

Perspectivas sobre el trastorno bipolar

1

A. Huidobro, M.A. Jiménez-Arriero, R.J. Beninger y T. Palomo

1.1. Introducción

El trastorno bipolar se conoce desde hace cientos de años y aunque ya fue descrito de forma precisa por Areteo de Capadocia en el siglo I, precisó ser redescubierto para la medicina por la psiquiatría francesa de mediados del siglo XIX (Berrios 1996). En la obra de Kraepelin se plantea una división de las psicosis endógenas de inicio en la juventud en dos grandes grupos: aquellas que cursan con deterioro (demencia precoz) y aquellas que carecen de deterioro (locura maníaco-depresiva); ambas quedaban separadas de las psicosis del anciano (involutivas) que agrupaban cuadros melancólicos, paranoicos y demenciales. El propio Kraepelin no se mostró conforme con esta clasificación, pues eran frecuentes los cuadros mixtos. Quedó establecido entonces que la enfermedad maníaco-depresiva englobaba una amplia variedad de cuadros afectivos, situándose en un extremo los síndromes depresivos crónicos (distimias actuales) y en el otro las psicosis esquizoafectivas. Tras esta época de unitarismo postkraepeliniano, a finales de los 60, se retoma la división unipolar/bipolar al comprobarse su correspondencia con diferentes enfermedades. Desde el principio de esta separación se comprobó que el concepto *bipolar* iba mucho más allá de la manía clásica, eufórica y con frecuencia psicótica. Poco a poco se han ido describiendo toda una serie de estados transicionales entre la manía y la normalidad, la manía y la esquizofrenia o la manía y la depresión que han dado lugar al concepto de *espectro bipolar* como el conjunto de trastornos mentales que tendrían en común la presencia de ciertos componentes afectivos de apariencia hipertímica, característica ésta que tendrá importantes repercusiones en el tratamiento (Marneros 2001; Ghaemi y cols., 2002).

Difícilmente haya una enfermedad mental tan espectacular como el trastorno bipolar. De las cumbres de la manía a los abismos de la depresión media una distancia tan grande como incomprensible y explica porqué a los ojos de la mayoría de la gente ambas condiciones parezcan incompatibles en una misma persona. Sin

embargo la *sucesión de fases* es una de las características típicas de esta enfermedad, denominada tradicionalmente psicosis maníaco-depresiva (aunque en las últimas décadas se haya preferido eliminar el término psicótico por considerarlo inadecuado y estigmatizante).

1.2. Variabilidad clínica

Existen numerosos sistemas para clasificar los trastornos bipolares, pero oficialmente tenemos algunas variantes formalmente aceptadas que se sitúan en un extremo del espectro (APA 1994). El *trastorno bipolar I*, definido como psicosis maníaco-depresiva clásica, en la que aparecen episodios maníacos y depresivos habitualmente bien definidos y en secuencias bastante predecibles en cada paciente. Hay quien propone llamar a esta variante “enfermedad de Cade” en honor al introductor del litio, fármaco de referencia en esta patología. Esta forma clásica de la enfermedad bipolar afecta a cerca del 1% de la población. Haciendo una corrección diagnóstica se incluyen aquí aquellos raros casos de manía unipolar, en los que no aparecen episodios depresivos. Su existencia es hoy en día muy discutida, así como sus diferencias clínicas. Por tanto quedarían definidos los Trastornos Bipolares I como todos aquellos casos en los que existe al menos un episodio maníaco claro, asumiendo que en su inmensa mayoría existirán además episodios depresivos.

A principios de los 70 se describe el *trastorno bipolar II* en el que se combinan episodios depresivos con cuadros hipomaníacos, cuya gravedad menor no requiere la hospitalización del paciente pero dificulta el diagnóstico (Dunner y cols., 1970). Hoy en día parece clara la existencia de esta segunda variante de enfermedad bipolar, con importantes diferencias pronósticas y una respuesta menor al tratamiento con litio (Gershon y cols., 1982; Coryell y cols., 1984, 1989, 1995; Dunner 1993). Desde 1994 está incluido en el DSM discutiéndose si el criterio de duración exigido (un mínimo de cuatro días) es o no adecuado, puesto que se ha visto que la presencia de síntomas hipomaníacos durante espacios de tiempo más cortos también diferencia a un grupo de pacientes con hipomanía breve recurrente de los pacientes puramente depresivos (Akiskal y Mallya 1987).

Surge luego un grupo heterogéneo de pacientes que podrían denominarse como *bipolares III o pseudounipolares* en los que asistimos a episodios recurrentes de depresión aparentemente unipolar pero en los que la presencia de antecedentes familiares de trastorno bipolar, la aparición de cuadros hipomaníacos secundarios al tratamiento o la existencia de una personalidad premórbida con características afectivas sugiere un claro riesgo de desarrollar a medio plazo una fase maníaca o hipomaníaca (Akiskal, 1996). De hecho el porcentaje de falsos unipolares (depresiones recurrentes que con el paso del tiempo desarrollan una fase hipertímica) oscila entre el 10 y el 30% (Goodwin y Jamison 1990).

