</sup>. La intersubjetividad, es otra dimensión del lebenswelt, que se desprende del cuerpo vivido. Y, hace referencia a este modo también pre-reflexivo de conectarnos con el otro y reconocer al otro cuerpo como otro ser humano como un alter ego. Este encuentro con el otro tiene la característica de ser corporeizado o, encarnado, y no solo una relación entre personas separadas. La intersubjetividad y la intercorporalidad me permiten reconocer

en el esquema corporal de otro a un ser humano similar a mí mismo. En la misma línea la "otredad" o la experiencia de los otros es un componente del mundo de la vida que hace referencia a como experimento al Otro, considerando que cada vez que me experimento como un Yo es ante otro.

### **El mundo de la vida del melancólico**

Intentando ahora un análisis sistemático del lebenswelt o mundo vital del melancólico nos encontramos que el tiempo es un elemento nuclear en la teoría de la patogénesis de la depresión y de los trastornos afectivos en general. Lo rítmico fue descrito como elemento fundamental por Tellenbach, considerándolo como una forma del flujo de la vida que se manifiesta en una sincronización natural armónica de la persona con el mundo<sup>(15)</sup>. Fuchs (2001), describe la melancolía como una desincronización entre el tiempo de la persona y el mundo, en el cual el tiempo pasa muy rápido para que la persona lo alcance<sup>(1)</sup>. La desincronización es el enlentecimiento o aceleración del tiempo subjetivo en relación a la esfera social. Al melancólico le atterra esta amenaza de enlentecimiento, el quedarse atrás de las exigencias de los demás, de sus compromisos y obligaciones sociales. En el lebenswelt del melancólico la desincronización es siempre incipiente. Por esto siempre se adelanta, se esfuerza, tratando de cumplir a tiempo sus exigencias. Volviéndose hiperactivo y sobre comprometido. Está siempre anticipándose a los requerimientos de los demás. Tellenbach describe este modo de ser-activo como de una excesiva minuciosidad y una elevada autoexigencia en el rendimiento propio.<sup>(5)</sup> La misma tendencia la encontramos en la vivencia de la espacialidad o el espacio del lebenswelt del melancólico, este modo de ser hiperactivo, y sobre comprometido, es un modo de preservar la armonía en el espacio social. Lo primero que destaca en

este modo de permanecer, es permanecer en un orden. Y siempre cuando este estar-en-un-orden se amenaza, se experimenta una amenaza de la existencia en su totalidad, quedando en evidencia cómo este no-poder-adaptarse es una característica de la situación habitual del tipo melancólico. Cuando hablamos de un apego al orden nos referimos, para diferenciarlo de un rango normal a un rasgo de rigidez, de estar fijado por un ordenamiento, con una falta de elasticidad y de libre disposición sin poder matizar lo importante de lo menos importante. López Ibor acuñó un neologismo de la traducción del alemán *Ordentlichkeit* la ordenalidad<sup>(5)</sup> Aquí, cada cosa tiene su lugar asignado de acuerdo a un orden preestablecido. El espacio no es un elemento geográfico, sino que es una posición en la relación social jerarquizada. Las cosas no son meros objetos. El melancólico se refugia en esta típica organización del espacio, en la cual le asigna un rol social a su alrededor a las cosas y a las personas. El melancólico se siente seguro apegado a este orden controlable y predecible, mostrando una intolerancia a la ambigüedad y una repulsión a la improvisación<sup>(1)(12)</sup>.

La identidad del yo del melancólico también es rígida e inflexible. Al internalizar su identidad de rol social, se sobre identifica con ella, y simplifica su identidad a un modo parcial y superficial. Para él no existe la posibilidad de ser distinto o de otro modo, esto es visto como una fuente de alienación. El melancólico no puede percibirse de otra manera que no sea en su rol social.

De esta misma forma el melancólico ve a los otros parcialmente, la unión con el otro es la unión con el rol social del otro, no como una persona individual. Los otros para el melancólico son como un otro generalizado, son la encarnación de las normas sociales impersonales. Esto genera una pseudo intersubjetividad, a pesar de que el melancólico asegura que está ahí

para el otro, este estar ahí es “para cuidar de”, no para simplemente estar y disfrutar de la compañía del otro<sup>(1)</sup>. Tellenbach describe como el modo restrictivo del orden también se inmiscuye en las relaciones interhumanas, así el ser-para-el-otro tiene la forma de rendir-para-el-otro. A los ojos del tipo melancólico, su importancia para el otro solamente está en el rendimiento, nunca en la existencia simplemente amorosa. Inversamente el tipo melancólico tiene un modo de ser tan estrecho de ser-uno-con-el-otro que llega a ser una simbiosis, por lo que cuando se alejan los miembros de la familia ya sea por matrimonio, muerte, separación, se produce un vacío intolerable. A pesar de este modo de estar para el otro, este otro también debe cumplir ciertos requisitos para relacionarse y establecer encuentros sociales principalmente debe ser respetado y con un moral alta. Así mismo los intercambios libres sin obligación de devolver algo, no están contemplados. El melancólico no puede quedar debiendo nada, por lo que necesita una autosuficiencia desde lo físico y de lo financiero, para evitar cualquier dependencia de los otros. También en la relación consigo mismo Tellenbach describe este modo específico de escrupulosidad, en una elevada y sensible conciencia moral expresada en una intolerancia a caer en la culpa.

### La situación patógena

Hasta aquí el melancólico no cumple criterios de melancolía o depresión, sin embargo, este estrecho modo de funcionamiento en el mundo se puede ver amenazado por distintas circunstancias vitales que pueden intensificar las fijaciones y convertir la situación en una situación patógena<sup>(6)</sup>. En estas situaciones se le impone al tipo melancólico forzosamente movimientos internos que por su idiosincrasia simplemente no le están permitidos. Esto que llamamos circunstancias vitales o sucesos fatales son hechos que junto con la situación habi-

tual del tipo melancólico pueden constelar una situación patógena, que como toda situación implica modificación, de tal modo que el tipo melancólico por su estrechez de rango de movimiento no le queda más que dar paso a la situación pre-depresiva.

Tellenbach define algunas situaciones fundamentales, que dan cuenta de un aumento de las exigencias y tareas que sobrecarga la capacidad del melancólico para mantener un cierto orden predeterminado<sup>(5)</sup>. El melancólico no es capaz de establecer un cierto orden y jerarquizar las prioridades, ni puede discriminar para posponer momentáneamente algunas exigencias.

Cabe destacar que el melancólico ha creado su mundo de la vida orientado en dirección a la patogenicidad<sup>(6)</sup>.

En los siguientes párrafos veremos cómo la constitución de un mundo vital con las características distintivas descritas puede caer fácilmente en crisis, amenazando no solo la constitución del mundo vital sino, como ya se ha comprendido, la existencia propia.

La includencia es una autocontradicción que pone al melancólico, por una parte, comprometido en un intento extremo para mantener y reestablecer el orden, excediendo sus propios límites. Así es como la forma de ser ordenado y meticuloso se desestabiliza<sup>(5)</sup>.

En tanto en la remanencia cae en quedarse atrás de sus compromisos, y no pagar sus deudas u obligaciones sociales. El melancólico vive en la contradicción de pagar sus deudas adelantadamente. Tellenbach lo describe en su época extra-depresiva, con una inclinación a quedar rezagado, detrás de sí mismo, donde lo esencial es quedar detrás de la autoexigencia, es decir “estar en deuda” frente a las exigencias del rendimiento propio, o un “estar en deuda” frente a las demandas del amor al prójimo o frente a las exigencias de la ética y la religión. Este “estar-en-deuda” se manifiesta en la vida laboral en el estar per-

manentemente ocupado, en una actividad continua y nunca poder concluir. El día es visto como una figura temporal cerrada que estructura la vida y lo que trae el día debe ser concluido, pues si se dejan cosas inconclusas se queda rezagado en relación a las propias exigencias del objetivo del día. La escrupulosidad juega en contra con el alcanzar estos objetivos. El estar en deuda en el tipo melancólico adquiere la forma de culpa, que puede surgir tanto de la actividad renditiva, la ocupación, o el estar en deuda con alguien, o el sentirse culpables en el sentido ético-religioso. El tipo melancólico en la situación de remanencia pre-depresiva la autorrealización se hace imposible, porque un ser estructurado de un cierto modo debe vivir una situación en que no es capaz de existir: se está entonces frente a una contradicción consigo mismo provocándose entonces la transformación depresiva.

Para comprender lo que se entiende por includencia, se puede recurrir a una situación típica a la que se ve involucrado este aspecto de la espacialidad: en las mudanzas o cambios de domicilio<sup>(8)</sup>. Si reconocemos el modo de la ordenalidad, en la cual el melancólico vive en su casa, este modo está entretejido por una red de relaciones de referencias basada en la proximidad tanto de los objetos como de lo humano. Todo tiene entonces su sitio constante. Aquí se conserva el pasado en objetos y recuerdos, la existencia se instala con firmeza y se mantiene acomodada en esta forma hogareña donde los cuidados habituales minuciosos se tornan fáciles, transformándose el hogar en una especie de capullo en el cual el melancólico puede esconderse y refugiarse. El cambio de domicilio, aunque haya sido vivido inicialmente con alegría, de forma poco comprensible va dando paso a una creciente depresión. Este cambio en la espacialidad equivale a un secuestro de todas las envolturas protectoras; en este desamparo deben esta-

blecerse nuevos órdenes, nuevas relaciones para lo que se necesita una elasticidad y libertad; exigencias demasiado elevadas para el melancólico.

Otros sucesos vitales que pueden llevar a la includencia son las enfermedades que afectan su corporalidad<sup>(6)</sup>, impidiendo al melancólico procurar el orden y minuciosidad que es su forma de autorrealización. Este mismo fenómeno se observa en las depresiones después de un ascenso en lo profesional, el pasar de un estatus subordinado, dependiente a otro más libre, con mayores responsabilidades y riesgos.

En todos estos sucesos el tipo melancólico no es capaz de trascender su forma habitual de rendir, aun cuando tenga voluntad de rendir, enfrentándose entonces a una contradicción que su existencia no puede resolver. Dando paso entonces al tránsito de una situación predepresiva a la melancolía. Acá aparece la desesperación de la traducción del alemán Verzweiflung y del inglés despair, que hace mención al estado emocional y cognitivo caracterizado por la incapacidad de establecer prioridades en la cual no se pueden tomar decisiones<sup>(1)</sup>. En este estado la persona experimenta sentimientos de ambivalencia sintiéndose movida hacia dos direcciones opuestas, dándose cuenta de esta contradicción pero, sin poder resolverla. El núcleo de la Despair es la indecisión, y el estado mental contrario no es la esperanza sino la decisión. Dando paso a la melancolía, en la cual nuevamente se altera la vivencia de la temporalidad, la corporalidad, la espacialidad, pero que queda fuera de la temática de este ensayo.

## CONCLUSIÓN

Hemos revisado a partir de la propuesta de Tellenbach y la descripción empírica fenomenológica que realizó detallando no solo aquellas características conocidas del Typus melancolicus, sino que ampliando la

concepción de la génesis de la melancolía al concepto de lebenswelt y de los elementos del endón como lo rítmico, lo periódico, lo global, elementos que nos acercan a la concepción actual de la evolución de los trastornos del ánimo y la cronobiología<sup>(18)</sup>. El análisis del lebenswelt nos abre una mirada nueva, no solo en el poder conocer de un modo sistemático los elementos del vivenciar del sujeto, sino que el reconocer en este concepto que lo patógeno o, aquellas circunstancias vivenciadas como dramáticas y desestabilizadoras o, directamente que provocan la depresión, son en parte consteladas por el mismo melancólico en este modo estrecho y rígido que tiene de vivir. El conocer esta forma de ser-en-el-mundo nos permite reconocer en los pacientes melancólicos qué situaciones patógenas, que inicialmente son catalogadas como eventos positivos, pueden desencadenar el desarrollo de depresión. También nos permitirá lograr una comprensión profunda de la vivencia subjetiva de aquellas personas con características melancólicas que poseen la predisposición al desarrollo de la depresión y nos permitirá orientarnos psicoterapéuticamente. Por último, el reconocer cómo elementos culturales orientados al éxito, y a la producción o, en términos de Tellenbach, al rendimiento, son fundamentales en la estructuración de la personalidad premórbida. Así mismo, cobra sentido el preguntarnos qué "typus" es el sujeto que se deprime hoy con mayor frecuencia, cuales son sus valores, sus prioridades, la constitución de su mundo vital, cuál es la influencia de la sociedad, la cultura, etc. Incorporando de esta forma una mirada integradora y amplia en la psiquiatría actual.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanghellini, Broome, Fernandez, Fusal-Poli, Raballo, Rosfort. (2019). The Oxford Handbook of Phenomenologi-

- cal Psychopathology. Oxford University Press. United Kingdom: 42-45, 141-147, 431-441, 617-633.
2. Tondo, L., Vázquez, G. H., & Baldesarini, R. J. (2020). Melancholic versus Nonmelancholic. *J Affective Disorders* 2020;266: 760-765
  3. Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders* 2000; 59(3), 217–224.
  4. Widakowich, C. *El Typus Melancholicus de Tellenbach como endo-fenotipo de la Depresión Melancólica*. Buenos Aires Argentina, Vertex 2016.
  5. Tellenbach, H. *Estudio de las Perturbaciones Psíquicas*. México D.F., Fondo de Cultura Económica 1969.
  6. Tellenbach, H. *Melancolía*. Madrid, España, Ediciones Morata 2º ed. 1976.
  7. Ambrosini, A., Stanghellini, G., and Langer, A. Typus melancholicus from Tellenbach up to the present day: a review about the premorbid personality vulnerable to melancholia. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2010; 239: 302-311.
  8. Tellenbach, H., Dörr, O. Aspectos patogénicos y terapéuticos de la melancolía como psicosis endocsmogénica. *Rev GPU* 2008; 4; 4: 403-410
  9. Husserl, E. *Invitación a la fenomenología*. Barcelona, Ediciones Paidós Ibérica S.A. 1992
  10. Szilasi, W. *Introducción a la fenomenología de Husserl*. Bs Aires, Amorrortu ediciones 1959.
  11. Lyotard, J.F. *La fenomenología*. Buenos Aires, Editorial Universitaria 1960.
  12. Stanghellini, G. *The Therapeutic Interview in Mental Health*. Cambridge United Kingdom, Cambridge University Press 2017.
  13. Jaspers, K. *Psicopatología general*. Mexico D.F., Fondo de Cultura Económica, 1913.
  14. Stanghellini G, Raballo A. Exploring the margins of the ,100bipolar spectrum: temperamental features of the typus melancholicus. *J Affect Disord* 2007;100:13-21.
  15. Fuchs, T. Melancholia as a desynchronization: towards a psychopathology of interpersonal time. *Psychopathology* 2001;34: 179-186.
  16. Dörr-Zegers, O. *Psiquiatría Antropológica: contribuciones a una psiquiatría de orientación fenomenológica-antropológica*. Santiago de Chile, Editorial Universitaria 1995.
  17. Escudero, Jesús Adrián. *La actualidad de la fenomenología husserliana:: superación de viejos tópicos y apertura de nuevos campos de exploración*. Buenos Aires, Eidos 2013.
  18. Rusak B. Chronobiology and mood disorders: background and introduction. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(5):443 5

# Depresión en personas mayores: aspectos etiológicos y del abordaje clínico.

Depression in the elderly: clinical and etiological aspects.

Hector Muñoz T. <sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La depresión geriátrica es una entidad heterogénea que incluye cuadros anímicos de inicio temprano que llegan a la vejez y otros que inician sobre los 60 años, existiendo confusiones en la nomenclatura de éstos, tiene peculiaridades neurobiológicas epidemiológicas y clínicas que merecen consideración.

**Metodología:** se efectúa revisión narrativa en Pubmed, Google Scholar y en libros de la especialidad, que incluían los siguientes conceptos: depresión geriátrica, Geriatric depression, Late life depression, 3d psychogeriatrics, como los principales. Se seleccionan 16 artículos relevante en relación a los objetivos, que son revisar aspectos epidemiológicos, neurobiológicos y clínicos de esta entidad, además de un capítulo de libro. **Resultados:** se revisa primeramente la nomenclatura, afirmando de la depresión de inicio tardío ( DIT) corresponde a la definición más idónea para diferenciar a la de éste grupo etáreo. En segundo lugar se analizan factores de riesgo, prevalencias y otras características de relevancia. Posteriormente se describen características clínicas a considerar, particularmente las diferencias entre cuadros a edad joven y tardía, y algunas claves clínicas centrados en diferencias fenomenológicas y en la mnemotecnia “

3D en psicogeriatría”. Se discute al final la relevancia de sopesar estas diferencias epidemiológicas, neurobiológicas y de síntomas clínicos para el correcto abordaje de la depresión en personas mayores.

**Palabras clave:** Depresión geriátrica, Geriatría 3D, Depresión tardía.

## ABSTRACT

**Introduction:** Geriatric depression is a heterogeneous entity that includes early-onset mood disorders that reach old age and others that begin over 60 years of age, with confusion in the nomenclature of these, it has neurobiological, epidemiological and clinical peculiarities that deserve consideration. **Methodology:** a narrative review was carried out in Pubmed, Google Scholar and in books of the specialty, which included the following concepts: geriatric depression, Geriatric depression, Late life depression, 3d psychogeriatrics, as the main ones. Sixteen relevant articles were selected in relation to the objectives, which were to review epidemiological, neurobiological and clinical aspects of this entity, in addition to a book chapter. **Results:** firstly, the nomenclature is reviewed, affirming that late-onset depression (DIT) corresponds to the most suitable definition to differentiate this age group. Secondly,

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Noviembre 2021

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra UCH, Hospital Las Higueras, Talcahuano.



*risk factors, prevalence and other relevant characteristics are analyzed. Subsequently, clinical characteristics to be considered are described, particularly the differences between young and late age pictures, and some clinical keys focused on phenomenological differences and on the mnemonic "3D in psychogeriatrics". Finally, the relevance of weighing these epidemiological, neurobiological and clinical symptom differences for the correct approach to depression in the elderly is discussed.*

**Keywords:** Geriatric depression, 3D geriatrics, Late life depression.

## DEFINICIONES

Al hablar de trastornos del ánimo asociados a la vejez, distintos autores concuerdan en que dichos cuadros clínicos han adquirido gran relevancia durante las últimas décadas. El aumento progresivo de esperanza de vida, con una población mayor que muchas veces posee otras comorbilidades y a su vez, con diversos determinantes socio económicos de salud, hacen imperativo el actualizar la comprensión de estas entidades e intentar mostrar un abordaje más acorde con lo que se conoce como Valoración Geriátrica Integral (VGI), un modelo de trabajo interdisciplinario que intenta englobar las distintas variables en el enfermar de los pacientes añosos. Con respecto a los trastornos depresivos, poseen peculiaridades tanto etiológicas como de tratamiento que las diferencian de los cuadros depresivos de la vida adulta, distinción que muchas veces los criterios diagnósticos de uso común y los estudios epidemiológicos no han otorgado la justa diferenciación.

Con respecto a los trastornos depresivos, en la literatura se les ha llamado de muchas formas: depresión en el anciano, depresión geriátrica (DG), depresión en la vejez, depresión de etapa final o terminal (Late Life Depression, LLD) y depresión de

inicio tardío (DIT), entre otros. Éstas dos últimas han sido definidas como depresión que ocurre después de los 60 años. Se hace especial énfasis a que el foco de esta definición está puesta en los trastornos depresivos unipolares<sup>1</sup>. Para los fines de este trabajo, hablaremos de éste cuadro, usando su abreviatura (DIT) y aceptando que el concepto "depresión de inicio tardío" parece ser el más idóneo para hacer justicia a las diferencias neurobiológicas, epidemiológicas y de factores de riesgo de esta entidad, a diferencia de otros trastornos anímicos.

La DIT es la más importante responsable de sufrimiento emocional en la adultez mayor y agrava el pronóstico de muchos otros cuadros en esa etapa de la vida. Puede contribuir a la morbilidad de distintas entidades médicas. Con mucha frecuencia determina a su vez, deterioro en la calidad de vida, aumento de mortalidad tanto por suicidio como por enfermedades médicas descompensadas, además de que tiende a ser más cronificada que las depresiones a edades más jóvenes<sup>2</sup>.

Es importante distinguir entre la depresión de inicio temprano (EOD, Early Onset Depression) con episodios recurrentes que se extienden hacia la vejez, de la depresión de inicio tardío (Late Onset Depression, LOD, o Depresión de inicio tardío, DIT, en español) en la cual el inicio ocurre en edad tardía o vejez. Poseen diferencias en neurobiología, formas de presentación y cursos de enfermedad. En muchos adultos con DIT, los síntomas aparecen en contexto de enfermedades médicas y/o neurológicas de base, como las cardiovasculares, la demencia u otras<sup>1,2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

En la literatura norteamericana se describe que el trastorno depresivo mayor geriátrico afecta al 2 a 4 % de los pacientes, siendo esta prevalencia menor que la encontrada

en sujetos jóvenes<sup>2,5</sup>. Éstos datos pueden ser interpretados de varias formas, entre las que se incluyen: las personas mayores suelen reportar menos síntomas depresivos, presentan tanto comorbilidades médicas como psiquiátricas por lo que suelen ser excluidos de estudios clínicos y otras. Por otra parte, muchos de los criterios diagnósticos habituales (DSM o escalas célebres como la HAMD o MADRS) no toman en cuenta las diferencias sintomáticas en los pacientes mayores. En otros estudios se plantea que no habrían diferencias significativas en las prevalencias de depresión a esta edad<sup>3</sup>.

Hay otros factores responsables de la disminución de la detección de estos cuadros. Muchas veces pueden proceder del propio paciente, por su temor al estigma de ser diagnosticado con una enfermedad mental, o por contraparte, de los equipos médicos que pueden considerar como normal algunos síntomas depresivos propios de esta edad<sup>4</sup>.

En una revisión narrativa publicada en Psicogeriatría, Agüera-Ortiz y colaboradores, describieron una prevalencia de trastornos afectivos oscilante entre el 0,4% y el 35%. Sí en esta revisión se hizo hincapié en que la presencia de trastornos afectivos va aumentando a mayor complejidad médico-psiquiátrica. Por ejemplo, en el entorno hospitalario puede alcanzar hasta un 15%, y en residencias geriátricas, un 25%<sup>4,5</sup>. Por otra parte, existen estudios que muestran prevalencias mayores al evaluar grupos específicos alcanzando hasta 50% de prevalencia. Corresponden a pacientes oncológicos, hospitalizados, secuestrados de accidentes cerebrovasculares o infartos, entre otros. Las prevalencias al egreso de hospitalización tras enfermedades que requieren cuidado crítico son altísimas en diversas series, abarcando hasta el 50% de los pacientes<sup>5,6</sup>.

En una revisión efectuada en nuestro país, se describe que la depresión geriátrica (

global, no diferenciando si es DIT) es más frecuente en mujeres, viudas, enfermos crónicos, pacientes con insomnio, discapacidad motora y aislamiento social. También menciona lo del subdiagnóstico, relevando que el acceso a tratamientos en hombres es más bajo. Indistintamente habla de “depresión enmascarada”, “depresión menor” y otras definiciones que, como se menciona en este trabajo, no tiene tanta difusión en la actualidad<sup>7</sup>.

Datos epidemiológicos recientes de nuestro país, por ejemplo la reciente Encuesta Nacional de Salud (ENS) publicada en 2018, describen una prevalencia en 12 meses de 8.5 % entre los 45 y 55 años y un 6.2% entre los 55 y 75 años, cifras bastante altas en relación a otras etapas del ciclo vital. Se debe hacer mención que el instrumento ( CIDI) utilizado en dicha investigación no descarta algunos posibles falsos positivos muy probables a dicha edad (dolor físico, duelos, entre otros)<sup>1</sup>.

### **Neurobiología y factores de riesgo**

Similarmente a lo que ocurre a edades más tempranas, en las depresiones de inicio tardío, confluyen factores neurobiológicos con otros ambientales. Dentro de esta misma dualidad “nature/nurture” podríamos también agregar que, los seres humanos estamos inmersos en un proceso evolutivo en el cual el paso del tiempo va generando modificaciones en todo nuestro organismo, incluyendo el sistema nervioso, poniéndose en juego todas las capacidades para moldearse y sortear los desafíos que implican estos cambios constantes. Uno de los aspectos clave a considerar en la capacidad adaptativa es la neuroplasticidad (capacidad que poseen las neuronas para adaptarse a los cambios). Hay que destacar que durante el envejecimiento se produce una reducción de peso y volumen del cerebro que se ha calculado en un 5-7% respecto al cerebro en la edad media de la vida, lo que equivaldría a 80-100

g. La pérdida de peso cerebral puede ser consecuencia de una disminución del número de neuronas, de la atrofia neuronal o de la pérdida de elementos no neuronales, como los vasos sanguíneos<sup>4</sup>. En este contexto de alteraciones morfológicas, funcionales y neuroquímicas, se acepta que el cerebro del anciano posee mucho menos capacidades adaptativas y de plasticidad a la hora de enfrentar distintos estresores o noxas.

Ahora bien, en relación a los factores genéticos los estudios realizados en depresión geriátrica (unipolar de inicio tardío) sugieren que un papel muy modesto de los factores genéticos en estos cuadros, en comparación a los trastornos anímicos de inicio temprano en la vida. En un estudio de gemelos añosos en Suecia, los factores genéticos dan cuenta de un 16% de la varianza en los scores en algunas escalas (Ej la CES D: Center of Epidemiologic Studies Depression Scale)<sup>8</sup>

Algunos estudios farmacológicos en adultos mayores deprimidos han mostrado asociación entre polimorfismos del promotor de transportador de serotonina y tanto la rapidez como la incidencia de efectos adversos por antidepresivos. Se han asociado algunas alteraciones genéticas con la depresión geriátrica, como lo son: polimorfismos de BDNF, de la metilen-tetrahidrofolato reductasa y del triptófano hidroxilasa-2, entre otros. En cuanto a los cambios receptoriales asociados al envejecimiento, el funcionamiento particularmente del receptor de serotonina 5HT<sub>2A</sub> decrece marcadamente en distintas regiones cerebrales. En sujetos no deprimidos, la cantidad de receptores de serotonina decrece dramáticamente con los años, incluso porcentajes que llegan a un 70%<sup>8</sup>.

¿Qué pasa en el cerebro del anciano deprimido? Es la pregunta que se hacen Agüera -Ortiz, Losa y cols) al explicar etiológicamente la depresión geriátrica<sup>4</sup>. Se destaca primeramente, que en el grupo

añoso de pacientes depresivos se aprecia, al igual que en los pacientes más jóvenes, una disminución de volumen hipocampal en relación a los controles. Lo que sí resultan mucho más notorias son las alteraciones del ciclo de vida neuronal, con disminución en número y funcionamiento celular, y disminución de factores neurotróficos, entre otras anomalías. La enfermedad depresiva, además de producir una alteración estructural, provoca (y es a la vez signo de, bidireccionalmente) una alteración funcional que contribuye al deterioro cognitivo y a la alteración neuroendocrina en el geronte depresivo<sup>4,5</sup>.

Los niveles de testosterona descienden con el paso de los años y han mostrado ser más, llamativamente, más bajos en hombres mayores con síntomas distímicos versus otros pacientes con depresión mayor y que en individuos no depresivos<sup>9</sup>. No obstante, la eficacia de tratamientos con testosterona en hombres con depresión geriátrica no han sido claramente demostrados.

En otro plano, si considerásemos un segundo grupo de alteraciones en depresión geriátrica distintas a las morfológicas, nos encontramos con cambios patológicos en el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA). La hipercortisolemia y el aumento de catecolaminas tiene efecto deletéreo tanto a nivel corporal como cerebral, elevando el riesgo de enfermedades somáticas y neuropsiquiátricas. Lo anterior contribuye a explicar en parte la alta tasa de comorbilidad entre enfermedades afectivas y cardiovasculares, inflamatorias y metabólicas. Pero no es sólo en relación a enfermedades cardiovasculares donde es apreciable el daño por hipercortisolemia, también el propio tejido neuronal sufre noxas por esta vía, propiciando degeneración y muerte neuronal y disminuyendo los niveles de BDNF, todos procesos de por sí ya acelerados por cambios propios del envejecimiento<sup>4,5,7</sup>. Estudios realizados en individuos sanos

entre 20 y 60 años de edad muestran una correlación negativa entre los niveles de BDNF plasmáticos y la edad de los sujetos. Todas estas modificaciones afectan sin duda el rendimiento cognitivo y, en efecto, el 15-25% de la población geriátrica presenta déficits cognitivos que influyen en diversas funciones, en especial: memoria, atención, lenguaje, capacidades visuoespaciales y funciones ejecutivas. Estos déficits interfieren con la realización de actividades cotidianas, con el mantenimiento de las relaciones sociales y con el autocuidado<sup>4,5</sup>. Pero el impacto de las modificaciones asociadas a la edad es para un cúmulo de enfermedades diversas, en el que la DIT es una más y la pluripatología es la regla.

### **Aspectos gerontológicos.**

Cuando realizamos un análisis de esta patología desde una mirada gerontológica, se debe tener una serie de consideraciones que nos sitúan en un contexto distinto de los que es el paciente depresivo a otras edades. En primer lugar, sobre todo en la cultura occidental, las variables psicosociales relacionadas con el aislamiento y la pérdida de funciones productivas o sociales, el empobrecimiento económico, por ejemplo, relacionado con los gastos a esta edad o a las jubilaciones, entre otros, aparecen como un grupo de cargas sociales importantes y un deterioro de distintos aspectos de vida que influyen directamente en los síntomas anímicos a esta edad<sup>10</sup>.

En segundo lugar, son innegables los distintos duelos que deben abordar las personas en este grupo etáreo. Partiendo con los fallecimientos de amigos, cónyuges y/o familiares, muchas personas de su generación paulatinamente van enfermando y muriendo. Al sentimiento de soledad y tristeza, se va agregando el miedo a ser “los siguientes”. Ahora bien, no sólo la muerte es motivo de duelos, sino que también lo son las pérdidas de funciones sociales, cambios de domicilio o de ciudad, o mo-

dificadores en los cuidadores a cargo, van agregando eventos adaptativos de difícil afrontamiento a un cerebro con gradual disminución en sus funciones y en su capacidad de metabolizar afectos y emociones.

El déficit cognitivo es uno de los criterios diagnósticos de la depresión mayor, sin embargo todavía se estudia y discute cuál es la relevancia de la alteración cognitiva grave en los pacientes con depresión, especialmente en cuanto al pronóstico. Cuando se habla de depresión en el anciano, sobre todo si es un cuadro no tratado y/o cronicado, se debe pensar en el pronóstico y considerar también que este cuadro cognitivo sumado a lo anímico, pudieran ser el inicio o la expresión de riesgo futuro de un trastorno degenerativo, como lo son las demencias<sup>10</sup>.

Un último punto muy relevante desde lo gerontológico tiene que ver con un concepto que se ha conocido como “viejismo”. Dentro de este estereotipo se acepta, de forma discriminatoria, que ciertas condiciones que son patológicas en una parte de la población, serían “normales” en este grupo etáreo. Pasa así con el dolor crónico, la dependencia y la depresión, que es normalizada tanto por paciente como por tratantes, provocando a priori un retraso en el acceso a diagnóstico y tratamientos de salud mental<sup>11</sup>.

### **Aspectos clínicos.**

Los pacientes con DIT presentan diferencias en la presentación clínica con respecto a edades adultas más tempranas. A su vez, entre los distintos pacientes añosos pueden haber diferencias notorias en las manifestaciones. Los pacientes con DIT suelen tener con mayor frecuencia anomalías neurológicas, incluidas fallas en pruebas neuropsicológicas y alteraciones en estudios de neuroimágenes, mayores que las esperadas para la edad. Estos cambios estructurales y el trastorno aní-

mico y neurocognitivo, los ponen en mayor riesgo de demencia<sup>12</sup>.

Von Mühlenbrock y cols, en una revisión descriptiva de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina en Chile, releva ciertos aspectos clínicos. Describe que el anciano suele presentar más agitación psicomotora, compromiso cognitivo, ideas sobrevaloradas y psicóticas de pobreza y enfermedad física en relación a los menores de 60 años y síntomas psicóticos de distinta índole<sup>7</sup>.

La persistencia de este trastorno se asocia a una pobre calidad de vida, dificultad para comportarse adecuadamente del punto de vista social, mala adherencia al tratamiento, mala evolución de las enfermedades crónicas, aumento de morbilidad y de la tasa de suicidio<sup>7,8</sup>.

Como se ve, algunos aspectos son bastante propios de la depresión de inicio tardío (DIT), en comparación con la precoz (DIP). Para ilustrar estas diferencias, se esquematizan en la siguiente (tabla 1).

*Diferencias fenomenológicas de la depresión geriátrica.* Un aspecto importante a la hora del abordaje clínico sobre todo para el psiquiatra con interés en fenomenología y/o psicopatología, es considerar si existen diferencias interetáreas en los síntomas de los pacientes con trastornos anímicos. Al respecto, Hegeman, Kok y cols, publicaron un metaanálisis el año 2012, en el que se revisaron sistemáticamente trabajos que permitieran diferenciar formas de presentación clínica entre jóvenes y adultos. Se seleccionaron trabajos que cotejaban comparativamente los distintos ítems de Escalas de Hamilton (versiones de 17, 21 y 24 puntos). Se efectuó finalmente el análisis comparativo sólo en los ítems correspondiente a la evaluación de 17 puntos<sup>13</sup>. Lo más llamativo del meta análisis, y distinto de lo que clásicamente se menciona, es que no se encontró mayores diferencias en el tipo de síntomas según la edad

del cuadro depresivo. En los ítems que sí hubo diferencias más notorias fue en la mayor presencia de culpa y alteraciones de la conducta sexual en jóvenes versus un mayor porcentaje de quejas somáticas generales, gastrointestinales, agitación e hipocondriasis en adultos mayores<sup>13</sup>.

Ahora bien, al poner sobre la mesa estos datos, que pueden reafirmar lo que muchos mencionan como “diferencias” sintomatológicas, resulta tremendamente desafiante traducirlos a una interpretación clínica unívoca. Es muy difícil diferenciar si la depresión geriátrica tiene un predominio primario de síntomas físicos por sus diferencias etiológicas o bien, en este grupo etáreo se solapa con las enfermedades médicas y el deterioro psico orgánico tan frecuente de muchos pacientes. Desde un punto de crítico y muy válido como plantean los autores del meta análisis, incluso no hay que olvidar que el test de Hamilton posee muchos ítems de evaluación de síntomas somáticos, lo que también puede sesgar el análisis. Por el contrario, si el relevante el mencionar que la mayor cantidad de síntomas somáticos en un paciente mayor con depresión inclina la balanza hacia considerar la etiología vascular de ésta<sup>13</sup>. En la siguiente figura se reproduce el Forrest Plot de este meta-análisis.