Finalmente tendríamos las *personalidades afectivas* (hipertímicas, distímicas y ciclotímicas) como formas temperamentales o subsindrómicas de enfermedad bipolar que podrían complicarse con episodios agudos *mayores* (Kukopulos y cols., 1983; Akiskal y Pinto 1999; Akiskal, 1996). Ciertas formas de trastornos de la personalidad (fundamentalmente los trastornos del grupo B: histriónico, disocial,

límite y narcisista) pueden confundirse con trastornos bipolares, encontrándose en el caso de los pacientes "límites" más datos a favor de su origen "afectivo" que de su origen "psicótico", lo que explicaría su alta propensión al suicidio y su relativa estabilización con anticonvulsivantes.

En general los trastornos bipolares I y II son estables en el tiempo y sólo un 5% de los bipolares II terminan convirtiéndose en bipolares I (Coryell y cols., 1995); la mayor parte de las transiciones se realizan de las formas bipolares III y las variantes caracteriales o temperamentales. Una cuarta parte de las formas ciclotípicas se transforman en bipolares II y un 6% llegan a ser bipolares I (Akiskal y cols., 1977). Son marcadores de riesgo de bipolaridad la presencia de episodios hipomaníacos inducidos por antidepresivos, el inicio en la juventud, la presencia de hipersomnia y el retardo psicomotor en los episodios depresivos, la historia familiar de trastorno bipolar y el debut puerperal (Akiskal y cols., 1995). La edad de inicio varía en las diferentes formas bipolares, siendo más precoz en las formas temperamentales (14 años) y más tardía en las formas bipolares II (21 años) (Goodwin y Jamison 1990).

1.3. Ciclación

La ciclación como elemento fundamental del trastorno nos obliga a preguntarnos sobre los mecanismos reguladores del estado de ánimo "normal" y sus posibles alteraciones "patológicas". ¿Existe un "timostato" que fluctúe habitualmente dentro de unos márgenes tolerables y que se vea sobrepasado en algunos casos, produciendo una serie de síntomas de externamente conforman los síndromes maníacos y depresivos?. No puede definirse una frecuencia estándar de ciclación puesto que oscila dentro de unos márgenes muy amplios, desde pacientes que pasan años libres de síntomas hasta algunos en los que pueden verse varias recaídas en un mismo año o incluso variaciones extremas en cuestión de horas o minutos (Goodwin y Jamison 1990). Se ha definido como *ciclación rápida* a la aparición de cuatro o más episodios afectivos en el período de un año; de igual forma se puede definir la ciclación ultrarrápida como aquella en la que las recaídas duran semanas o días y finalmente cabe describir una ciclación ultradiana en los casos con variaciones dentro del mismo día (Bauer y cols., 1994). En algunos casos asistimos a formas continuas de la enfermedad, sin períodos libres de síntomas (Goodwin y Jamison, 1990).

Presenciar un cambio de fase y ver cómo un paciente se acuesta deprimido para levantarse eufórico nos obliga a cuestionar muchos de los modelos etiopatogénicos en este trastorno. La principal causa de ciclación rápida pudieran ser los tratamientos antidepresivos inadecuadamente prolongados, sobre todo en las formas bipolares II, de diagnóstico más complejo. De hecho en los últimos años crece la opinión de que el uso de antidepresivos en los pacientes bipolares debería ser muy limitado y se propone su sustitución o complementación por nuevos estabilizadores. También se han implicado alteraciones tiroideas de origen autoinmune y fenómenos relacionados con el umbral convulsivo. El consumo de tóxicos (estimulantes) puede poner de manifiesto algunas formas de trastorno bipolar en las que los síntomas hipertípicos sólo se desenmascaran por ellos. Con frecuencia estos

es reciben el diagnóstico de trastorno de la personalidad, al no identificarse la ciclación. La ciclación rápida, es la forma clínica de Trastorno Bipolar de manía más complejo, empeora el pronóstico de la enfermedad bipolar, aumenta el riesgo de suicidio y su respuesta al tratamiento con litio parece pobre, obligando con frecuencia al uso de dos o más estabilizadores combinados.