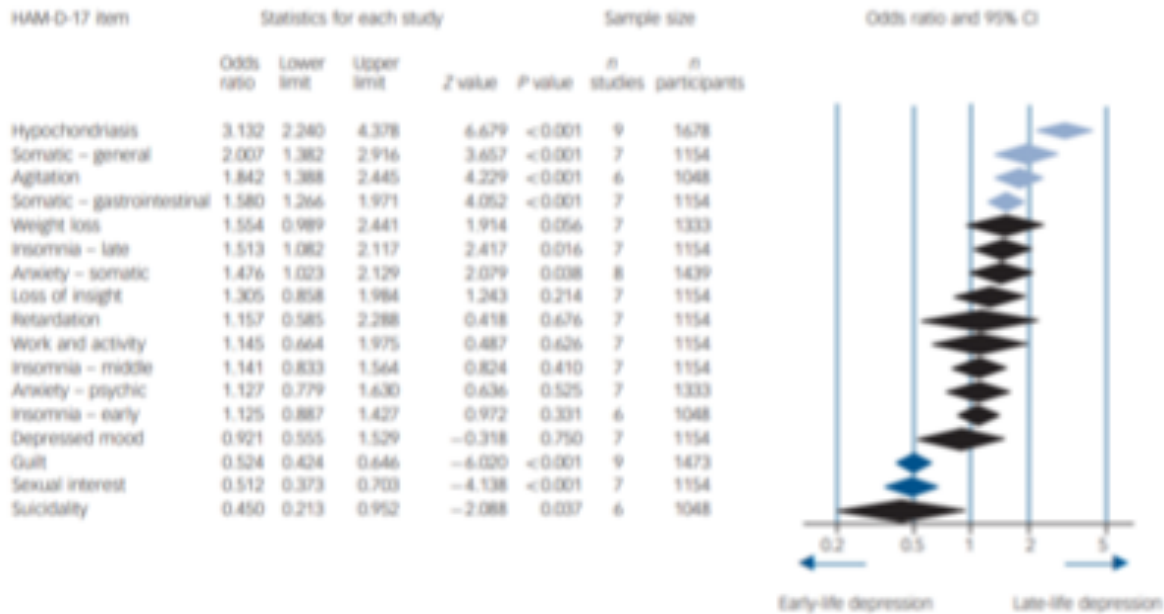
Figura 1. Diagrama del bosque de los odds ratios (y sus intervalos de confianza de 95% en los extremos de los diamantes) comparando síntomas en edades jóvenes y edad tardía de la escala de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17). Diamantes azules muestran síntomas más frecuentes en jóvenes y los celestes, los más frecuente en Depresión de inicio tardío (DIT).

*Las 3 D en psicogeriatría.* Los dos grandes diagnósticos diferenciales de la DIT son el delirium y la demencia (y deterioro cognitivo). Acompañando a la DIT, estos tres cuadros son conocidos memotécnicamente en geriatría, particularmente nortea-

Tabla 1.- Diferencias comparativas entre DIP versus DIT

Tabla comparativa entre depresión de inicio precoz vs depresión de inicio tardío		
Aspecto	Inicio precoz	Inicio tardío
Inicio	Antes de los 60 años	Después de los 60 años
Historia familiar psiquiátrica	Frecuentemente presente	Usualmente ausente
Antec. Psiquiátricos personales	Frecuentemente presente	Usualmente ausente
Comorbilidad médica	Baja o normal para la edad	Usualmente alta, diversa
Factores neurobiológicos	Desde temprano y prolongadamente, hipercortisolemia provocando daño hipocampal, reducción de BDNF, lo que conlleva reducción en la neurogénesis	Lesiones de sustancia blanca, atrofia hipocampal rápidamente progresiva, alteraciones de conectividad fronto-subcortical.
Presentación	Más suicidales, síntomas más severos, soporte social pobre	Menos suicidales, síntomas menos intensos, mejor soporte social
Alteraciones cognitivas	Menos frecuentes	Más frecuentes, más invalidantes, de aumento progresivo
Respuesta a tratamiento	Mejor	Peor
Curso de enfermedad	Episódico, con más episodios de mayor duración	Crónico, pocos episodios
Síntomas residuales	Menos	Más
Recuperación funcional	Usualmente mayor	Usualmente menor

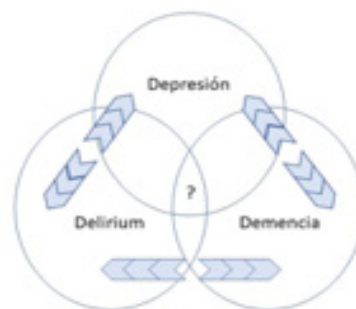
**Figura 1.** Diagrama del bosque de los odds ratios (y sus intervalos de confianza de 95% en los extremos de los diamantes) comparando síntomas en edades jóvenes y edad tardía de la escala de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17). Diamantes azules muestran síntomas más frecuentes en jóvenes y los celestes, más frecuente en Depresión de inicio tardío, DIT). Reproducido de Hegeman J, Kok R y cols. The British Journal of Psychiatry (2012) 200, 275–281. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis



**Fig. 2** Forest plot of overall odds ratios (and their 95% confidence intervals as the extremes of the diamonds) comparing early-life and late-life occurrence of every item of the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17). Darker blue diamonds indicate the items are more prevalent and/or severe in younger patients, and the lighter blue diamonds that the items are more prevalent and/or severe in older patients.

americana, como las “3 D”: depresión, demencia y delirium. Estas “3D” explican la mayoría de las entidades psicogerítricas a enfrentar en este grupo etéreo. Cada una de estas entidades aumenta el posibilidad de que un paciente presente “otra” de ellas y, a la vez, actúa como factor confundente a la hora de la presentación clínica. Para ejemplificar e intentar aclarar lo anterior, diremos que los cuadros de demencia favorecen la aparición de delirium y a su vez cuando éste se presenta, aumentan el riesgo de demencia y pueden confundirse con la DIT y la demencia. Se presenta a continuación una adaptación personal esquemática de cómo se presentan estos síndromes clínicos<sup>14</sup>. Figura 2: el problema de las 3 D en psicogeriatría (Tabla 2.- comparación clínica de las “3D” en psicogeriatría).

**Fig 2.** El problema de las 3D en psicogeriatría. Además de traslaparse y confundir un diagnóstico sobre otro, la presencia de episodios repetidos de una aumenta las probabilidades de sufrir “otra” D ( Muñoz Toro H, esquema personal).



Síntomas cognitivos y depresión. Muchas veces la DIT tiene efectos negativos en la cognición, sobre todo en el grupo etéreo del cual trata este artículo. Es frecuente que la DIT con elementos de compromiso cognitivo marcados sea erróneamente

Tabla 2. comparación de aspectos clínicos de las “3D”<sup>15</sup>

Aspecto clínico	delirium	demencia	depresión
Inicio	abrupto	Insidioso/lento	Variable/ no abrupto
Curso	Más corto	Crónico y progresivo	variable
Conciencia	alterada	Vigil, se altera según severidad	vigil
Atención	Fluctuante, alterada	Inicialmente normal	Generalmente normal
Orientación	fluctuante	Al inicio normal, deterioro progresivo	Generalmente normal, puede comprometerse
Memoria	Alterada la más reciente e inmediata	Alterada la reciente, empeoramiento progresivo	Puede comprometerse selectivamente
Pensamiento	Desorganizado/incoherente	Compromiso progresivo, empobrecimiento, concretismo	Predominio ideas depresivas
Percepción	Frecuentemente alucinaciones, ilusiones	Generalmente no	Puede haber alucinaciones catatímicas
Psicomotor	Fluctuante, desde enlentecimiento hasta agitación	En general normal, se compromete en etapas avanzadas	Variable, característicamente enlentecimiento

Adaptado de Milisen, Steeman and Foreman, Early detection and prevention of delirium in older patients with cancer. Eur J Cancer Care 2004;13:494-50015

diagnosticada como un cuadro demencial. Algunos investigadores han sugerido que la depresión con compromiso cognitivo pueda ser precursora de los síndromes demenciales, tanto como un factor de riesgo como un indicador incipiente, incluso si es que se recupera al tratar el trastorno anímico. Son varios los trabajos recientes que muestran que los cuadros depresivos, par-

ticularmente los recurrentes, en un periodo de años, se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar demencia y enfermedad de Alzheimer. El término “pseudodemencia depresiva” de amplia difusión particularmente en el pasado, no tiene tanto uso en la actualidad. Hoy por hoy se interpreta que la presencia de tanto síntomas cognitivos como afectivos, son una mezcla de distin-



tos aspectos de la enfermedad de base y no debe analizarse como el que una enfermedad sea confundida con otra<sup>6,8,16</sup>.

Frecuentemente, se pueden observar síntomas depresivos en una persona con un diagnóstico establecido de demencia. El término “depresión en la enfermedad de Alzheimer” ha sido propuesto para pacientes que cumplen criterios para EA y que además presentan 3 síntomas significativos de depresión (incluye ánimo depresivo, anhedonia, trastornos del apetito, del sueño, etc)<sup>16, 17</sup>.

## DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de esta revisión era el relevar la depresión geriátrica y particularmente la depresión de inicio tardío (DIT) como una entidad distinta a los trastornos anímicos a edad precoz. Poseen una neurobiología y factores de riesgo diferenciadores y que debiesen llevar a intervenciones preventivas que consideren estas peculiaridades. Sólo tomando en cuenta estos aspectos preliminares y cotejándolos con la realidad de nuestro país, ya podríamos plantear que no se establecen mayores diferencias a la hora del abordaje de trastornos anímicos de este grupo etáreo en nuestros Servicios de Salud. En la práctica diaria, a las personas mayores que consultan, se les aplican los mismos criterios diagnósticos (CIE 10 o DSM 5) y las mismas intervenciones preventivas y terapéuticas, sin considerar los distintos condicionantes gerontológicos y neurobiológicos de los trastornos anímicos de inicio tardío. Algunos autores, hace años han desarrollado y difundido criterios diagnósticos especiales para estos pacientes. Un ejemplo práctico es la simplificación de escala de Yesavage para depresión geriátrica a sólo 5 ítems, basado a su predecesora de 30 puntos, y que presenta una validez y sensibilidad apropiada, lo cual en sólo 5 preguntas permiten un screening

de buena fiabilidad<sup>18</sup>. También los factores gerontológicos diferenciadores debiesen ser considerados en las intervenciones preventivas de la DIT, buscando fomentar, por ejemplo, la integración con pares, el soporte social y el correcto abordaje, por ejemplo de los distintos duelos asociados a la vejez.

Finalmente, sobre todo tomando en cuenta los complejos diagnósticos diferenciales neurológicos y médicos, además de los psiquiátricos, hacen muy relevantes aproximaciones como la de las “3D en psicogeriatría”, muy prácticas y esquemáticas a la hora del hacer clínica en este grupo de la población que por razones demográficas ha ido tomando cada vez mayor importancia.

## REFERENCIAS

1. Espinoza R, Kaufman AH. Diagnosis and treatment of late-life depression. *Psychiatr Times* 2014;31:18.
2. Blackburn Paul, Wilkins-Ho y cols. DEPRESSION IN OLDER ADULTS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT BCMJ, vol. 59, No. 3, April 2017, Pages 171-177.
3. Encuesta Nacional de Salud, 2016-2017. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile
4. Agüera Ortiz L, Loza R y Cols. Depresión geriátrica: de la neurobiología al tratamiento farmacológico. *Psicogeriatría* 2011; 3 (1): 1-8.
5. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 307-11.
6. Taylor WD. Depression in the Elderly. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1228–36.
7. Von Mühlenbrock F, von Mühlenbrock P y Cols. Prevalencia de Depresión en pacientes mayores de 60 años hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar de Santiago

- REV CHIL NEURO-PSIQUIAT 2011; 49 (4): 331-337
8. Steffens D, Blazer D Mood disorders. In: Thakur ME, Blazer D, Editors. Clinical Manual of Geriatric Psychiatry 1st Ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing. 2014
  9. Seidman S, Araujo A, Roose S. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. Am J Psychiatry 2002 Mar;159(3):456-9.
  10. Villalobos A, Evaluación funcional adulto mayor Medwave 2005 Ene;5(1):e665.
  11. Orozco- Campos N, López Hernández D. Viejismo y empoderamiento. Los prejuicios de la vejez y la visión del propio envejecimiento. Rev REDNUTRICIÓN 2016; 7(19): 245-250.
  12. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: age of onset and dementia. Biol Psychiatry 1993;34:141-5.
  13. Hegeman J, Kok R y cols. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2012) 200, 275–281.
  14. Milisen K, Braes T, Fick D y Cols. Cognitive Assessment and Differentiating the 3 Ds (Dementia, Depression, Delirium) Nursing Clinics of North America,- Volume 41, Issue 1, March 2006, Pages 1-22.
  15. Milisen, Steeman and Foreman, Early detection and prevention of delirium in older patients with cancer. Eur J Cancer Care 2004;13:494-500.
  16. Rosenberg PB, Onyike C, Katz IR, et al. Clinical application of operationalized criteria for “Depression of Alzheimer’s disease”. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(2):119–27).
  17. Casey D. Depression in Older Adults A Treatable Medical Condition. Prim Care Clin (2017) — <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.04.007>. En prensa.
  18. Hoyl M T, Marin P . Depresión en el adulto mayor: evaluación preliminar de la efectividad, como instrumento de tamizaje, de la versión de 5 ítems de la Escala de
  19. Depresión Geriátrica. Rev. méd. Chile v.128 n.11 Santiago nov. 2000

# Polaridad predominante en trastorno bipolar: Una revisión comprensiva.

Predominant polarity in bipolar disorder: A comprehensive review.

María Carrasco D.<sup>1,2</sup>, Josué Leiva V.<sup>2,3</sup>

## Resumen

**Introducción:** El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica, de presentación heterogénea y manejo complejo. Las clasificaciones actuales se muestran insuficientes para el abordaje clínico de algunos pacientes, razón por la cual se han propuesto criterios complementarios, tales como la basada en la polaridad predominante (PP), según la tendencia de cada paciente de presentar recurrencias hacia el polo maniaco o el polo depresivo.

**Métodos:** Revisión en la base de datos PubMed de todos los artículos sobre el TB en los que se analizara la PP, actualizada al 13 de julio de 2020. Adicionalmente, aplicación de encuesta descriptiva online, para medir el grado de conocimiento y aplicación de este concepto en un grupo de psiquiatras chilenos.

**Resultados:** El concepto de PP es una tendencia de investigación actual, habiéndose demostrado consistencia en algunos indicadores clínicos, pero también hallazgos contradictorios. Este indicador ha sido usado en guías clínicas de edición reciente, incluyendo la chilena. En la muestra de psiquiatras encuestados, un alto porcentaje conoce, usa y considera clínicamente útil la aplicación del concepto de PP.

**Conclusión:** El criterio complementario basado en la PP muestra una utilidad potencial para la toma de decisiones clínicas, para orientar sobre respuesta a tratamiento y pronóstico. No obstante, al no existir una definición común, algunos estudios disponibles muestran datos inconsistentes y/o contradictorios. Se necesitan más investigaciones prospectivas con metodologías unificadas para poder demostrar su real utilidad.

**Palabras Clave:** Trastorno bipolar; Polaridad predominante; Manía; Depresión; Índice de polaridad

## ABSTRACT

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) is a chronic disease, with heterogeneous presentation and complex management. Current classifications are insufficient for the clinical approach of some patients, which is why complementary criteria have been proposed, such as that based on predominant polarity (PP), according to the tendency of each patient to present recurrences towards the manic or depressive pole.

**Methods:** Review in the PubMed database of all articles on TB in which PP was analyzed, updated to July 13, 2020. Addi-

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Noviembre 2021

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile

<sup>2</sup> Psicomédica, Clinical & Research Group. Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*tionally, application of an online descriptive survey to measure the degree of knowledge and application of this concept in a group of Chilean psychiatrists.*

**Results:** *The concept of PP is a current research trend, having demonstrated consistency in some clinical indicators, but also contradictory findings. This indicator has been used in recently published clinical guidelines, including the Chilean one. In the sample of psychiatrists surveyed, a high percentage knows, uses and considers clinically useful the application of the PP concept.*

**Conclusion:** *The complementary criterion based on PP shows a potential usefulness for clinical decision making, to guide treatment response and prognosis. However, in the absence of a common definition, some available studies show inconsistent and/or contradictory data. More prospective research with unified methodologies is needed to demonstrate its real usefulness.*

**Keywords:** *Bipolar disorder; Polarity Predominant; Mania; Depression; Polarity Index.*

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica del estado de ánimo que afecta al 2,4% de la población mundial y se asocia a una tasa significativa de morbimortalidad<sup>1</sup>. Se describe con un curso característico de episodios anímicos recurrentes y alternantes, entre depresión, manía, hipomanía y estados mixtos<sup>2</sup>.

Se han propuesto distintas clasificaciones para el abordaje de esta compleja enfermedad, siendo una de las más aceptadas la de la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5), la cual propone que el TB se divide en TB tipo I (TBI), caracterizado por la presencia de al menos un episodio maniaco, y el TB tipo II (TBII), para cuyo diag-

nóstico es necesario al menos un episodio depresivo y otro hipomaniaco<sup>3</sup>.

Existe un creciente interés por proponer codificadores complementarios que apoyen a los clínicos en el diagnóstico y tratamiento del TB<sup>4</sup>. En 1978 Angst propuso una clasificación basada en la polaridad predominante (PP), en la cual llamó “polaridad predominantemente depresiva” (PPD) si el paciente se descompensaba típicamente hacia el polo depresivo y “polaridad predominantemente maniaca” (PPM) si el paciente se descompensaba típicamente hacia el polo maniaco<sup>5</sup>. También distinguió un tercer grupo de “polaridad nuclear” cuando los pacientes no mostraban una clara tendencia y recaían tanto al polo maniaco como al depresivo.

Estudios recientes han reportado que alrededor del 50% de los pacientes bipolares se pueden clasificar según su polaridad predominante<sup>6,7</sup>, existiendo diferencias clínicas, pronósticas y de respuesta a tratamiento significativas entre ambos grupos. Además, se ha descrito que tanto la polaridad del episodio inicial como la polaridad predominante de los episodios subsecuentes podría ser un fuerte predictor de recurrencia de un episodio específico.

Pese a su utilidad potencial en la práctica clínica, la evidencia disponible en torno a esta materia es escasa y contradictoria ya que no se dispone de criterios unificados para su uso en investigación. Debido a lo anterior, hemos realizado una revisión bibliográfica de los hallazgos más recientes relacionados con el concepto de PP en TB, con el objetivo de contribuir con información relevante para el manejo de esta enfermedad. Adicionalmente, y dado que se trata de un concepto emergente en psiquiatría, con menos de 15 años desde su conceptualización operativa por Colom, diseñamos la primera experiencia exploratoria en una muestra representativa de psiquiatras chilenos, con el propósito de evaluar el grado de conocimiento y utilización

de concepto de PP en la práctica clínica.

## METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se utilizó la base de datos PubMed, con fecha límite de inclusión de artículos al 13 de julio de 2020, con los siguientes parámetros de búsqueda («bipolardisorder»[MeSHTerms] OR («bipolar»[AllFields] AND «disorder»[AllFields]) OR «bipolar disorder»[AllFields] OR («bipolar»[AllFields] AND «disorders»[AllFields]) OR «bipolardisorders»[AllFields]) AND «polarity»[AllFields] OR (predominant[AllFields] AND polarity[AllFields]), mientras que en Web of Science fueron bipolar disorder AND polarity OR predominant polarity).

Como criterios de inclusión se establecieron artículos en inglés o español sobre pacientes diagnosticados de TB según criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima revisión, o el DSM (DSM-III-R a DSM-5) en los que se analizara la PP. Se excluyeron los artículos que no trataban sobre el TB o la PP. Ambos investigadores realizaron el cribado, mediante la lectura del título y del abstract. En la primera búsqueda se identificó un artículo de revisión sistemática<sup>4</sup> del año 2017 que incluía trabajos hasta junio del 2016, por lo que se priorizó el análisis de los trabajos publicados posterior a esa fecha, arrojando un total de 204 resultados, de los cuales sólo 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión.

Para evaluar el grado de conocimiento y uso del concepto de PP en un grupo de psiquiatras chilenos, se aplicó una encuesta descriptiva exploratoria breve de tres preguntas: “¿Conoce usted el concepto de “polaridad predominante” aplicado al Trastorno Bipolar?”, “¿Ha usado el concepto “polaridad predominante” para la toma de decisiones clínicas?”, y “¿Considera útil el concepto “polaridad predominante” para la práctica clínica?”.

## RESULTADOS

La clasificación basada en la polaridad predominante (PP) fue formulada por Angst en 1978, tras haber realizado un seguimiento de 16 años a una muestra de 95 pacientes bipolares<sup>5</sup>. En este estudio se identificaron tres grupos de pacientes bipolares de acuerdo con la tendencia a recaer con episodios depresivos o maníacos. A los primeros, los denominé “preponderantemente depresivos”, a los segundos, “preponderantemente maníacos”, y a quienes no mostraban una clara tendencia y recaían tanto al polo maníaco como al depresivo los denominé de “tipo nuclear”.

A partir de esta primera definición, se han publicado distintas propuestas para determinar un concepto operativo que tenga validez y que permita realizar estudios y comparaciones. Colom en el año 2006 y su grupo de estudio de trastornos bipolares en Barcelona, propuso que, si al menos dos tercios de las recaídas han sido depresivas, nos encontraríamos ante una polaridad predominantemente depresiva (PPD), mientras que si dos tercios de las recaídas han sido maníacas, se trataría de una polaridad predominantemente maníaca (PPM)<sup>6</sup>. Otra definición más amplia propuesta por González-Pinto<sup>8</sup>, tan sólo requiere una mayoría de los episodios para definir esta polaridad, criterio que también ha sido validado.

Distintas publicaciones sugieren que pertenecer a uno u otro grupo tendría una importante repercusión en la práctica clínica, pues cada uno presentaría características sociodemográficas, clínicas, pronósticas o de respuesta al tratamiento diferentes.

Según nuestra búsqueda bibliográfica, existiría sólo una revisión sistemática que analiza el concepto de PP aplicada a TB. En este estudio, García-Jiménez et al.<sup>4</sup>, analizaron el contenido de 16 artículos relacionados con esta temática, e intentaron identificar y describir las principales varia-

bles clínicas y determinantes, los cuales se detallan a continuación, en conjunto con la evidencia más reciente publicada con posterioridad a la mencionada revisión.

### **Epidemiología**

Vieta en una muestra de 788 sujetos con diagnóstico previo de TB I, determinó que el 46,6% podía ser categorizado con alguna polaridad predominantemente. De aquellos, un 34% presentó PP depresiva y un 12,4% presentó PP maníaca. Un 53,4% tenía polaridad incierta. Es decir, algo menos de la mitad de los pacientes con TB tipo I podrían ser categorizados según la polaridad de episodio predominante y la PPD fue 2.74 veces más frecuente que la PPM, indicando un exceso prominente de depresión sobre manía en el TB.

En el estudio de Vidal- Rubio et al.<sup>9</sup>, se analizó a un grupo constituido por 118 pacientes ambulatorios con TB, de los cuales 66,1% fueron TB I y 33,9% TB II. Los tres tipos de polaridad predominante mostraron una distribución similar: PPD 39,0%, PPM 32,2% y no clasificable un 28,8%. Al separar la PP según el subtipo de TB, se observa que aquellos con TB tipo I presentaron una mayor tasa de PPM (45%) y aquellos con TB tipo II presentaron una mayor tasa de PPD (63%).

Popovic et al, en un estudio aplicado a población española de 604 pacientes con diagnóstico de TB tipo I y II, describe que un 42,55% presenta una polaridad predominante, de los cuales un 55,6% fueron clasificados como PP depresiva mientras que el 44,4% los pacientes cumplieron los criterios de PP maníaca<sup>10</sup>.

Nivoli, en una muestra de 604 pacientes TB I y II, describe la presencia de una PP en un 42,5% de ellos, siendo del tipo PP depresiva un 23,7% de la muestra total, y PP maniaca, un 18,9%<sup>11</sup>.

En suma, estos estudios muestran que el concepto de PP puede ser aplicado, aproximadamente, a la mitad de los pacientes

con diagnóstico de trastorno bipolar, pero que la proporción de una u otra PP varía según la muestra analizada y según el tipo de TB.

### **Manuales diagnósticos y guías clínicas**

La falta de criterios comunes para su uso, tanto en clínica como en investigación, podría explicar la existencia de datos contradictorios en la bibliografía disponible, de manera tal que la PP como concepto no ha sido incluido en los principales manuales de clasificación de las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo, el DSM-5 o el CIE-11.

Pese a lo anterior, este concepto si ha sido incorporado en algunas guías clínicas, tales como la Guía Clínica Británica de Trastorno Bipolar<sup>12</sup>, la Guía Clínica del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología para el Trastorno Bipolar en adultos, la cual sugiere un manejo estandarizado por algoritmos<sup>13</sup>; y la actual versión de la Guía Clínica GES de Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más<sup>14</sup>.

### **Factores clínicos asociados a PP**

Según la revisión de García-Jiménez et al, las variables de nivel académico, estado civil casado o sexo, no estarían asociadas a una PP. Tampoco habría concordancia entre estudios que muestran que la PP depresiva se asociaría más con TB tipo II y que la PP maníaca con TB tipo I. El número de internaciones hospitalarias, la presencia de un patrón estacional, la instalación de síntomas psicóticos, el consumo de drogas a largo plazo y el funcionamiento psicosocial también sería contradictorio en su asociación a un tipo específico de PP.

Otra variable estudiada en Da Silva et al<sup>15</sup> fue el grado de conciencia de enfermedad y PP. Esta variable clínica suele ser determinante al momento de establecer adherencia y efectividad de tratamientos a largo plazo. En este estudio, aquellos pacientes con síntomas maniformes activos presen-

taron una baja conciencia de la enfermedad, sin importar la PP biográfica, indicando que la PP per se, no predice el grado de conciencia de enfermedad.

Los pacientes con PP depresiva tendrían formas de inicio de la enfermedad con mayor número de episodios depresivos o con síntomas mixtos, tendrían un curso con mayor prevalencia de episodios depresivos y tendrían un aumento notorio del número de recaídas. Respecto de la conducta suicida, las cifras de intentos y de suicidios consumados son más altas en la PP depresiva. Si además se suman a este grupo los pacientes con síntomas mixtos, las cifras se duplican con respecto a la prevalencia general de suicidio en pacientes con TB. Esta polaridad predominante también se asocia a una alta comorbilidad con trastornos de ansiedad, mayor prevalencia de síntomas melancólicos y a un retraso en el diagnóstico desde el comienzo de los primeros síntomas, teniendo un diagnóstico más frecuentemente de TB tipo II.

En los pacientes con PP maníaca, es relevante la presencia de abuso de sustancias, en especial de cannabis, que se relaciona con descompensaciones maníacas, episodios agudos más graves y cuyo consumo previo al inicio del TB se asocia mayor frecuencia a la PPM que a la PPD. Además, este grupo de pacientes tendría la tendencia a presentar manías e hipomanías como formas de inicio de la enfermedad.

Una variable evaluada en un único trabajo publicado por Vidal-Rubio<sup>9</sup> muestra que también habría diferencias en el tiempo de eutimia que presentan ambos subgrupos. Los pacientes con una polaridad predominante maníaca tuvieron una mayor duración de la eutimia en comparación con los PP depresivos o los indeterminados. En la práctica clínica, este dato es de extrema relevancia ya que pondría el foco en la implementación de intervenciones agresivas, tempranas y efectivas dirigidas a pacientes con antecedente de PP depresiva, perío-

dos eutímicos más cortos o recaídas más frecuentes.

### **Polaridad predominante y temperamento**

Se ha intentado establecer una asociación entre la PP y las distintas variables temperamentales, específicamente, entre la PP maníaca y los temperamentos hipertímico y ciclotímico; y entre la PP depresiva y el temperamento depresivo. No obstante, los datos disponibles son insuficientes para poder establecer un patrón concluyente. Al respecto, Azorin et al.<sup>16</sup> en una muestra de 278 pacientes, aquellos con PP maniaca tenían niveles más altos de temperamento hipertímico y aquellos con PP depresiva, una correlación negativa con el temperamento hipertímico.

### **Estudios neurobiológicos**

Ya es ampliamente aceptado en la literatura, que existiría una alteración del hipocampo correlacionado como marcador neurobiológico para el TB. A la fecha, existe un solo estudio<sup>17</sup> que busca evaluar este marcador asociado al concepto de PP, en una muestra de 175 pacientes ambulatorios, diagnosticados con TB y 150 controles saludables. Se midió volumen de hipocampo utilizando resonancia magnética de alta resolución y se encontró que los pacientes con PP depresivo y con PP incierto, mostraron una reducción global en el volumen del hipocampo con respecto a los controles. Esta diferencia no fue hallada al comparar PP maniaca con los controles. De modo que este primer estudio, podría indicar la utilidad potencial de la PP no solo aplicada a la clínica sino que también como especificador neurobiológico del TB.

En otra área, el kindling también ha sido asociado a la enfermedad anímica, como un factor neurobiológico que podría explicar la recurrencia de los episodios. En Subramaniana et al<sup>18</sup> exploran la relación entre fenómenos estresantes biográficos, kindling y PP maniaca, en una muestra de

149 pacientes con diagnóstico de TAB I. En este estudio, concluyen que en esta subpoblación, existe una demostración estadísticamente significativa que los factores estresantes de la vida son más probables ocurrir en los episodios iniciales que en los últimos episodios anímicos y que esta tendencia a la recurrencia, estaría explicada por el fenómeno de kindling.

### **Indicación de farmacoterapia y PP**

Ya hemos descrito a lo largo de este trabajo, el concepto de polaridad predominante, y la existencia de algunos indicadores clínicos que muestran que este indicador sería probablemente útil en distinguir subgrupos de pacientes con características clínicas de presentación de la enfermedad anímica bastante diferentes.

Si estas consideraciones son efectivamente atendidas para el diagnóstico, parece natural entonces establecer alguna relación con el tratamiento indicado a estos pacientes. De este modo, Popovic et al, en el año 2013<sup>10</sup>, explicitan la necesidad de un enfoque de tratamiento diferencial según la polaridad predominante, asumiendo que hasta el presente, los tratamientos para la terapia de mantenimiento de TAB continúan representando un desafío clínico significativo. Los autores desarrollaron un indicador llamado Índice de Polaridad, para graficar a modo de una expresión numérica el perfil de eficacia de un medicamento. Utiliza como base el Numero Necesario a Tratar (NNT), que consiste en un indicador del efecto del tratamiento en términos del número de pacientes que un clínico necesita tratar con una terapia particular para obtener una respuesta. El Índice de Polaridad se construye dividiendo el NNT de un fármaco para la prevención de episodios depresivos y NNT para la prevención de episodios maníacos<sup>16</sup>.

Fármacos con IP superior a 1 tienen un efecto anti maníaco más fuerte, mientras que aquellos con un índice de polaridad in-

ferior a 1 son más efectivos para prevenir episodios depresivos que maníacos. Los fármacos con un IP cercano al valor de 1 tendrían un potencial anti maníaco y anti-depresivo similar<sup>7</sup>.

Este constructo ha sido publicado en varios estudios<sup>19</sup>, sin embargo, también ha sido cuestionado en algunas publicaciones. Alphas et al.<sup>20</sup> presentan varias limitaciones de este. Por ejemplo, señala que este IP se basa en varios supuestos, entre estos están por ejemplo, que habría una definición de recaída única y aceptada, que se ha aplicado consistentemente a los estudios de los cuales se deriva este número, que el riesgo de la recaída es consistente para todos los pacientes con el diagnóstico de TAB durante el curso de la enfermedad, y si se está generando un IP a partir de un meta-análisis de diferentes estudios, la verdadera media para esos estudios son similares y se derivan de poblaciones similares, de modo que los datos recopilados en estudios separados pueden ser agrupados válidamente.

Claramente dado el trascurso y presentación de la enfermedad bipolar en distintos pacientes, hace muy difícil pensar en que estos tres preceptos se mantienen invariablemente en las muestras de donde se obtuvieron los NNT. Los autores señalan que, incluso suponiendo una definición fija de recaída entre los estudios, el riesgo basal de recaída varía en distintas subpoblaciones y en diferentes momentos dentro del curso de la enfermedad. Por ejemplo, uno no puede suponer que el riesgo basal de recaída en adolescentes con trastorno bipolar es el mismo que el de las personas mayores con un largo historia de la enfermedad<sup>19</sup>, o que es similar en pacientes con TAB tipo I y II.

Considerando lo anterior, la asociación entre Polaridad Predominante e Índice de Polaridad se ha estudiado en algunas muestras de pacientes. Popovic et al<sup>21</sup> en un estudio naturalístico de seguimiento de



604 pacientes TAB I y II, logran diferenciar que en aquellos con una PP depresiva, se utilizan más frecuentemente Lamotrigina, antidepresivos en general, y benzodiacepinas, y en aquellos con PP Maniaca, los tratantes usan preferentemente antipsicóticos de primera y segunda generación, en especial Risperidona y Olanzapina. Sin embargo, los datos provienen de un solo centro altamente especializado, y por lo tanto los datos pueden no reflejar la práctica en otros centros.

Carvalho et al.<sup>22</sup>, por el contrario, es su revisión, no encuentran literatura suficiente para clarificar este punto, de modos que concluyen que el papel de la PP para la predicción de respuestas al tratamiento agudo en TAB sigue siendo, en gran medida, una pregunta abierta.

Uso del concepto de polaridad predominante en un grupo de psiquiatras chilenos. Adicional a la revisión bibliográfica, quisimos evaluar el grado de conocimiento y uso del concepto de PP en nuestra realidad local, para lo cual realizamos una encuesta online a 55 médicos psiquiatras chilenos entre 29 y 49 años, de los cuales el 63,64% fueron de sexo femenino. En nuestra muestra, el 90,91% (n=50) aseguró conocer el concepto de PP aplicado a TB, pero sólo el 74,55% (n=41) declaró haberlo utilizado para la toma de decisiones clínicas. Del total de los encuestados, el 81,82% (n=45) consideró que el criterio de PP tenía utilidad clínica (tabla 1).

## DISCUSIÓN

Existen múltiples argumentos, tanto a favor como en contra, del concepto de polaridad predominante utilizado para distinguir subgrupos de pacientes en TB y sugerir un enfoque terapéutico diferencial, incluyendo al índice de polaridad de medicamentos. Los detractores advierten del riesgo de caer en una excesiva simplificación diagnóstica y terapéutica de una entidad nosológica tan

heterogénea y compleja como lo es el trastorno bipolar.

Múltiples factores, incluida la polaridad del episodio índice, el número de episodios anteriores, el número y tipo de episodios subsindromáticos, el tiempo transcurrido desde el último episodio, la gravedad de los síntomas en cada episodio, los episodios no diagnosticados, la automedicación en pacientes con larga historia de tratamientos por la enfermedad, las tasas de abandono del tratamiento y la duración del seguimiento prospectivo, pueden influir en la forma de aparición de las fases de la enfermedad y por lo tanto, influir en otorgarle validez conceptual a los conceptos presentados en este trabajo.

Otra limitación importante del concepto de PP se relaciona con la no inclusión de los episodios subsindromáticos ni los episodios mixtos, pese a que estos últimos han adquirido cada vez mayor relevancia en la nosología actual del TB, hasta el punto de ser incluidos en el DSM-5 como un especificador tanto en bipolaridad como en depresión.

En nuestra revisión encontramos datos estadísticamente significativos que apoyan el uso complementario del criterio de PP en TB y que lo asocian a distintas variables clínicas, terapéuticas y pronósticas de valiosa utilidad para la toma de decisiones clínicas efectivas a largo plazo. No obstante, al no existir criterios unificados en los trabajos analizados, también detectamos algunos datos inconsistentes y/o contradictorios, por lo que creemos que se requieren nuevos estudios prospectivos que utilicen una definición y metodología común para poder determinar con precisión la relación entre PP y TB, así como las variables asociadas más relevantes para la toma de decisiones clínicas y seguimiento de estos pacientes.

Tabla 1. Uso del concepto de polaridad predominante en un grupo de psiquiatras chilenos.