La consecución de la eutimia y la optimización del cumplimiento suponen dos grandes retos en el tratamiento de estos pacientes. Ninguno de los distintos estabilizadores de que disponemos en la actualidad ofrece una cobertura completa de todos los aspectos necesarios para el control de la enfermedad. Un buen estabilizador debería tener efectos antidepresivos y antimaniácos, careciendo de la capacidad de inducir un cambio de fase y siendo capaz de prevenir las recaídas de la enfermedad. El **litio** sigue siendo, más de 50 años después de su introducción en la terapéutica psiquiátrica, el fármaco que más se acerca al perfil de eficacia ideal, si bien su efectividad en la práctica asistencial habitual disminuye un poco debido a sus numerosos efectos adversos que comprometen el cumplimiento y a la necesidad de unos controles médicos para evitar la toxicidad dosis-dependiente.

1.4. Alternativas farmacológicas

Desde los años 70 la *carbamacepina* y el *ácido valproico* han ido poco a poco ganando importancia como alternativas al litio, con eficacia algo inferior pero mucha mejor tolerancia; de hecho, en los EE.UU., el ácido valproico ha llegado a desplazar al litio como fármaco más utilizado en las fases maníacas. En los últimos 10 años se han ido incorporando otros fármacos al arsenal psiquiátrico con diferentes niveles de eficacia frente algún elemento del trastorno bipolar.

Las *benzodiacepinas* de alta potencia (clonacepam) se han planteado como opciones complementarias para el control de la manía aguda y el tratamiento de la ciclación rápida. Los *antagonistas de los canales de calcio* o la *clonidina*, un agonista alfa-adrenérgico presináptico, también pueden ayudar en algunos casos refractarios. El uso de antipsicóticos ha sido muy controvertido en estos pacientes por su posible mayor riesgo para el desarrollo de discinesias tardías; el uso creciente de la *clozapina* y de otros *antipsicóticos atípicos* se plantea como una alternativa en los pacientes con cuadros mixtos o disfóricos, en los trastornos esquizoafectivos y en algunos casos de ciclación rápida o síntomas residuales.

Los últimos fármacos en incorporarse al tratamiento de la enfermedad bipolar son los nuevos fármacos antiepilépticos: gabapentina, topiramato y lamotrigina. La *gabapentina* podría situarse como coadyuvante en casos de respuesta parcial a otros estabilizadores, pero no disponemos aun de estudios que demuestren su eficacia en monoterapia para los pacientes refractarios, ni tampoco su papel preventivo de la aparición de episodios depresivos o maníacos. El *topiramato* se encuentra en estudio por sus potenciales efectos antimaniácos y por su capacidad para reducir el aumento de peso asociado al tratamiento estabilizador pero aún no está suficientemente definida su capacidad profiláctica en los nuevos episodios. Respecto a *lamotrigina* disponemos de datos recientes que permiten apoyar su acción antidepresiva y su capacidad de prevención de fases depresivas (Calabrese y cols., 1999); no está demos-

trada por ahora su eficacia antimaniaca o sobre la prevención de las recaídas maníacas, pero si el que no induce cambios de fase con una frecuencia apreciable. La lamotrigina dispone de los mejores estudios en profilaxis de recaídas que jamás se han hecho con cualquier otro fármaco. En este sentido, la calidad de la información disponible respecto al tratamiento a largo plazo es muy superior a la de los otros antiepilépticos. En un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que enfrenta a lamotrigina y litio, se encontró una eficacia similar entre ambos, con una ligera tendencia a mayor efecto antimaniaco del litio (Walden y cols., 2000). En casos refractarios (ciclación rápida) la lamotrigina ha demostrado interesantes efectos en monoterapia y como coadyuvante del litio o de otros estabilizadores (Greene y cols., 2000; Calabrese y cols., 2000).

1.5. Límites clínicos

Entre las dificultades para el manejo diagnóstico y terapéutico destaca el hecho de que algunos pacientes sufren de unos estados intermedios en los que se entremezclan síntomas maníacos y depresivos; las llamadas *fases mixtas*. De nuevo asistimos a una mala respuesta al litio planteándose la posibilidad del tratamiento inicial con anticonvulsivantes. Cercanas a ellas, y con frecuencia mal diagnosticadas, tendríamos los estados maníacos con síntomas *disfóricos* en los que la irritabilidad sustituye a la euforia como manifestación afectiva. Estas formas transicionales se reconocieron ya a finales del siglo XIX pero quedaron marginadas al carecerse de datos sobre su importancia pronóstica. Desde principios de los 70 se sabe que estos episodios son especialmente frecuentes en los casos en los que la personalidad premórbida tiene características afectivas, pues el episodio tiende a ser de una polaridad opuesta. Las clasificaciones actuales asumen que la depresión bipolar no difiere sustancialmente de las formas unipolares; sin embargo no es raro que se encuentren síntomas aislados del rango maníaco o depresivo en los cuadros depresivos o maníacos respectivamente; estas formas mixtas no se diagnostican actualmente como tales y parecen responder de forma diferencial al tratamiento.

Otro aspecto a considerar referente a los límites clínicos del trastorno es que la transición entre enfermedad bipolar y otras formas de psicosis no es siempre tan clara como podría parecer. Un porcentaje elevado de los pacientes maníacos presenta síntomas psicóticos y no pocas veces estos síntomas se salen de lo que clínicamente se considera "congruente" con el estado de ánimo (delirios de grandeza). Estas formas de manía psicótica incongruente plantean un problema diagnóstico con las formas de esquizofrenia en las que también pueden aparecer síntomas maníacos. Poner el énfasis en un diagnóstico "transversal" más que "longitudinal" produce numerosos errores diagnósticos, sobre todo en adolescentes o si existe consumo de sustancias asociado. Son fuentes frecuentes de confusión los llamados síntomas "negativos" de la esquizofrenia, cuyo solapamiento con síntomas depresivos puede ser absoluto; de igual forma la irritabilidad de la manía disfórica puede ser entendida como una manifestación paranoide, no afectiva. A cada lado del océano Atlántico se le ha dado una solución diferente a este problema clasificatorio; en la DSM norteamericana se insiste en el carácter "afectivo" de estos pacientes clasificándose sus episodios dentro de

enfermedad bipolar; en la CIE internacional (y mayoritariamente europea) estos pacientes abandonan el grupo bipolar para formar parte de los *trastornos esquizoafectivos* cuyo pronóstico deja de ser tan favorable como en los primeros.

Muy discutido también es el problema de la *comorbilidad* en el trastorno bipolar, sobre todo la asociación entre trastorno bipolar y alcoholismo (Dunner y cols., 1979; Hensel y cols., 1979); parece evidente por los datos epidemiológicos que el trastorno bipolar y el alcoholismo se relacionan fuertemente tanto en varones como en mujeres (si bien en estas últimas es sólo en las formas bipolares II). Inicialmente se planteó la hipótesis de la automedicación pero cada vez más se cuestiona la posibilidad de que la relación no sea más de tipo patogénico, existiendo un rasgo genéticamente determinado y asociado a la enfermedad bipolar que a su vez predisponga para el consumo de sustancias (Winokur y cols., 1994; Akiskal, 1996). De igual forma se ha planteado la relación entre trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia; se discute la posibilidad de que algunos casos de hipercinesia infantil se correspondan en realidad con formas precoces de enfermedad bipolar, cuyo diagnóstico precoz evitaría muchas complicaciones (entre las que podría encontrarse precisamente el consumo de alcohol).

1.6. Evolución

La enfermedad bipolar no es la única patología en la que asistimos a una sucesión de episodios, con una frecuencia más o menos regular. Por citar sólo dos ejemplos “neuropsiquiátricos” la cefalea acuminada de Horton y la hipersomnia recurrente de Kleine-Levin son otras enfermedades en las que se evidencia una alternancia entre normalidad y patología, compartiendo con el trastorno bipolar una respuesta al tratamiento con litio. Esta relación entre recurrencia y respuesta al litio plantea interesantes hipótesis a cerca del mecanismo de acción de este fármaco, único entre los psicofármacos al actuar en los sistemas de segundo mensajero intracelulares. Esta relación nos plantea la pregunta de: ¿Cuál es la relación entre el litio y las modificaciones crono-biológicas que subyacen a la ciclación?, aún abierta a posibles respuestas.

No deja de ser desconcertante en las enfermedades afectivas la relación de sus recaídas con determinadas estaciones del año. En el caso de los trastornos bipolares ha dado lugar a la definición de un subtipo denominado *trastorno afectivo estacional* en el que se asiste a una clara asociación entre duración del fotoperíodo y estado de ánimo. ¿Cómo se relaciona el fotoperíodo y la afectividad? Evidentemente surge la melatonina como principal candidato a cumplir el papel de mediador; sin embargo no parece ser así, y la melatonina se limita a ser un marcador de la vulnerabilidad a los cambios estacionales, debiendo existir otros sistemas implicados. Por otro lado, ¿cambiaría el ritmo de la enfermedad al mudarse el paciente a un clima diferente?. Los trastornos afectivos estacionales se han descrito en las regiones del norte de Europa y América, ¿se previenen cuándo uno se traslada a vivir al sur?. En el caso contrario, un mediterráneo ¿tendría mayor riesgo de depresión estacional cuando se fuera a vivir al norte de Suecia?. La posibilidad de usar la fototerapia como tratamiento agudo o preventivo de estos estados depresivos nos plantea muchas dudas sobre los sistemas con control de los ritmos circadianos y

sobre determinadas características de la sociedad moderna (como la omnipresencia de la luz artificial y la pérdida del ritmo circadiano natural).