PREGUNTA	SI	NO	NO SABE
¿Conoce usted el concepto de “polaridad predominante” aplicado al Trastorno Bipolar?	90,91%	5,45%	3,64%
¿Ha usado el concepto “polaridad predominante” para la toma de decisiones clínicas?	74,55%	21,82%	3,64%
¿Considera útil el concepto “polaridad predominante” para la práctica clínica?	81,82%	9,09%	9,09%

## BIBLIOGRAFÍA

- Swann AC. What is bipolar disorder? *Am J Psychiatry* 2006;163:177–179.
- Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: Challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381:1663-71.
- American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Médica Panamericana; 2014.
- García-Jiménez J, et al. Factores asociados a la polaridad predominante en el trastorno bipolar: una revisión sistemática. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2017.
- Angst J. The course of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1978). 1978;226:65---73.
- Colom, F.,Vieta,E.,Daban,C.,Pacchiarotti,I.,Sanchez-Moreno,J.,Garcia-Amador, M., Vieta,E.,2006. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr.Psychiatry*47,433–437.
- Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sanchez-Moreno J, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 2013: 1–9
- González-Pinto,A.,Alberich,S.,Barbeito,S.,Alonso,M.,Vieta,E.,Martinez-Aran,A., Sanz, M.,Lopez,P.,2010. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. The Victoria long-term follow-up study. *J.Affect.Disord*.124,250–255.
- Sonia LL. Vidal-Rubio , Vicent Balanza-Martinez , Maria Cuenca Torres , Joan Vila-France´s , Eduard Vieta , Jose´ E. Romeu Climent , Duration of euthymia and predominant polarity in bipolar disorder , *Journal of Affective Disorders* (2018)
- Popovic D, Reinares M, Scott J, Nivoli A, Murru A, Pacchiarotti I, Vieta E, Colom F (2013) Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 82:292–298.
- Nivoli AM, Colom F, Pacchiarotti I, Murru A, Scott J, Valenti M, Mazzarini L, Mar Bonnín CD, Jose SM, Serretti A, Vieta E (2013) Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: A principal component analysis of lifetime

- pharmacological and biophysic treatment options. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:263–275.
12. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists (2014). NICE Guidelines for Bipolar Disorder.
  13. Fountoulakis, K. N., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Yatham, L., Blier, P., Moeller, H. J. (2016). The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyw109.
  14. MINSAL (2013). Guía Clínica GES para Trastorno bipolar en personas de 15 años y más.
  15. Rafael de Assis da Silva , Daniel C. Mograbi , Evelyn Vieira Miranda Camelo , Ursula Peixoto, Cristina Maria Teixeira Santana, Jesus Landeira-Fernandez , Robin G. Morris & Elie Cheniaux (2017). The influence of current mood state, number of previous affective episodes and predominant polarity on insight in bipolar disorder, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, DOI: 10.1080/13651501.2017.1324991
  16. J.M. Azorin n, M. Adida, R. Belzeaux (2015). Predominant polarity in bipolar disorders: Further evidence for the role of affective temperaments. *Journal of Affective Disorders* 182 (2015) 57–63.
  17. Janiri, D., Simonetti, A., Piras, F., Ciullo, V., Spalletta, G., & Sani, G. (2019). Predominant polarity and hippocampal subfield volumes in Bipolar disorders. *Bipolar disorders*, 10.1111/bdi.12857. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bdi.12857>.
  18. Subramanian, K., *Psychiatry Research* (2017), Role of stressful life events and kindling in bipolar disorder: Converging evidence from a mania-predominant illness course <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.073>
  19. Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18008 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
  20. Alphs, L., Berwaerts, J., & Turkoz, I. (2013). Limited utility of number needed to treat and the polarity index for bipolar disorder to characterize treatment response. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1597–1599. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.12.006
  21. Popovic D, Reinares M, Manuel Goikolea J, Mar Bonnin C, Gonzalez-Pinto A, Vieta E (2012) Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:339–346.
  22. Andre F. Carvalho, MD, PhD; João Quevedo, MD, PhD; Roger S. McIntyre, MD, FRCP; Márcio G. Soeiro-de-Souza, MD, PhD; Konstantinos N. Fountoulakis, MD, PhD; Michael Berk, MD; Thomas N. Hyphantis, MD, PhD; Eduard Vieta, MD, PhD (2015). Treatment Implications of Predominant Polarity and the Polarity Index: A Comprehensive Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, 1–11.

# Depresión mixta o ¿por qué los antidepresivos no son antidepresivos? Una revisión nosológica a propósito de un caso clínico.

Mixed depression or why antidepressants are not antidepressants? A nosological review about a case study

Álvaro Provoste L.<sup>(1,2)</sup>, Paul A. Vöhringer C.<sup>(1,3)</sup>, Fernando Ivanovic-Zuvic R.<sup>(1,4)</sup>

## Resumen

Los trastornos depresivos son un grupo de enfermedades mentales altamente prevalentes que provocan enormes costos en el ámbito personal, familiar y económico. Afectan aproximadamente a 322 millones de personas, lo que representa el 4.4% de la población mundial. En Chile, el Trastorno Depresivo Mayor tiene una prevalencia de vida del 9.2% en la población general. Durante los últimos años, varios metaanálisis han encontrado que, en depresión mayor, el tratamiento antidepresivo no se traduce en beneficios clínicos significativos. Algunos autores plantean que los malos resultados terapéuticos en depresión se deben a problemas de naturaleza nosológica más que a la ausencia de fármacos eficaces, y que el Trastorno Depresivo Mayor es una mezcla heterogénea de entidades con diferente clínica, historia familiar, curso natural y respuesta a tratamiento. Estos autores han postulado una nosología diferente que pretende ayudar al clínico a entender,

diagnosticar y tratar efectivamente estos cuadros. La presente revisión narrativa y reporte de caso aborda el amplio espectro clínico de la depresión mayor y el caso particular de la depresión mixta, una forma de depresión que no responde a antidepresivos.

**Palabras Clave:** Depresión, Diagnóstico, Nosología, Trastorno del Ánimo, Agentes Antidepresivos

## Abstract

Depressive disorders are a highly prevalent group of mental diseases that causes a great amount of personal, familiar and economic burdens. They affect approximately 322 million people worldwide, which represents 4.4% of the world population. In Chile, Major Depressive Disorder has a lifetime prevalence of 9.4% in general population. In the last years, several meta-analysis concluded that, in major depression, antidepressant treatment does

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Noviembre 2021

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

<sup>2</sup> Profesor Colaborador, Programa de Especialidad Médica en Psiquiatría del Adulto y Psiquiatría Infantil y del Adolescente. Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción.

<sup>3</sup> Research Assistant Professor, Tufts University School of Medicine. Clinical Researcher Mood Disorders Program, Tufts Medical Center. Executive Director, International Mood Network.

<sup>4</sup> Profesor Titular, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile. Jefe de la Unidad de Trastornos del Ánimo

*not translate into clinically meaningful benefits. Some authors claim that poor treatment outcomes in depression are due to problems of a nosological nature, rather than the absence of effective treatments, and that, Major Depressive Disorder represents an extremely broad spectrum of depressive conditions with different phenomenology, family history, natural course and treatment response. These authors have postulated a different nosology, one that intends to help clinicians to understand, diagnose and treat this conditions. This narrative review and case report addresses the broad spectrum of depression and the particular case of mixed depression, a kind of depression that doesn't responds to antidepressants.*

**Keywords:** *Depression, Diagnosis, Nosology, Mood Disorder, Antidepressive Agents*

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos son un grupo de enfermedades mentales altamente prevalentes que provocan enormes costos en el ámbito personal, familiar y económico. Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud, afectan a aproximadamente 322 millones de personas, lo que representa el 4.4% de la población mundial<sup>(1)</sup>. En estudios de prevalencia realizados en Chile, el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) tiene una prevalencia de vida del 9.2% en la población general<sup>(2)</sup>. Considerando que la depresión es una enfermedad crónica con frecuentes recurrencias, y que sus manifestaciones clínicas involucran tanto alteraciones afectivas como psicomotrices, cognitivas y en ciclos biológicos, no es de extrañar que sea una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial<sup>(3)</sup>. Hasta el momento, los psicofármacos antidepressivos representan la primera opción de tratamiento en diver-

sas guías de práctica clínica basadas en evidencia, y, recientemente, se ha publicado un metaanálisis que parece confirmar la efectividad de estos fármacos<sup>(4)</sup>. Sin embargo, un cada vez mayor cuerpo de evidencia cuestiona la eficacia de los antidepressivos en el mundo real<sup>(5,6,7)</sup>. Las principales fuentes de evidencia de la eficacia antidepressiva en TDM provienen de la base de datos de la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, y del estudio Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression (STAR\*D) financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental del mismo país<sup>(8)</sup>. Debemos considerar que las compañías farmacéuticas no están obligadas a publicar estudios negativos en revistas científicas, pero sí tienen la obligación legal de entregar a la FDA todos los datos de sus estudios cuando un fármaco es aprobado para su comercialización<sup>(8)</sup>. La mayoría de la literatura publicada muestra una avasalladora tendencia a la efectividad de antidepressivos en TDM, alcanzando el 94%. Pero accediendo a la base de datos de la FDA y combinando la literatura ya publicada con muchos estudios que nunca se hicieron públicos, el resultado es que del total de estudios, 74 estudios clínicos randomizados (RCT) de antidepressivos en TDM con una muestra total de 12564 pacientes, el 51% muestra resultados positivos y el 49% negativos. Pareciera ser que estos medicamentos son igualmente efectivos e inefectivos<sup>(6,8)</sup>. El grupo de Kirsch reanaliza la misma base de datos con 47 RCT de antidepressivos examinando el cambio promedio en escalas estandarizadas de depresión, encontrando una diferencia de antidepressivos vs placebo promedio de 1.8 puntos en la Escala de Hamilton, bajo el umbral de significación clínica sugerido por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), de 3 puntos, pero resulta interesante que en el grupo con antidepressivos hay una respuesta diferencial

dependiente de la severidad, encontrando resultados clínicamente significativos en el grupo de pacientes depresivos moderados y severos tratados con antidepresivos<sup>(5,8)</sup>. El conocido STAR\*D<sup>(9)</sup>, el más grande estudio clínico conducido por académicos sin influencia de la industria farmacéutica, fue diseñado para evaluar la efectividad de antidepresivos de uso común y obtener información de su eficacia en depresión resistente. Los resultados son preocupantes: Si bien eventualmente 60-70% de los pacientes depresivos agudos respondieron a distintas combinaciones o cambios de tratamiento, la respuesta va decayendo significativamente luego de cada nuevo ensayo, y solo un tercio de los pacientes se mantuvieron en remisión sostenida por 1 año<sup>(8)</sup>.

En esta presentación de caso clínico y revisión, planteamos que el problema no se encuentra en la ausencia de fármacos eficaces, sino a un nivel mucho más profundo, en la misma conceptualización de la depresión mayor según los sistemas clasificatorios imperantes<sup>(10)</sup>, y, proponemos una alternativa más coherente con la realidad clínica y la tradición psiquiátrica de la era pre-manuales clasificatorios.

## **METODOLOGÍA**

Se presenta el caso clínico de una paciente anonimizada que recibe atención en una consulta ambulatoria psiquiátrica especializada, quien firma un consentimiento informado escrito acorde a la declaración de Helsinki. Posteriormente se realiza una discusión del caso clínico y una revisión narrativa abordando la heterogeneidad clínica de la depresión y los estados mixtos.

### **Caso Clínico**

Paciente de sexo femenino, 20 años de edad, sin antecedentes mórbidos personales somáticos o psiquiátricos, antecedentes familiares de primer grado de trastorno

del ánimo, acude a consulta psiquiátrica por un cuadro clínico de aproximadamente 1 año de evolución caracterizado por ánimo depresivo, anhedonia, anergia, hipersomnia, hiperorexia con predominio de ingesta nocturna de carbohidratos sin aumento de peso objetivado, e ideación suicida recurrente, de carácter pasivo y egodistónico. Recibió el diagnóstico de trastorno depresivo mayor por parte de un psiquiatra, e inició tratamiento antidepresivo en primera instancia con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sin respuesta, y luego con Venlafaxina en aumento progresivo de dosis hasta 300 mg/día V.O., Risperidona 1 mg cada 12 hrs V.O. y Clotiazepam 10 mg en la noche V.O. Con el tratamiento mencionado refiere no haber presentado un beneficio clínico significativo. Sus exámenes complementarios, incluyendo hemograma, perfil bioquímico, hepático, lipídico y tiroideo siempre han estado normales. No aparecen antecedentes de episodios maníacos o hipomaníacos en historia. A la exploración dirigida aparecen muy breves episodios (de horas de duración) de aumento subjetivo de energía, aumento de la actividad intencionada de predominio nocturno, tensión muscular aumentada, taquipsiquia y taquilalia, labilidad emocional importante y tensión interna severa. Se aplica la Escala de Depresión Mixta de Koukopoulos (KMDRS) con resultado de Depresión Mixta Moderada (18 puntos). Se indica suspender tratamiento antidepresivo e iniciar gradualmente un antipsicótico atípico en dosis bajas (aripiprazol, iniciando con 2.5 mg/día V.O. y aumentando 2.5 mg/día semanalmente hasta 10 mg/día) y carbonato de litio de liberación prolongada en dosis bajas (225 mg/noche V.O. por 1 semana y aumentar a 450 mg/noche)

En control 1 semana después, refiere haber presentado una mejoría parcial en sintomatología, pero aún con presencia de ánimo depresivo, tensión interna y labilidad emocional moderada, aunque sin

presencia de ideación suicida. KMDRS con resultado de Depresión Mixta Leve (12 puntos). Se indica continuar aumentando progresivamente aripiprazol y carbonato de litio de liberación prolongada según el esquema previamente indicado.

Regresa a control luego de 7 días presentando una mejoría clínicamente significativa, con ánimo tendiente a la eutimia, sin presencia de labilidad emocional, ciclos biológicos en recuperación, recuperando actividades normales en forma progresiva, sin presencia de taquipsiquia, tensión interna o aumento de tensión muscular. Sin ideación suicida. KMDRS muestra ausencia de Depresión Mixta (4 puntos). Se indica continuar con indicaciones.

En control 2 semanas posterior la paciente se presenta eutímica, no refiere molestias significativas, sus niveles de actividad se encuentran normales, ciclos biológicos recuperados, realiza sus actividades cotidianas en forma normal. KMDRS muestra ausencia de Depresión Mixta (2 puntos). Hasta la fecha la paciente se mantiene en controles eutímica y funcional con el esquema mencionado y psicoterapia. No ha presentado efectos adversos y niveles de litio se mantienen entre 0.4-0.6 mEq/L.

## DISCUSIÓN Y REVISIÓN DEL CONCEPTO DE DEPRESIÓN MIXTA

El caso presentado puede ser entendido de varias formas. Según las guías de práctica clínica actuales, podemos referirnos a una depresión resistente a tratamiento<sup>(3,11)</sup>. Pero también puede comprenderse como un subtipo de depresión que ha sido previamente descrito en la literatura, la depresión mixta. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), define el especificador de episodios depresivos “con características mixtas” como un cuadro clínico que cumple los criterios de un Episodio Depresivo Mayor (EDM) junto con al menos 3 síntomas

de un episodio maníaco entre los cuales podemos encontrar estado de ánimo elevado o expansivo, aumento de la autoestima o sentimientos de grandeza, presión por el habla, fuga de ideas o taquipsiquia, aumento de energía dirigida hacia un objetivo, implicación aumentada en actividades que tienen posibilidades de consecuencias dolorosas y reducción de la necesidad de dormir, los que deben estar presente casi todos los días, durante la mayor parte del día de un EDM<sup>(10)</sup>. Si consideramos esta definición, el presente caso no cumple los criterios requeridos por el DSM-5 para referirnos a un EDM con características mixtas. Es conocido que el sistema de diagnóstico y clasificación norteamericano pone un gran énfasis en la especificidad, y ha sido diseñado para evitar falsos positivos, pero en el proceso generando una alta cantidad de falsos negativos que no se beneficiarán de un tratamiento más específico. En el caso de los trastornos del ánimo, el DSM-5 ha dividido la concepción kraepeliniana de enfermedad maníaco-depresiva en Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Trastorno Bipolar (TB) basándose en la polaridad de los episodios en lugar de su recurrencia, por lo que reduce la importancia de los estados mixtos, requiriendo la presencia de síntomas que no se traslapan entre ambos episodios agudos, justamente los menos frecuentes en este contexto<sup>(12,13)</sup>. Sin embargo, ya desde la obra de Emil Kraepelin podemos encontrar definiciones menos estrictas de estados mixtos. Kraepelin describe 6 distintos tipos de estados mixtos como el núcleo de la concepción unitaria de los trastornos del ánimo, los que pueden presentarse ya sea como formas de transición o formas de presentación única, destacando en este contexto la depresión agitada y la depresión con fuga de ideas<sup>(14)</sup>. En forma similar, Weygandt veía los estados mixtos como una asociación de ánimo depresivo con excitación psicomotora y fuga de ideas, ocasionalmente con agita-

ción, y los consideraba la forma más frecuente de enfermedad maníaco-depresiva, presentándose en 64% de los pacientes afectivos en la Clínica de Heidelberg<sup>(12)</sup>. La depresión con irritabilidad, agitación psicomotora, tensión interna y/o aceleración del pensamiento contrasta claramente con lo que clásicamente se conoce como melancolía, un tipo de depresión con alto grado de anhedonia e inhibición psicomotora en ausencia de cualquier grado de irritabilidad o labilidad anímica<sup>(15)</sup>. En la era moderna, Koukopoulos fue el primero en sugerir que esta depresión combinada con características de excitación psíquica o psicomotora debería ser llamada Depresión Mixta (DMX)<sup>(15,16)</sup>. Esta postura ha sido refrendada y replicada en parte por otros autores<sup>(15, 17, 18, 19, 20)</sup>.