Entre las controversias asociadas a la patología bipolar está la *recuperación completa* tras los episodios afectivos. Tradicionalmente se ha aceptado que los pacientes bipolares no sufrian deterioro a diferencia de los esquizofrénicos, sin embargo el estudio sistemático de estos pacientes con técnicas neuropsicológicas ha demostrado la existencia de alteraciones en las funciones ejecutivas (Wolfe y cols., 1987; Trichard y cols., 1995; Coffman y cols., 1990; Morice 1990) que en ocasiones precedían al inicio de la enfermedad y que desde luego empeoraban cuando ésta lo hacía (Van Gorp y cols., 1998; Ferrier y cols., 1999; Gourovitch y cols., 1998; Kessing 1998). Simultáneamente se han realizado estudios de neuroimagen estructural en los que se han descubierto pequeñas lesiones parcheadas en la sustancia blanca en pacientes bipolares con mal pronóstico y deterioro cognitivo (Altshuler y cols., 1995; Videbech 1997), similares a las que se pueden ver en pacientes ancianos sanos (Dupont y cols., 1995; Lesser y cols., 1996). Otros cambios son la reducción del tamaño de los lóbulos temporales o del núcleo caudado. Con técnicas de PET se ha demostrado un patrón de hipometabolismo frontal incluso en las fases de remisión (Martinot y cols., 1990). Todos estos datos apuntan hacia la idea de que el trastorno bipolar podría no tener un pronóstico tan benigno como inicialmente se postulaba, subrayando la importancia de la prevención de recaídas como mecanismo para prevenir el deterioro. Por otra parte es indiscutible que existen numerosas consecuencias en el ámbito social o familiar fruto también de la enfermedad y cuya importancia es crucial en la percepción de la calidad de vida del paciente.

Si no controversia si mito es la relación del trastorno bipolar con la *creatividad* y la genialidad; tanta fuerza tiene esta idea que los efectos secundarios cognitivos de la medicación pasan a ser uno de los problemas mayores en el tratamiento de los enfermos bipolares (Jamison, 1994). Sin negar la posible mayor productividad de los episodios de hipomanía se ve difícil defender la necesidad de dejar al paciente a merced de las fases depresivas o maníacas de su enfermedad, sobre todo cuando se ha comprobado que cuantas más recaídas se tengan mayor será el deterioro y peor la respuesta al tratamiento.

1.7. Aportaciones

A lo largo del presente libro los distintos autores van a ofrecernos sus puntos de vista sobre algunos de los aspectos más discutidos de la enfermedad maníaco-depresiva. Esta introducción a los diferentes capítulos se plantea para estimular el debate en torno a uno de los trastornos mentales más sorprendentes. Primeramente *Ghaemi* plantea el hecho de que es evidente que en la práctica médica actual, el trastorno bipolar está mal diagnosticado y deficientemente tratado y que esta situación se relaciona con factores dependientes de los profesionales y con factores dependientes de los pacientes. También subraya la gran responsabilidad del esquema diagnóstico del DSM-III y IV, completamente centrado en la polaridad y creando con ello problemas en la relación entre lo bipolar y formas recurrentes de depresión unipolar.

Debido a ello el trastorno bipolar se sitúa en el esquema diagnóstico de tal manera que aparece como una enfermedad completamente distinta que se diagnostica en presencia de hipertimia. Con ello llama la atención a la necesidad de poner el acento en el curso de la enfermedad, como se hizo en los primeros estudios fenomenológicos que se remontan a la época de Kraepelin. La situación creada explica el hecho, confirmado por múltiples estudios, del infradiagnóstico y del diagnóstico erróneo del trastorno bipolar. Uniéndolo a los problemas de identificación y manejo señala que consecuentemente surgen los riesgos asociados al empleo masivo de antidepresivos y que se requieren recomendaciones para un tratamiento eficaz del trastorno bipolar.

En la misma línea de delimitación sindrómica, el grupo de *Murray*, en su capítulo de *Walker y cols.*, considera la distinción kraepeliniana entre demencia precoz y manía depresiva ha constituido la base de la clasificación de la psicosis durante los últimos cien años, pero incluso el propio Kraepelin escribió sobre las dificultades existentes para distinguir ambos trastornos: "ningún médico experimentado negará que existe un número alarmantemente grande de casos en los que parece imposible, a pesar de la más minuciosa observación, realizar un diagnóstico seguro...cada vez es más indudable que no podemos distinguir de manera fiable entre estos dos trastornos, lo que nos hace sospechar que nuestro modo de plantear el problema es incorrecto" (1896). En su capítulo realizan una revisión del último trabajo que sugiere que las dos enfermedades, actualmente conocidas como esquizofrenia y trastorno bipolar, parecen compartir varias características y diferir, no obstante, en otras. Por ello señalan que aunque ya no es apropiado seguir manteniendo una separación completa entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar, todavía quedan algunas diferencias, y por ello no deben considerarse ambas enfermedades como una sola. El modelo más plausible es que la esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten uno o más genes de susceptibilidad, y que existen sujetos con predisposición a sufrir una psicosis en general y un espectro con solapamiento de síntomas entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Es posible que otros genes y factores ambientales tengan efectos más específicos y contribuyan a producir los patrones que los psiquiatras reconocen como esquizofrenia o trastorno bipolar "clásicos". En concreto, ciertos genes implicados en el desarrollo precoz de la corteza pueden hacer que los individuos sean selectivamente vulnerables a los insultos sufridos por el desarrollo neural en las primera etapas, y que la resultante alteración del desarrollo del hipocampo y la amígdala pueda colocar a los individuos en el camino de sufrir esquizofrenia.

El problema del diagnóstico es retomado por los autores *González-Pinto y Aldama* quienes plantean que si bien los criterios para el diagnóstico de los trastornos bipolares están ampliamente consensuados y aceptados a través de los sistemas de clasificación internacional de las enfermedades mentales DSM IV y CIE-10, el diagnóstico categorial de los episodios mixtos, como parte del síndrome maníaco, continúan planteando muchas dificultades en cuanto a sus límites tanto a nivel clínico como de investigación. Una alternativa a la clasificación categorial de las enfermedades mentales es el estudio dimensional de los signos y síntomas que componen los distintos síndromes psiquiátricos. En la última década, tal y como había ocurrido previamente con el estudio de la esquizofrenia, el estudio dimensional de la clínica maníaca está cobrando también un interés creciente. Algunos de los principales autores en la investigación de los cuadros de manía han comenzado a

proponer distintos modelos dimensionales en los que destaca la existencia de una dimensión depresiva durante la manía aguda. El objetivo de este capítulo es ofrecer una exhaustiva revisión sobre las principales propuestas tanto categoriales como dimensionales que, actualmente, están intentando aportar nuevas perspectivas que aclaren el diagnóstico de los episodios de manía mixta o manía disfórica.

Ayuso, revisa las características de los Trastorno Bipolares en personas mayores y los estudios que sugieren que los ancianos que presentan manía constituyen un grupo heterogéneo de pacientes, con aspectos evolutivos, etiopatogénicos y sintomatológicos diferenciales. La manía tardía ofrece un peor pronóstico, con duración más prologada del episodio, mayor riesgo de encronización, y mayores tasas de demencia que las esperadas en la población general de la misma edad. También daja planteado para la investigación del trastorno bipolar en el anciano dos puntos principales de interés: ¿Cuáles son las implicaciones del incremento de la edad en los trastornos bipolares que se presentan por primera vez en edades tempranas?. ¿Cuál es la evidencia a favor de la separación de la manía senil de comienzo tardío de la manía de inicio precoz?.

En estos pacientes el trastorno parece menos genéticamente determinado, pudiendo reflejar una vulnerabilidad adquirida a través de los cambios asociados con el envejecimiento y se caracteriza por comorbilidad neurológica y alto riesgo de mortalidad por accidentes cardiovasculares.

Fañanás, nos muestra lo difícil de la comprensión de cualquier característica compleja del ser humano sin considerar simultáneamente el efecto de genes y ambiente, entendiendo este último en su sentido más amplio. Las psicosis son complejos fenotipos, con una heterogeneidad que va mucho más lejos de la considerada por las aproximaciones categoriales que ha establecido la nosología psiquiátrica.

Quizás los estudios genéticos tengan que abandonar la definición categorial de los fenotipos y empezar a utilizar las dimensiones de la psicopatología para delimitar los verdaderos subgrupos genéticos existentes en las psicosis funcionales.

Queda patente, que el riesgo para el trastorno bipolar, así como para esquizofrenia y formas graves de depresión unipolar, aumenta con relación al número de genes compartidos con una persona afectada, y que dados los riesgos diferenciales encontrados, existe también un grado de solapamiento entre dichos diagnósticos.

Los problemas de abordaje desde los estudios más básicos, tanto en experimentación animal como en estudios sobre pacientes, también quedan reflejados en los siguientes capítulos.

Nuestro grupo de investigación básica, en el capítulo de *Urigüen y cols.*, revisa la utilidad de los modelos animales en los trastornos afectivos. El objetivo es examinar algunos de los modelos de trastornos afectivos más empleados en los últimos años, su fundamento, sus ventajas e inconvenientes desde el punto de vista experimental y su proyección en la clínica psiquiátrica. Se han utilizado una serie de criterios generales para evaluar la relevancia de los modelos animales (Geyer y Markou, 1995; Henn y McKinney, 1987; Willner, 1991; 1994). Probablemente, en el futuro, el modelo animal ideal de trastornos afectivos podría ser un modelo genético que reprodujera los aspectos básicos fundamentales del trastorno afectivo y que respondiera al tratamiento terapéutico apropiado. Un buen modelo animal de un trastorno afectivo ha de cumplir la mayor cantidad posible de los siguientes criterios: 1) similitud en la conducta, 2) causas