La actual definición del DSM-5 es efectivamente más amplia que la de su predecesor, pero en la práctica clínica excluye a una vasta cantidad de pacientes sin diagnóstico ni tratamiento apropiado, lo que puede tener severas consecuencias en la evolución de los cuadros clínicos, específicamente recibiendo tratamiento antidepresivo y por lo tanto empeorando la agitación, aumentando el riesgo suicida, induciendo aceleración de ciclos, y, tal vez en el mejor de los casos sin lograr aliviar al paciente, prolongando el sufrimiento y los costos personales, familiares y de salud pública asociados a estos trastornos<sup>(12)</sup>. La perspectiva de Koukopoulos es más amplia, permitiendo capturar la excitación psíquica en general. El núcleo de la DMX según Koukopoulos corresponde a agitación psíquica, irritabilidad y marcada labilidad anímica, con o sin la presencia de otros síntomas excitatorios, proponiendo criterios diagnósticos operacionalizados<sup>(22)</sup> que ya se encuentran validados para la práctica clínica (Tabla 1). Otras características de este grupo de pacientes observados en el estudio de validación son: sexo masculino, menor edad, mayor posibilidad

de haber recibido tratamiento psiquiátrico a temprana edad, mayor número de episodios, mayores puntuaciones en la escala Clinical Global Impression (CGI) asociado a mayor severidad, menor valoración de funcionamiento global, mayor presencia de síntomas mixtos en el episodio índice, mayores antecedentes de abuso de sustancias, menor nivel educacional, menor probabilidad de haber sido hospitalizados y mayor prevalencia de ciclos rápidos<sup>(15)</sup>. Lo anterior sugiere fuertemente que nos encontramos ante un subgrupo de pacientes deprimidos que se diferencian claramente de los pacientes no mixtos, y que se distribuyen “transdiagnósticamente” en los trastornos del ánimo, no estando limitados a TB sino que se presentan frecuentemente también en TDM, lo que desafía nuevamente al DSM y apoya el modelo unitario de Enfermedad Maníaco-Depresiva de Kraepelin<sup>(14)</sup>.

Considerando la gravedad de estos pacientes, su curso más severo de enfermedad con alto riesgo suicida, mayor aparición de psicosis y ausencia de respuesta (o empeoramiento franco) con antidepresivos, recientemente se ha construido y validado una escala basada en los criterios diagnósticos de Koukopoulos, que pretende facilitar el diagnóstico y medir objetivamente la respuesta a tratamiento en estos pacientes. El estudio de validación de la KMDRS fue realizado por una red internacional de trastornos del ánimo, con pacientes ambulatorios americanos, italianos y chilenos (n=350) con DMX unipolar y bipolar, y es el único instrumento confiable y válido que tiene como objetivo el diagnóstico de DMX que se encuentra validado en nuestro contexto. La versión completa de esta escala puede encontrarse en Sani et al<sup>(23)</sup>

A la fecha solo se ha realizado 1 ensayo clínico controlado randomizado doble ciego para tratamiento de la DMX<sup>(24)</sup>. Este estudio multicéntrico americano analizó a 73 pacientes hombres y mujeres entre 18-



**Tabla 1.** Criterios de Koukopoulos para diagnóstico de Depresión Mixta (DMX) traducidos al español. Koukopoulos et al, 2007<sup>(22)</sup>

<b>Episodio Depresivo Mayor (DSM) + <math>\geq</math> 3/8 de los siguientes síntomas</b>
Agitación psíquica o tensión interna
Pensamientos acelerados o tumultuosos
Irritabilidad o rabia no provocada
Ausencia de retardo psicomotor
Más hablador de lo normal
Descripciones dramáticas de sufrimiento o accesos frecuentes de llanto
Labilidad anímica o marcada reactividad afectiva
Insomnio de conciliación

65 años con EDM agudo y presencia de 2-3 síntomas de episodio maníaco según DSM-IV, con diagnóstico de TDM y Trastorno Bipolar 2, que fueron randomizados a ziprasidona o placebo por 6 semanas. La presentación clínica más frecuente fue EDM con fuga de ideas, distractibilidad y reducción de la necesidad de dormir. Ziprasidona de tituló desde 40 mg/d V.O. y fue aumentada en 20-40 mg/d V.O. basados en síntomas objetivos y tolerabilidad con una dosis objetivo de 80-160 mg/d de ziprasidona. No se cambiaron las drogas basales durante el estudio. El resultado primario medido fue cambios en la escala Montgomery-Asberg (MADRS) en el transcurso del estudio. Los resultados secundarios fueron cambios en escalas Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP) y Mania Rating Scale from SADS-C (MRS). La respuesta a tratamiento fue definida como mejoría del 50% en MADRS y MRS. La remisión fue definida como MADRS  $\leq$ 9 y Young Mania Rating Scale (YMRS)  $\leq$ 11. Se encontró un efecto

muy significativo de ziprasidona, con tasas de respuesta de 52.9% y 28.9% para los grupos activo y control, respectivamente. La tasa de remisión fue de 50% para ziprasidona versus 18.4% para placebo. Los puntajes de MRS no variaron significativamente entre los grupos. Los resultados apoyan tanto la validez nosológica como la utilidad práctica del concepto de DMX. No hay estudios randomizados previos que evalúen respuesta a antipsicóticos atípicos en DMX, pero sí en manía mixta. Considerando los resultados en esta literatura, es posible que cualquier tipo de estado mixto, ya sea predominantemente depresivo o maníaco, responda más a antipsicóticos atípicos que a antidepresivos.

La Heterogeneidad Clínica de la Depresión Una revisión que aborda la invalidez de los sistemas clasificatorios oficiales respecto a la DMX no estaría completa sin revisar brevemente las otras formas de experimentar depresión. La práctica de la fenomenología psiquiátrica es indispensable incluso antes de comenzar a discutir diagnósticos, y es

una realidad que, desde su publicación, el sistema DSM ha llevado a una reificación de los criterios diagnósticos, de manera tal que los clínicos e investigadores no evalúan la clínica de los pacientes sino si éstos cumplen o no los criterios predefinidos, de una entidad que reiteradamente no resiste análisis de validez científica respecto a su condición categorial y a su utilidad clínica. En suma, no basta con simplemente decir “este paciente cumple criterios para un TDM”, ya que en la práctica existen miles de formas de cumplirlo.

Ghaemi et al<sup>(25)</sup> proponen una clasificación fenomenológica del espectro depresivo incluido en el amplio concepto de TDM. Habiéndonos ya referido en extenso a la DMX, pasamos a revisar las otras formas de depresión propuestas por los autores.

### **1. Depresión Neurótica**

Se define descriptivamente y sin relación a la teoría psicodinámica, como una mezcla de síntomas depresivos y ansiosos leves que según las clasificaciones actuales podríamos diagnosticar como “TDM comórbido con distimia y trastorno de ansiedad generalizada”. Estos pacientes se caracterizan por un curso crónico de depresión leve a moderada con prominentes síntomas ansiosos, así como una alta sensibilidad a estresores psicosociales que a menudo gatillan episodios depresivos unipolares breves y recurrentes. El principal problema de estos pacientes es su estado basal ansioso-depresivo y su escasa respuesta a antidepresivos. Estos pacientes se beneficiarían principalmente de psicoterapia. Ghaemi<sup>(26)</sup> propone criterios diagnósticos modificados propuestos originalmente por Sir Martin Roth (Tabla 2).

En la visión de estos autores, esta base depresiva leve no refleja una condición clínica separada sino un temperamento al que podríamos llamar distimia, no una enfermedad per sé, sino, como lo llamó Kraepelin, un “estado fundamental o constitu-

cional”, inseparable de la enfermedad del ánimo<sup>(14)</sup>.

### **2. Depresión Melancólica**

Es la depresión que encontramos en la psiquiatría clásica, descrita magistralmente por Hubertus Tellenbach<sup>(27)</sup>. Corresponde a una depresión severa y peligrosa en que el riesgo suicida es alto, generalmente no asociada a ansiedad, fásica, de duración hasta 1 año y caracterizada por retardo psicomotor severo y marcada anhedonia. La característica central de la melancolía es la completa ausencia de reactividad anímica: los pacientes no están lábiles como en la depresión mixta, ni mejoran transitoriamente con eventos psicosociales como en la depresión neurótica. Los eventos adversos no los hacen sentir peor porque literalmente “no pueden sentirse peor” y los eventos positivos tampoco los animan. Tellenbach asocia a este tipo de depresión un tipo específico de personalidad al que denomina *Typus Melancholicus*, caracterizado por la presencia de los rasgos de ordenalidad, concienziosidad, hiper/heteronomía e intolerancia a la ambigüedad<sup>(28)</sup>. Este tipo de depresión se da tanto en TDM como en TB, pero es más frecuente en el último. Por su severidad y potencial riesgo de muerte, requiere tratamiento rápido ya sea con terapia electroconvulsiva o antidepresivos tradicionales (ej: tricíclicos)

### **3. Depresión Pura**

Es una categoría frecuente que básicamente refleja la ausencia de las otras. Algunos pacientes deprimidos conservan reactividad anímica y algunos intereses, son funcionales e incluso pueden trabajar, no tienen sintomatología mixta y poca o ninguna ansiedad, su enfermedad es frecuentemente fásica con eutimia interepisódica, pero no muy recurrente. No son melancólicos, ni mixtos ni neuróticos, pero sí clínicamente deprimidos. Estos pacientes generalmente consultan a médicos generales,

**Tabla 2. Criterios Modificados de Roth para diagnóstico de depresión neurótica. Traducido y modificado de Ghaemi S.N., 2008**

A. Ánimo depresivo que lleva a sufrimiento subjetivo severo o marcada alteración funcional
B. 2-4 de los siguientes criterios: 1. Aumento o reducción de sueño 2. Reducción de interés en actividades habituales 3. Reducción de energía 4. Reducción de concentración 5. Apetito aumentado o disminuido 6. Ideación suicida No cumple criterios DSM-5 para un EDM (síntomas subsindromáticos depresivos)
C. Preocupaciones prolongadas o frecuentes, o ansiedad casi cada día la mayor parte del día, o sintomatología somática múltiple sostenida o frecuentemente recurrente (ej: molestias gastrointestinales, cefaleas, parestesias) sin causa somática secundaria
D. Criterios A al C presentes por lo menos 6 meses, durante la mayoría de cada día
E. Ánimo u otros síntomas aparentemente reactivos a cambios adversos o favorables en las circunstancias de la vida cotidiana
F. Ausencia de retardo psicomotor severo, culpa, ira, agitación o síntomas psicóticos
G. No se cumplen criterios diagnósticos del DSM durante más de la mitad de la duración de los síntomas de A a G.

neurólogos, ginecólogos u otros especialistas. Ghaemi et al señalan que estos pacientes serían quienes más responden a los antidepresivos modernos<sup>(25)</sup>.

#### 4. Depresión Vascular

Es un concepto relativamente nuevo que solo recientemente ha comenzado a ser explorado y comprendido, pero por las características de nuestra población resulta muy importante. Se define como sintomatología o episodios depresivos que comienzan a partir de la cuarta o quinta década de la vida, sin antecedentes previos de depresión, y que se asocian a anomalías de la sustancia blanca cerebral que correspon-

den a pequeños infartos microvasculares en contexto de hipertensión vascular cerebral en ausencia de clínica típica de accidente cerebrovascular por obstrucción de arterias cerebrales mayores. Los factores de riesgo típicos para desarrollar este tipo de depresión son hipertensión arterial y/o diabetes mellitus y/o enfermedad vascular. Es importante considerar que puede haber hipertensión cerebrovascular en ausencia de hipertensión arterial sistémica, por lo que la mayoría de los clínicos no diagnosticarían a estos pacientes con hipertensión, por lo tanto, no los tratarían con antihipertensivos. La diabetes se asocia específicamente a enfermedad de pequeños vasos,

lo que aumenta el riesgo de anomalías de sustancia blanca. Generalmente existe consenso del peor pronóstico asociado a este tipo de depresión, ya que los tratamientos antidepressivos tradicionales parecen ser menos efectivos en depresión vascular. Considerando la fisiopatología de la hipertensión cerebrovascular subyacente, el autor hipotetiza que un tratamiento antihipertensivo agresivo, con el objetivo de reducir la presión arterial cerebral, pudiera detener la progresión de la depresión vascular y/o potenciar cualquier beneficio potencial del tratamiento antidepressivo. Sin embargo, no hay estudios al respecto<sup>(6)</sup>.

## CONCLUSIONES

La depresión es una enfermedad mental extremadamente frecuente, que por su naturaleza representa una de las mayores causas de carga de enfermedad a nivel mundial. Para su tratamiento habitual, tanto a nivel primario como de especialidad, se utilizan como primera línea medicamentos agonistas de monoaminas, los cuales reiteradamente han fallado en demostrar efectividad clínicamente significativa. El TDM es una categoría diagnóstica creada como una forma de consenso político en la profesión a fines del siglo XX, y que no es científicamente válida ni clínicamente útil. Más bien representa un amplio espectro de cuadros clínicos diferenciables utilizando los validadores diagnósticos clásicos de la psiquiatría clínica. En la práctica clínica habitual resulta esencial identificar y tratar adecuadamente estos subtipos de depresión para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Es imperativo generar nuevas fuentes de evidencia randomizada que nos permitan validar tratamientos efectivos para los diferentes formas de depresión en la práctica clínica habitual.

## REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Reference Life Table. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018.
2. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(8):1362-1370.
3. Bennabi, D., Charpeaud, T., Yrondi, A., Genty, J. B., Destouches, S., Lancrenon, S. et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC psychiatry*. 2019., 19(1), 262: 1-12.
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L., Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366.
5. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
6. Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. *BMJ*. 2008 Apr 12;336(7648).
7. McCormack J, Korownyk C. Effectiveness of antidepressants. *BMJ*. 2018;360:k1073.
8. Ghaemi S.N. *Clinical Psychopharmacology*. New York: Oxford University Press. 2019.

9. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori P, Trivedi M, Sackheim H et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-142.
10. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
11. Ministerio de Salud. Guía Clínica “Depresión en personas de 15 años y más”. Santiago, MINSAL. 2013.
12. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry*. 2013;203(1):3-5.
13. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(1):4-16.
14. Kraepelin E. *La Locura Maníaco Depresiva*. Traducción de Cap. XI “Das manisch-depressive Irresein” en “*Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*”/ Vol. III pp 1183-1395. Madrid: Ergon 2013.
15. Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, Holtzman N, Dalley S, Girardi P et al. Koukopoulos’ diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord*. 2014;164:14-18.
16. Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, D’Amico S, de Pisa E, Simonetto C. Un syndrome dépressif mixte [Mixed depressive syndrome]. *Encephale*. 1992;18 Spec No 1:19-21.
17. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*. 2004;19(2):85-90.
18. Akiskal HS, Benazzi F. Validating Kraepelin’s two types of depressive mixed states: “depression with flight of ideas” and “excited depression”. *World J Biol Psychiatry*. 2004;5(2):107-113.
19. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):791-798.
20. Benazzi F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Compr Psychiatry*. 2001;42(2):139-143.
21. Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord*. 2018;232:9-16.
22. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2007: 115 (Suppl. 433): 50–57
23. Sani G., Vöhringer P., Barroilhet S., Koukopoulos A., Ghaemi S.N. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An international mood network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord* (2018). 9-16.
24. Patkar A., Gilmer W., Pae Ch., Vöhringer P., Ziffra M., Pirok E et al. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4):e34757.
25. Ghaemi SN, Vöhringer PA, Vergne DE. The varieties of depressive experience: *diagnosing mood disorders*. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(1):73-86.
26. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord*. 2008;10(8):957-968.
27. Tellenbach H. *Melancolía*. Madrid: Edi-

ciones Morata, 1976

28. Ambrosini A, Stanghellini G, Langer AI. El Typus melancholicus de Tellenbach en la actualidad: una revisión sobre la personalidad premórbida vulnerable a la melancolía. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011;39(5):302-311.

# Rol de las Hormonas Tiroideas en la Depresión.

## Role of Thyroid Hormones in Depression.

Luis Risco N.<sup>a,b,c,d,e</sup>, Pablo Aguilera H.<sup>a,b,c</sup>

### RESUMEN

*Durante décadas el modelo fisiopatológico predominante para explicar la etiología de los trastornos del ánimo ha estado basado en el desequilibrio de los sistemas neuroquímicos cerebrales, un concepto que terminó siendo insuficiente para dar cuenta de la amplia variedad de aspectos clínicos, analíticos y terapéuticos propios de estos cuadros clínicos. Las hormonas tiroideas regulan una serie de procesos cerebrales complejos y específicos, por lo que es altamente probable que tengan implicancias fisiopatológicas en los trastornos del ánimo. Diversos autores han demostrado disfunciones en el sistema tiroideo en episodios depresivos, donde si bien no hay una alteración en la producción de hormonas, existe lo que se conoce como hipotiroidismo funcional. Estas alteraciones periféricas tendrían eventualmente representación a lo largo de toda la extensión del eje Hipófisis-Hipotálamo-Tiroideo (HHT). En este artículo, los autores además examinan evidencia que apoya el uso de hormonas tiroideas en el tratamiento de la depresión refractaria y se entregan además recomendaciones para su uso según la experiencia local.*

**Palabras claves:** *depresión, depresión refractaria, hormona tiroidea, administración suprafisiológica de hormona tiroidea*

### ABSTRACT

*For decades the predominant pathophysiological model to explain the etiology of mood disorders has been based on the imbalance of brain neurochemical systems, a concept that ended up being insufficient to account for the wide variety of clinical, analytical and therapeutic aspects of these clinical pictures. Thyroid hormones regulate a series of complex and specific brain processes, so it is highly probable that they have pathophysiological implications in mood disorders. Several authors have demonstrated dysfunctions in the thyroid system in depressive episodes, where although there is no alteration in hormone production, there is what is known as functional hypothyroidism. These peripheral alterations would eventually be represented along the entire length of the Pituitary-Hypothalamic-Thyroid (HHT) axis. In this article, the authors also review evidence supporting the use of thyroid hormones in the treatment of refractory depression and provide recommendations for their use based on local experience.*

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Diciembre 2021

<sup>a</sup> Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>c</sup> Psiquiatra.

<sup>d</sup> Profesor Asociado.

<sup>e</sup> Unidad de Trastornos Bipolares.