semejantes, 3) fisiopatología similar y 4) tratamiento equivalente. Un modelo animal que reúna alguna o varias de estas características puede emplearse para investigar los mecanismos de un aspecto específico del modelo que es "homólogo" al trastorno afectivo humano. Hasta la fecha se ha desarrollado una gran cantidad de modelos animales de trastornos afectivos. Algunos de estos modelos se obtienen por selección o manipulación genética, utilización de agentes ambientales estresantes durante el desarrollo o en la edad adulta o mediante intervenciones farmacológicas que inducen modificaciones transitorias o permanentes en la respuesta "afectiva" del animal. La validez de estos modelos animales se fundamenta en pruebas comportamentales que miden rasgos homólogos a los síntomas del trastorno clínico que intentan modelizar o en ensayos conductuales sensibles a los adecuados tratamientos farmacológicos. Hoy en día existen numerosos paradigmas comportamentales aceptados para evaluar la conducta estresante, ansiolítica o depresiva. Entre estos, podemos mencionar la natación forzada o test de Porsolt, desesperanza aprendida, caja clara y oscura, laberinto elevado en cruz, y algunos otros que analizaremos en esta revisión. Es importante indicar que el modelo animal de trastorno afectivo puede también ser evaluado midiendo otras conductas o correlatos biológicos que pueden resultar semejantes u homólogos al trastorno afectivo clínico. Entre estas conductas podemos mencionar alteraciones en la actividad, peso corporal, conducta sexual, anhedonia, interacción social y otras. Además, teniendo en cuenta que en la mayoría de pacientes con trastornos afectivos se producen alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, marcadores de la alteración de este eje pueden igualmente utilizarse también como correlatos biológicos de la respuesta ansiogénica o depresiva en los modelos animales.

González-Maeso y Meana destacan la importancia de las alteraciones del adrenoceptor alfa-2 del cerebro humano, uno de los receptores acoplados a proteínas G, en la depresión y el trastorno bipolar. Los antecedentes en cerebro humano *postmortem* indican un incremento de la densidad de adrenoceptores alfa-2 mediante el uso de radioligandos agonistas pero no antagonistas. La fijación del análogo estable del GTP [³⁵S]GTP-S y su estimulación por agonistas selectivos representa un método para cuantificar el estado funcional de los receptores en cerebro *postmortem* puesto que mide el intercambio inducido por la activación del receptor de GDP por GTP sobre la subunidad alfa de la proteína G. En un estudio reciente (González-Maeso y cols., 2002a), las curvas concentración-respuesta para el agonista de los adrenoceptor alfa-2, UK14304 (bromoxidina, brimonidina), estimulando la fijación de [³⁵S]GTP-S se desplazaron hacia la izquierda en los sujetos suicidas con depresión respecto a las curvas de los sujetos control. Los parámetros farmacológicos de fijación de [³⁵S]GTP-S para otros receptores acoplados también a proteínas inhibitorias G_{i/o} no aparecieron alterados. La activación receptor-independiente de las proteínas G con mastoparán fue similar en ambos grupos. Las densidades inmunorreactivas de G_{ii/2}, G_i, G_o y G_s no fueron diferentes entre sujetos suicidas y sujetos control. Este hallazgo aporta nueva información de carácter funcional a la etiopatogenia de los trastornos del estado de ánimo y la implicación en los mismos de los adrenocceptores alfa-2.

Tresguerras y cols., en su capítulo sobre ritmos circadianos, describe como los organismos vivos, y su medio ambiente, pueden estar sujetos a cambios aperiódicos y a las fluctuaciones biológicas que se originan en respuesta a dichos cambios ambientales. Por el contrario, que también puede estar sometidos a variaciones

ambientales periódicas que se repiten a intervalos constantes de tiempo y que generan respuestas también periódicas. Estos últimos pueden ser o no ser geofísicos, siendo los geofísicos los que presentan períodos fijos y son más resistentes a cambiar su frecuencia, al igual que los ritmos biológicos asociados, que presentan ciclos fuertemente estables y enraizados en lo genético. En ausencia de patrones ambientales definidos (ciclo luz-oscuridad constantes) se dice que el organismo está en curso libre o "free running", mostrando variaciones con un período cercano ("circadianas") al experimentado antes de colocarse en dicha situación. Esta observación sugiere la existencia de un "reloj endógeno", cuya periodicidad es de aproximadamente 24 horas ("circa" 24 horas). De esta manera, los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando exactamente la periodicidad del reloj circadiano endógeno, a la de 24 horas del medio ambiente. Estos relojes circadianos están presentes en todos los seres vivos.