**Key words:** *depression, refractory depression, thyroid hormone, supraphysiological administration of thyroid hormone.*

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones endocrinas observadas en los Trastornos del Ánimo (TA) son diversas y constituyen, en muchos sentidos, una mirada de eventos difícil de integrar en hipótesis parsimoniosas en orden a mantener una perspectiva coherente. No ha sido posible aclarar si esos hallazgos son epifenómenos, resultado de procesos fisiopatológicos eventualmente propios de los TA, factores etiológicos o concurrentes que determinan tales trastornos, o perfiles específicos de estados clínicos y evolutivos de esas condiciones. Es evidente que el modelo predominante en las últimas décadas, basado en los desequilibrios de los sistemas neuroquímicos que explicarían la fisiopatología de los TA es insuficiente para la comprensión de múltiples aspectos clínicos, terapéuticos y analíticos ya considerados inherentes a los TA. Es muy probable que los principales eventos determinantes de estos trastornos precedan a los cambios encontrados en los sistemas neuroquímicos, y que correspondan realmente a resultados de procesos patológicos previos, probablemente de tipo endocrinológico, inflamatorio, cronobiológico o trófico, entre otras posibilidades. Aquí revisamos en particular aquellos procesos relacionados con la funcionalidad del eje HHT y su posible pertinencia en relación con la fisiopatología de los TA.

### Eje Hipófisis-Hipotálamo-Tiroideo (HHT)

La influencia que ejerce el eje HHT sobre el desarrollo y la funcionalidad del SNC es muy compleja y dista mucho de ser entendida en detalle. Las hormonas tiroideas (TH) regulan una serie de procesos en el desarrollo ontogenético del SNC, como la secuenciación de eventos de la prolifera-

ción neuronal y la plasticidad temprana, y continúan regulando otros aspectos sensibles del funcionamiento del SNC incluso en el cerebro adulto, como la diferenciación neuronal y glial, así como la mielinización<sup>(1)</sup>. Las TH tienen un papel principal en la regulación genética, neuromodulación, cotransmisión, actividad sináptica y procesos tróficos del SNC<sup>(2)</sup>, entre muchos otros aspectos críticos de la actividad neuroquímica cerebral. Desde esta perspectiva, parece poco probable que el eje HPT no tenga implicaciones fisiopatológicas en el grupo de trastornos que consideramos como Trastornos del Ánimo (TA). Por ello, no es de extrañar que en un porcentaje significativo de pacientes deprimidos se presenten reportes de alteraciones tiroideas, entre los que el más frecuente es el hipotiroidismo subclínico<sup>(3)</sup>. También se ha reportado una alteración de la respuesta de TSH a la estimulación de TRH (test TRH-TSH), altos niveles de anticuerpos antitiroideos en pacientes deprimidos con enfermedad tiroidea, y altas tasas de TRH en el LCR de pacientes deprimidos<sup>(4)</sup>. Por otro lado, ciertos aspectos clínicos apoyan la compleja relación entre las alteraciones del eje HHT y la evolución de los TA, como el hecho de que las alteraciones tiroideas son factores de riesgo reconocidos para evolucionar a ciclos rápidos en pacientes bipolares, así como el efecto del uso de hormonas tiroideas a dosis suprafisiológicas en la depresión refractaria en pacientes eutiroideos o hipotiroideos subclínicos<sup>(1,5)</sup>.

### Hormonas Tiroideas Periféricas

Bahls y cols.<sup>(6)</sup> en un análisis detallado de diversos hallazgos de hormonas tiroideas periféricas en pacientes depresivos, señala que durante episodios depresivos habría un aumento de T4 en sangre periférica y LCR, que se normaliza cuando se alcanza la eutimia. También habría un aumento en la conversión de T4 en rT3 (que es inactivo en términos de la funcionalidad del



eje HHT) debido a un aumento en la actividad de la enzima Deiodinasa III, y una inhibición de Deiodinasa II, probablemente secundaria a un aumento de cortisol. En términos generales, se trataría de una situación de hipotiroidismo central relativo. Hasta un 15-20% de los pacientes deprimidos presentarían una insuficiencia tiroidea mínima, por tanto con una respuesta reducida a los antidepressivos (AD), encontrándose esta condición hasta en un 52% de los pacientes con depresiones refractarias.

La intensidad de los episodios y el tiempo de evolución son seguramente variables que influyen en la actividad del eje HHT en los episodios depresivos, entre otros factores además de las interacciones farmacológicas. Kamble y cols.<sup>(7)</sup> en un estudio que compara grupos de pacientes con diferentes grados de depresión con controles, ha informado que a mayor gravedad de la depresión hay mayor presencia de T4 periférico y mayor reducción de TSH. Williams y cols.<sup>(8)</sup> describen en un metanálisis un aumento de T4 y una disminución de TSH asociados a un mayor tiempo de evolución del trastorno depresivo.

### **Hormona Tiroestimulante (TSH) y Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH)**

Con respecto a los neuropéptidos TRH-TSH en los TA, los análisis de Bahls<sup>(6)</sup> resumen los resultados de TRH como inconsistentes, es decir: habría un aumento de TSH durante los episodios depresivos, un aumento de la secreción nocturna de TSH, y un aplanamiento de la respuesta de TSH a TRH en un 25-30% de los pacientes deprimidos. Asimismo, se ha reportado una recaída precoz en los casos en los que no existe normalización de la baja respuesta descrita de TSH a TRH. Por otro lado, habría un aumento de la respuesta de TSH a TRH en un 10-17% de los pacientes depresivos. En este ámbito, un estudio observacional chileno<sup>(10)</sup> ha demostrado con bastante claridad que la respuesta de TSH

a TRH en pacientes en un primer episodio depresivo de tipo melancólico sin tratamientos previos, lo que elimina la influencia de los fármacos en el análisis, está fuertemente disminuida, con un aumento de T3 menor de lo esperado 2 horas después de la administración de TRH. La implicación de este hallazgo podría significar que ya existiría una alteración del eje HHT al inicio del trastorno depresivo, no siendo posible descartar un papel etiológico del eje HHT en el trastorno. Estos resultados pueden sugerir que agregar hormonas tiroideas desde el comienzo del tratamiento podría brindar mejores resultados. Garlow<sup>(9)</sup> ha comparado un grupo de pacientes con Sertralina más placebo en la depresión frente a otro con Sertralina más T3 en dosis similares a las utilizadas en el hipotiroidismo. Los resultados a las 8 semanas no mostraron diferencias. Los factores que podrían influir en estos resultados podrían ser que las hormonas tiroideas tardan entre 2 y 8 semanas en actuar y que se requieran dosis más altas de T3. En Chile se realizó un estudio comparando pacientes deprimidos con Fluoxetina más placebo versus Fluoxetina más T3 en dosis habituales<sup>(10)</sup>; se evaluaron imágenes cerebrales considerando los cambios imagenológicos típicos de la respuesta a la depresión y de la respuesta a hormonas tiroideas propios del tratamiento del hipotiroidismo. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos de placebo y grupos con T3.

Quizás en algunos aspectos de los TA las alteraciones tiroideas tengan una mayor expresión, pero no han merecido más estudios. Gunnarson y cols.<sup>(11)</sup>, por ejemplo, han demostrado que los rendimientos de la memoria en la depresión no tienen correlación con los niveles de T3 y T4, pero existe una correlación positiva entre la falla de la memoria y los niveles de TSH en pacientes con depresión.

### **Tratamientos farmacológicos**

En cuanto a la influencia farmacológica sobre los niveles de hormonas tiroideas, existe una serie de datos que aclaran la influencia de diversas sustancias en la regulación del eje HPT. Una revisión sobre el tema de Gitlin<sup>(12)</sup> refiere que algunos AD, entre ellos Fluoxetina e IMAOs, disminuyen los niveles de T4 y T4 libre; Fluoxetina, Litio y Carbamazepina aumentan la actividad de la Deiodinasa I y II y reducen la actividad de la Deiodinasa III; el Litio reduce la liberación y distribución de yodo; y la Carbamazepina aumenta el metabolismo de las hormonas tiroideas por inducción enzimática hepática. Probablemente, varios otros psicofármacos afecten la fisiología del eje HHT, no estando aún descritas tales incidencias. Eker<sup>(13)</sup> ha evaluado la respuesta del eje HHT a los AD noradrenérgicos, serotoninérgicos y duales en términos de TSH, T4 y T4 libre. Los AD adrenérgicos reducen la TSH y los AD serotoninérgicos la aumentan, aun cuando ambos no afectan la concentración de T4 libre, por lo que tales hallazgos son difíciles de integrar con lo que se conoce sobre la fisiología del eje HHT.

### **Administración suprafisiológica de hormonas tiroideas en depresión refractaria**

Una recomendación clínica desde la década de 1990 en depresiones refractarias a ensayos múltiples o complejos con antidepresivos y estabilizadores del ánimo es la administración de dosis suprafisiológicas de TH. Consiste en dosis que superan ampliamente a las utilizadas en condiciones como el hipotiroidismo, siendo ésta, según las recomendaciones de la Asociación Americana de Psiquiatría a principios de la década de 2000, de 400-600 µgr / día de T4 o dosis normalmente usadas en hipotiroidismo de T3. Las recomendaciones actuales de los expertos<sup>(14)</sup> aconsejan el uso de T3 o T4, junto con antidepresivos (ex-

cepto en cicladores rápidos), durante 4-12 meses en el período agudo, aunque no se pronuncian sobre hormonas tiroideas en esquemas de mantenimiento. Sugieren ser conscientes de la densidad ósea si se usa durante períodos prolongados y / o en pacientes de edad avanzada. En general, este ensayo hormonal está infrutilizado, principalmente por desconocimiento del formato de prescripción, que no se difunde adecuadamente.

Se han realizado diferentes evaluaciones para determinar si T3 es más eficiente que T4 o viceversa. Los resultados no son unánimes, pero en general están más orientados al beneficio de T4. La literatura es escasa al respecto así como sobre la eficacia de las TH en aspectos específicos de los MD. En los informes mejor configurados metodológicamente<sup>(5,15)</sup> se observa precisamente que T4 tiene un rendimiento eventualmente mejor que T3; también reportan su eficacia en los diferentes estados evolutivos y sindromáticos: T4 tiene mejores resultados, principalmente en mujeres y en depresión, menos en hombres, estados mixtos y pacientes maníacos.

Se desconoce por qué los respondedores a estos procedimientos no presentan los efectos secundarios esperados a tales dosis, principalmente la condición de salud potencialmente mortal conocida como Tormenta Tiroidea, es decir: fiebre, temblor generalizado, insomnio, taquicardias y arritmias, entre otros síntomas. De hecho, un buen marcador clínico temprano para un paciente que responderá a dosis suprafisiológicas de TH es que no tenga ni escalofríos ni palpitations con dosis de T4 superiores a 150-200 µgr / día. En nuestro contexto, contamos con experiencia clínica en la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile, con más de 30 pacientes respondedores<sup>(10)</sup>, siendo solo algunos de esos pacientes dados de alta por efectos secundarios; en general, se

retiraron después de la instalación de las TH los fármacos utilizados al comienzo del ensayo, dejando a los pacientes solo con T4. La dosis más alta utilizada fue de 500 µg / día, y no encontramos respuestas sa-

tisfactorias por debajo de 350 µg / día. Las recomendaciones de nuestra Unidad para el uso de TH en dosis suprafisiológica se enumeran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Recomendaciones para la administración suprafisiológica de T4 en Depresión Refractaria

- Depresión refractaria (uno o más ensayos con antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo) Unipolar o Bipolar
- Uso de T4 (Levotiroxina)
- Preferiblemente mujeres
- Dosis de 350 µgr / día o más
- Los efectos clínicos de la TH tienen lugar entre 15 y 60 días después de alcanzar la dosis objetivo
- En los respondedores no hay tirotoxicidad, que suele aparecer por encima de 150-200 µgr / día
- La demostración de hipotiroidismo no es esencial
- Se puede requerir la retirada cautelosa de terapias previamente instaladas
- Puede producirse hipomanía inducida por fármacos

## CONCLUSIONES

Es muy probable que exista una amplia y desconocida interacción, influyente en la determinación de la evolución de largo plazo de los TA, entre la funcionalidad del eje HHT y la de los circuitos o sistemas reguladores de la variable que hoy denominamos Ánimo. Es claro también que esta desconocida interacción aún no es apropiadamente considerada en los esquemas con los cuales en la actualidad se representan los modelos acerca de la fisiopatología de los TA. En la medida en que se mantenga esta situación, es probable que un número

importante de pacientes con TA tengan peor respuesta terapéutica que la deseable. Los escasos datos acerca de la señalada interacción son aún contradictorios y prácticamente imposibles de integrar en una hipótesis única y parsimoniosa, por lo cual conclusiones relativas a la fisiopatología de los TA o acerca de precisiones clínicas sobre el uso de TH en los planes de tratamiento son aún tentativas o derivadas de la experiencia de algunos pocos clínicos que las han ensayado. Como se trata de un área probablemente poco lucrativa en términos generales, es probable que el conocimiento en este ámbito dependa

de los esfuerzos de grupos universitarios o independientes, por lo cual es probable que falten aún algunas décadas de trabajo para alcanzar un modelo definitivo sobre el tema, que probablemente sea más importante de lo que hoy consideramos para muchos pacientes que todavía no se pueden identificar del todo.

## REFERENCIAS

1. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, Arzani C, Masotti M, Respino M, Antonioli M, Vassallo L, Serafini G, Perna G, Pompili M, Amore M. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:327-42.
2. Araya, A, Massardo T, Fiedler J, Risco L, Quintana JC and Liberman C.: (March 7th 2012). *Depressive Disorders and Thyroid Function, Thyroid and Parathyroid Diseases - New Insights into Some Old and Some New Issues*, Laura Sterian Ward, IntechOpen.
3. Leslie, A; Castillo, C; Espinoza, R; Muhr, J; Igor, M; Millán, F; Risco, L: Trastornos del Ánimo y función tiroidea en pacientes hospitalizados. *Rev Trastornos del Ánimo* 5(1): 51-57, Junio 2009.
4. Gewirtz, G.; Malaspina, D.; Hatterer, J.; Feureisen, S.; Klein, D.; Gorman, J.: Occult thyroid dysfunction in patients with refractory depression. *Am. J. Psych.* 145: 1012-1014, 1988.
5. Stamm, T; Lewitzka, U et al: Supraphysiologic doses of Levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 75:2, February 2014.
6. Bahls S-C; Amaral de Carvalho G: A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão. *Rev. Bras. Psiquiatria*. vol.26 no.1 São Paulo Mar. 2004.
7. Kamble M, Nandedkar P et al.: Thyroid Function and Mental Disorders: An Insight into the Complex Interaction. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jan; 7(1): 11–14.
8. Williams MD, Harris R et al: Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Mar;70(3):484-92.
9. Garlow S, Dunlop B et al: The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* Volume 46, Issue 11, November 2012, Pages 1406-1413.
10. Risco, L., González, M., Garay, J., Arancibia, P., Nuñez, A., Hasler, G., Galleguillos, T. (2003). Evaluación funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en episodio depresivo mayor único: ¿desregulación a nivel central?. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, Vol.66, N°.4, (2003), pp. 320-328.
11. Gunnarsson T; Sjöberg S. et al.: Depressive Symptoms in Hypothyroid Disorder with some Observations on Biochemical Correlates. *Neuropsychobiology* 2001;43:70–74.
12. Gitlin M, Altshuler L et al.: Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci*. 2004 Sep;29(5):383-6.
13. Eker S, Akkaya C.: Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008) 955–961.
14. Expert Consensus Guidelines Series: Medication Treatment for Bipolar Disorders, 42-43; 2000.
15. Walshaw, P; Gyulai, L et al: Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: a double-blind

placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disorders* 20(7) May 2018.

# Depresión Vascular: reporte de caso y revisión bibliográfica.

Vascular depression: case report and literature review.

Pablo Aguilera H.<sup>a,b</sup>, Jose Arancibia R.<sup>a,c</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** La depresión tardía (LLD) se ha convertido en un importante problema de salud mental en la población geriátrica con importantes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, así como también en los fondos públicos de salud. Se han propuesto implicaciones de diversos sistemas para dilucidar la etiología de la LLD, siendo la enfermedad vascular la mejor estudiada.

**Objetivo:** Revisar el cuadro clínico y algunos de los sistemas implicados en la LLD, profundizando en la enfermedad vascular con el aporte de un caso clínico.

**Método:** Presentamos el caso de una mujer de 76 años con una historia de Trastorno Depresivo Mayor de dos años de evolución sometida a un tratamiento progresivo y vigoroso con antidepresivos y ansiolíticos, que ingresa en la unidad de agudos geriátricos por cuadro catatónico progresivo en las últimas dos semanas. Realizamos una revisión bibliográfica sobre la LLD y específicamente de la Depresión Vascular, centrándonos en la clínica y el diagnóstico.

**Conclusiones:** La hipótesis vascular propone que la enfermedad cerebrovascular puede predisponer, precipitar o perpetuar algunas LLD. La definición de Depresión Vascular está compuesta tanto por carac-

terísticas clínicas como por hallazgos en la Resonancia Magnética, es decir, la presencia de factores de riesgo vascular con Disfunción Ejecutiva de Depresión (DED) e Hiperintensidades de la Sustancia Blanca. La DED se caracteriza por retraso psicomotor, apatía, deterioro del insight y discapacidad conductual, siendo esta última una característica principal en relación a la respuesta farmacológica de los antidepresivos, que suele ser más lenta, pobre o anormal en comparación con la población más joven. Los procesos prefrontales son el producto de la acción de múltiples neurotransmisores, por esto la eficacia limitada de los antidepresivos ampliamente utilizados, como los ISRS y Tricíclicos. Evidencia temprana respalda las intervenciones psicológicas para reducir los síntomas depresivos y la discapacidad, como posiblemente también aumentar las tasas de remisión.

**Palabras clave:** Depresión, Depresión tardía, Depresión vascular, Disfunción ejecutiva de la depresión, Catatonía De

## ABSTRACT

**Background:** Late life depression (LLD) has become a serious mental health issue in the geriatric population with important

Recibido: Agosto 2021

Aceptado: Diciembre 2021

<sup>1</sup> Unidad de Psiquiatría, Hospital de Buin, Chile

<sup>2</sup> COSAM Vitacura, Chile

repercussions in the quality life of patients and their relatives, as in the public health funds. Implications of diverse systems have been proposed to elucidate the aetiology of the LLD, being the vascular disease the best studied.

**Objective:** To review the clinical picture and some of the systems implicated in the LLD, elaborating on the vascular disease with the contribution of a clinical case.

**Method:** We report a 76 years-old woman with a two years history of Major Depressive Disorder subjected to a progressive and vigorous antidepressant and anxiolytic treatment, admitted to the acute geriatric unit due to progressive catatonic symptoms on the last two weeks. We perform a bibliographic review about the LLD and specifically of the Vascular Depression, focusing on the clinic and diagnosis.

**Conclusions:** The vascular hypothesis proposes that cerebrovascular disease may predispose, precipitate or perpetuate some LLD. Vascular Depression definition is composed by both clinical features as MRI findings, i.e. the presence of vascular risk factors with Depression-executive dysfunction (DED) and White matter hyperintensities (WMHs). DED is characterised by psychomotor retardation, apathy, impaired insight and behavioural disability, being the latter a main feature for pharmacological response to antidepressants, which is usually slower, poorer or abnormal in comparison to younger population. Prefrontal processes are supported by multiple neurotransmitters, thus the limited effectiveness of widely used antidepressants, such as SSRIs and TADs. Early evidence supports psychological interventions to reduce depressive symptoms and disability as possibly to increase remission rates.

**Key words:** Depression, Late life depression, Vascular depression, Depression-executive dysfunction, Catatonia

## REPORTE DE CASO

Mujer de 76 años, casada, ama de casa, Mescolaridad básica completa, consulta en Servicio de Urgencias por cuadro de dos semanas de retraso psicomotor, ánimo disminuido y comentarios autolíticos, además de pérdida de peso de aproximadamente 10 kilogramos en los últimos 2 meses. Tiene antecedentes de Hipertensión Arterial y Trastorno Depresivo Mayor (MDD) en tratamiento con Venlafaxina, Bupropión, Risperidona y Etifoxina desde hace dos años. Las evaluaciones de médicos clínicos y neurólogos, los análisis estándar y la Tomografía Computarizada de Cerebro se informan como normales. Ingresa en la Unidad de Agudos Geriátricos con el diagnóstico de Síndrome Catatónico presumiblemente secundario al trastorno depresivo de base, prescribiéndose estudios complementarios, en este caso Resonancia Magnética con Gadolinio, punción lumbar (incluyendo Bandas Oligoclonales e Índice IgG/Albúmina), EEG estándar y solicitud de valoración al Servicio de Psiquiatría de Enlace.

En nuestra primera evaluación la paciente muestra psicomotricidad retardada, con perplijidad y restricción afectiva, mutismo con respuestas cortas pero lógicas y orientación conservada. Se observa fascie hipomímica con fijación de la mirada y estereotipia de manos, del examen físico se obtiene rigidez del tronco superior y flexibilidad cérica. Producto de su cuadro clínico no es posible evaluar pensamiento ni percepción, consciencia de enfermedad ni funciones cognitivas superiores. Por historia del cuadro y síntomas presentes a la evaluación se realiza prueba terapéutica con 2 mg de Lorazepam IM. Es reevaluada 30 minutos después, observando mayor expresión facial, reducción de la rigidez del tronco superior, ausencia de flexibilidad cérica, estereotipias y fijación de la mirada. Se realiza estudio con RM y Electroencefé-

falograma.

- RM de cerebro con Gadolinio: leve disminución de volumen del parénquima encefálico, algo por sobre lo esperado para la edad. Focos de aspecto gliótico inespecífico de la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales.
- Electroencefalograma estándar: video EEG digital estándar en paciente que alterna entre vigilia y somnolencia que muestra trazado irregular sin focalidad lenta ni actividad epileptiforme. Registro dentro de límites fisiológicos para la edad.

El examen neurológico no es compatible con focalidad neurológica, además el resto de estudios se informa como normal para la paciente, con esto se puede descartar una etiología orgánica. En suma, la paciente puede trasladarse a la Unidad de Psiquiatría.

Con el fin de profundizar en la historia clínica, se programa una entrevista con la hija de la paciente. Refiere un cuadro clínico de aproximadamente dos años de síntomas depresivos, descritos como ánimo bajo, falta de placer en las actividades que antes disfrutaba, insomnio y anorexia con pérdida de peso de aproximadamente 15 kilogramos, posteriormente se le suma conducta errática e ideas delirantes. La paciente interpreta los estímulos ambientales como amenazas, argumentando que ha sido buscada para pagar viejas deudas familiares. En este contexto es valorada por un Neurólogo, proponiendo Enfermedad de Alzheimer como causante de la sintomatología. Posteriormente un Geriatra planteó un Trastorno Depresivo Mayor, prescribiendo Escitalopram y derivando al Psiquiatra, aproximadamente un año antes del episodio actual.

La familia describe una respuesta clínica adecuada al primer ensayo con antidepresivo (AD), resolviendo los síntomas psi-

cóticos y conductuales, de todos modos persistía el estado de ánimo bajo y la anhedonia, por lo que el psiquiatra cambió el AD a Venlafaxina XR hasta 225 mg por día, agregando Risperidona hasta 3 mg y Etifoxina hasta 200 mg por día. Luego de este ensayo se reducen los síntomas depresivos, alcanzando un buen desempeño en las actividades diarias, manteniéndose así hasta dos meses previos a la consulta. De todos modos, la familia señala que aun cuando se resuelven los síntomas más disruptivos, permanece un leve retraso psicomotor, además de una reducción del lenguaje, tanto en el volumen como en la velocidad.

Como ya se comentó, después de un año de mejoría sostenida con el antidepresivo la paciente sufre estrés psicológico al ser víctima de robo. Aproximadamente dos semanas después del evento traumático resurgen los síntomas depresivos, siendo descritos por la familia como baja del estado de ánimo, retardo generalizado, incluyendo mutismo y anorexia con pérdida objetiva de peso. La paciente ahora sospecha de los vecinos, argumentando que planean hacerle pagar las faltas de su padre. Además, expresó en un par de ocasiones ideas autolíticas, como lanzarse de un coche en marcha o tirarse al tráfico cuando tenía que salir de casa. Tras la valoración del psiquiatra tratante, se modifica la medicación actual, añadiendo Bupropion hasta 150 mg al día y reduciendo Venlafaxina a 150 mg al día. Se obtiene una respuesta tórpida, empeorando los síntomas psicomotores: enlentecimiento del habla y de las actividades físicas ya reducidas, negativa a comer y perturbación del ciclo del sueño (insomnio de conciliación y mantenimiento). Tras el fracaso del intento farmacológico la paciente es remitida al Servicio de Urgencias para estudio y manejo.



## DISCUSIÓN

La Depresión Tardía (LLD, Late Life Depression), es un término común para referirse a la depresión en los ancianos, se define como cualquier episodio depresivo que tiene lugar después de los 65 años<sup>1</sup>. A diferencia de los trastornos depresivos en la población más joven, la LLD se asocia comúnmente con enfermedad cerebrovascular y lesiones microvasculares, particularmente representadas como Hipertensidades de la Sustancia Blanca (WMHs, White Matter Hyperintensities) en la Resonancia Magnética, lagunas subcorticales, microinfartos y microhemorragias, cambios/atrofia de la sustancia gris frontal y temporal, patologías neurodegenerativas y cambios bioquímicos relacionados<sup>2</sup>.

Alexopoulos et al., en 1997, propusieron que pequeñas lesiones vasculares son capaces de afectar críticamente las regiones frontales y subcorticales conduciendo a una disfunción progresiva de las vías monoaminérgicas, por lo tanto, a la patogenia de la depresión<sup>3</sup>. También se ha propuesto la hipótesis de la depresión por homocisteína, en la que niveles elevados de homocisteína conducen a enfermedad cerebrovascular y deficiencia de neurotransmisores, nuevamente un vínculo con la patogénesis de la depresión<sup>4</sup>. Otro mecanismo propuesto para la LLD es la disfunción endotelial, ya que el deterioro de la función endotelial se piensa como la etapa final de los fenómenos inflamatorios presentes en la depresión del adulto mayor<sup>5</sup>. Ha cambiado la visión anterior de LLD de lesional a multifactorial, incluyendo homocisteína, mecanismos inmunológicos, disfunción endotelial, etc., que interactúan de formas complejas conduciendo a la depresión, aunque se requiere más investigación para explorar estas interacciones<sup>6</sup>. Por su "base orgánica", aquellos factores etiológicos que se solían identificar con el trastorno han pasado del antiguo concepto

de "Depresión Aterosclerótica"<sup>7</sup> al concepto de "Depresión Vascular" (VaDep, Vascular Depression). De esta forma, la hipótesis de VaDep propuesta por Alexopoulos et al. argumenta que la Enfermedad Cerebrovascular (ECV) puede predisponer, precipitar o perpetuar algunos síntomas depresivos geriátricos como consecuencia del daño estructural de los circuitos frontales-subcorticales<sup>8</sup>.

Según estudios basados en MRI, la VaDep representa hasta el 50% de las LLD. Krishnan et al., impulsados por técnicas de neuroimagen modernas, acuñaron la entidad de "VaDep definida por RM", que incluye, por definición, los hallazgos de ECV en la RMI<sup>9</sup>. Se sugirió que los pacientes con VaDep tenían un perfil distinto y una asociación positiva con la hipertensión, lo que respalda el concepto de VaDep como un subtipo único y válido de LLD<sup>10</sup>. La literatura sobre Resonancia Magnética que apoya la hipótesis VaDep muestra que la pérdida del volumen cerebral y de la integridad de la sustancia blanca se asocia con peor respuesta clínica<sup>12,13</sup>, relacionándose así un mayor vínculo con el deterioro cognitivo<sup>14</sup>. Nuestra paciente presenta una historia clínica de hipertensión arterial y un cuadro depresivo de difícil manejo desde hace 2 años, siendo necesario el uso de un antidepresivo vigoroso para alcanzar la mejoría clínica, a pesar de una buena adherencia a la medicación luego de un evento estresante leve la paciente sufre un empeoramiento de su estado anímico basal con un retraso psicomotor progresivo, que termina en catatonía. Llama la atención la presencia de WMHs en la resonancia magnética, además de los cambios neurodegenerativos generalizados.

Las manifestaciones clínicas de la VaDep son distintas a otras presentaciones de LLD<sup>15</sup>. La diferencia puede ser secundaria a la edad de inicio de la depresión, debido a que las VaDep tienden a tener una edad de inicio más tardía<sup>16</sup>. Nuestra paciente no

tenía antecedentes psiquiátricos hasta los 74 años, cuando se presentan los síntomas depresivos, en ausencia de eventos estresantes.

La presentación clínica de la VaDep se caracteriza por retraso psicomotor, abulia y apatía. El historial médico de hipertensión está presente y el historial familiar de depresión está ausente. El deterioro cognitivo está comúnmente presente, con disfunción ejecutiva y velocidad de procesamiento deteriorada. A veces, la discapacidad funcional puede ser desproporcionada con respecto a la gravedad del deterioro cognitivo. En resumen, los pacientes que padecen una VaDep tienen un mayor deterioro cognitivo y discapacidad en comparación con los pacientes depresivos no vasculares<sup>17,18,19</sup>. Volviendo a nuestra paciente, el episodio actual se caracteriza por retraso psicomotor, abulia y apatía, que derivó en clínica psicótica y catatónica. Incluso cuando la primera valoración es compatible con catatonía, si buscamos las características descritas anteriormente, podemos encontrar retraso psicomotor, disfunción ejecutiva y alteración de la velocidad de procesamiento. Cuando se pregunta a la familia sobre el episodio anterior, se describe un cuadro clínico caracterizado por estado de ánimo depresivo, adinamia y anhedonia, rasgos centrales para identificar cualquier EDM, las características especiales en nuestro paciente son el compromiso psicomotor además, de nuevamente, de abulia y apatía. Otro rasgo importante es la resistencia al ensayo antidepressivo, si bien se sabe que hasta un 30% de los pacientes sometidos a un ensayo con AD pueden ser resistentes a tratamiento, en este caso llama la atención el vigor necesario para alcanzar una mejoría clínica. Tras la remisión de los síntomas disruptivos, la familia constata síntomas residuales consistentes en un leve retraso psicomotor y una reducción del volumen y velocidad del habla.

Incluso si un EDM es diagnosticado, tratado y estudiado por psiquiatras, los manuales de diagnóstico no reconocen el diagnóstico de VaDep ni abordan su curso resistente al tratamiento. Además, la Resonancia Magnética se usa comúnmente para descartar causas orgánicas de síntomas psiquiátricos en lugar de validar un diagnóstico psiquiátrico. De esta forma, es evidente la elusividad que queda sobre la definición de esta entidad y sus criterios diagnósticos, complicando así los estudios en esta área y la introducción de opciones terapéuticas<sup>20</sup>.

## REFERENCIAS

1. Sivertsen H, Bjorklof GH, Engedal K, Selbaek G, Helvik AS. Depression and quality of life in older persons: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40:311–39.
2. Santos M, Gold G, Kovari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, Giannakopoulos P. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke*. 2009;40:3557–62.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 915–22.
4. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, et al. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:861–7.
5. Myers PR, Parker JL, Tanner MA, Adams HR. Effects of cytokines tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta on endotoxin-mediated inhibition of endothelium-derived relaxing factor bioactivity and nitric oxide production in vascular endothelium. *Shock* 1994;1:73–8.
6. Santos M, Xekardaki A, Kövari E, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P. Micro-

- vascular pathology in late-life depression. *J Neurol Sci* 2012;322:46-9.
7. Gaupp RE. Depressive states in older age. *Med Wochenschrift*. 1905;25: 1531–7
  8. Alexopoulos GS, Bruce ML, Silbersweig D, Kalayam B, Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 1999;1:68–80.
  9. Park JH, Lee SB, Lee JJ, Yoon JC, Han JW, Kim TH, Jeong HG, Newhouse PA, Taylor WD, Kim JH, et al. Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders. *J Affect Disord*. 2015;180:200–6.
  10. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497–501.
  11. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004;55:390–7.
  12. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:99–103.
  13. Aizenstein HJ, Khalaf A, Walker SE, Andreescu C. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27:24–32.
  14. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds 3rd CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202:329–35.
  15. Kales HC, Maixner DF, Mellow AM. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:88–98.
  16. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004;55:390–7.
  17. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18:963–74.
  18. Sexton CE, McDermott L, Kalu UG, Herrmann LL, Bradley KM, Allan CL, Le Masurier M, Mackay CE, Ebmeier KP. Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression. *Psychol Med*. 2012;42:1195–202.
  19. Vu NQ, Aizenstein HJ. Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:656–61.
  20. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, Butters MA, Diniz BS, Jaiswal MK, et al. Vascular depression consensus report—a critical update. *BMC Med*. 2016; 14(1):161.

## **Instrucciones para los Autores**

1. Los trabajos, enviados a los Editores de la Revista de Trastornos del Animo, incluyendo el material para suplementos, deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2001 en el sitio WEB [www.icmje.org](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 ángulo superior derecho, empezando por la página del título, sin membretes, doble espacio, letra de 12 puntos Times New Roman y justificada a la izquierda. La extensión del texto considera límites máximos según el tipo del trabajo: Artículos de revisión hasta 25 páginas, Trabajos de investigación hasta 20 páginas, Casos clínicos hasta 10 páginas (agregándoles hasta 2 Tablas y 2 Figuras), y no más de 80 referencias. Las cartas al Editor y los Reportes breves no deben exceder 3 páginas, incluyendo hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

4. En la página inicial se escribirá el título del trabajo, breve pero informativo, en español e inglés. Se debe señalar a los autores con nombre de pila, apellido paterno, inicial del apellido materno. Quienes deseen usar su apellido materno en forma completa podrán poner un guión entre ambos apellidos. Señale el nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció cada autor durante la ejecución del trabajo; fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (grants), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

En forma separada se explicitará el nombre, dirección postal, dirección electrónica y teléfono del autor que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito y del contacto con el comité editorial.

5. La segunda página debe incluir un resumen en español de no más de 250 palabras. El formato debe ser “estructurado” incluyendo explícitamente: introducción, método, resultados y conclusiones. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores deben proponer 3 a 10 palabras clave o key words (en español e inglés), que deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings). Se recomienda a los autores que proporcionen su propia traducción del título y resumen al inglés.

6. Los autores no están obligados a un formato uniforme, pero en los artículos de observación y experimentales se recomienda el empleo de secciones que llevan estos encabeza-

mientos: introducción, métodos, resultados y discusión. Cuando se incluyan experimentos en seres humanos, explicitar que los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (1975), modificadas en 1983 y adjuntar la aprobación del comité de ética de la institución en que se efectuó el estudio.

7. Cuando se trate de un trabajo de investigación, en la sección método describa: la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso los estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

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

9. Denominamos “Figura” a cualquier ilustración que no sea Tabla (Ejs: gráficos, radiografías, registro EEG y EMG, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo. Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas, no como fotocopias. Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación y los métodos de tinción empleados. La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista, su costo es fijado por los Impresores y deberá ser financiado por los autores

10. Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto –no exceder las 40 (salvo los trabajos de revisión que se acepta hasta 80)– y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el

texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

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

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

## I. Revistas

### a. Artículo standard

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

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

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

### b. Organización como autor

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

### c. Volumen con suplemento

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

### d. Numeración de páginas con números romanos

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

## II. Libros y monografías

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

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

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

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

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

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

c. Capítulo de libro

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

III. Otras fuentes

a. Material audiovisual

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

b. Material electrónico

Revista on-line

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

Documento en sitio Web de organización

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

12. Exprese sus agradecimientos sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo.

13. Guía de exigencias para los manuscritos, declaración de responsabilidad de autoría y transferencia de derechos de autor.

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

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

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