La intima relación entre lo neurobiológico y los fenómenos clínicos, como soporte a la comprensión semiológica y funcional, lo reflejan los hallazgos y correlaciones neurobiológicas y psicoafectivas que describe *Philips y cols.*, en su capítulo sobre respuesta neuronal a imágenes desagradables en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo.

Finalmente se consideran y discuten abordajes terapéuticos desde las aportaciones más novedosas, como son las teorías neurotróficas hasta los clásicos problemas de manejo e interacciones farmacológicas.

En su capítulo *Reid y Stewart* siguen una línea continua desde los cambios moleculares en el núcleo de una célula hasta fenómenos neuropsicológicos y los efectos de acontecimientos estresantes sociales, pasando por las propiedades dinámicas de las redes neuronales y las estructuras cerebrales a las que sirven. Para ello revisan el gran interés actual por los mecanismos de actuación de los antidepresivos desde la integración de las hipótesis neurotróficas y de la plasticidad. En este sentido demuestran que no están tan alejados de los mecanismos de actuación que puede presentar las propias experiencias vitales, desde las más cotidianas a aquellas percibidas como generadoras de estrés. Tanto la intervención farmacológica como la experiencia vital pueden inducir una sucesión de efectos, que varían desde alteraciones leves de la plasticidad, con su correspondiente disfunción cognitiva y emocional, hasta lesiones neuronales manifiestas acompañadas de cambios neuroanatómicos más patentes, todos ellos dirigidos por la expresión del BDNF. Esta teoría integradora quizás vaya más lejos, hacia la explicación de la intrincada variedad de hallazgos cognitivos, emocionales, neuroanatómicos y genéticos (además de la diferente "tratabilidad") encontrados en la depresión. También podría ayudarnos a entender las relaciones entre el trastorno afectivo y trastornos más claramente degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular.

Abad y cols., revisa las interacciones medicamentosas, causa importante de reacciones adversas relacionadas con los fármaco y que en muchos casos se pueden evitar. Por este motivo, el psiquiatra debe estar atento a la posibilidad de interacciones medicamentosas, no solo entre los fármacos que él prescribe sino también con los fármacos que prescriben otros médicos o el paciente se toma por su cuenta. Este problema es especialmente relevante en el caso del tratamiento del trastorno bipolar debido a que: a) los antidepresivos tricíclicos tiene un margen terapéutico estrecho por lo que

pequeños incrementos de su concentración pueden dar lugar a arritmias; b) si los inhibidores de la monoaminoxidasa se asocian a otros antidepresivos se puede producir un síndrome serotoninérgico que a veces tiene consecuencias fatales; c) a la inhibición que realizan sobre las principales enzimas metabolizadoras de fármacos (citocromo P-450); d) los estabilizadores del ánimo tienen un margen terapéutico estrecho.

Vieta y cols., revisa las recientes aportaciones de los nuevos tratamientos eutimizantes. Plantea como los nuevos fármacos antiepilepticos están revolucionando el tratamiento de los trastornos afectivos y presentan mejoras innegables en tolerancia e interacciones. No presentan los notables efectos secundarios del litio, carbamacepina o valproato, ni la necesidad de una monitorización por el riesgo de toxicidad; tampoco tienen tantas dificultades de manejabilidad en mujeres en edad fértil. Por todo ello, los nuevos antiepilepticos constituyen una esperanza fundada de renovación del arsenal terapéutico disponible. En el momento actual hay datos suficientes para afirmar que la lamotrigina tiene un efecto claro en el tratamiento y la prevención de las fases depresivas, que la gabapentina se asocia a mejorías en síntomas de ansiedad asociados, que el topiramato parece especialmente útil en los pacientes con sobrepeso y/o bulimia, y que la oxcarbazepina tiene un perfil similar a la carbamazepina con algunas ventajas respecto a efectos secundarios. Respecto a los antipsicóticos destaca el hecho de que tienen propiedades que van más allá de su estricta aplicación en la esquizofrenia por mejorar algunos trastornos de conducta y los síntomas psicóticos asociados a la depresión bipolar y unipolar. La aparición de los antipsicóticos atípicos ha supuesto una mejoría evidente en la seguridad y la tolerabilidad de estos fármacos, y ha abierto nuevas perspectivas en muchos ámbitos y muy especialmente en el terreno de los trastornos afectivos, puesto que algunos de ellos parecen poseer propiedades antimaniáticas y estabilizadoras del estado de ánimo. Actualmente hay pruebas de eficacia de la olanzapina, risperidona y la ziprasidona, en la manía aguda y datos prometedores respecto a la quetiapina y el aripripazol. La clozapina, como paradigma del antipsicótico atípico, se ha mostrado eficaz en pacientes bipolares resistentes.

Bibliografía

- Akiskal HS (1996) The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond the DSM-IV. *J. Clin. Psychopharmacol.* 16:4S-14S.
- Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH y Khani MK (1977) Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am. J. Psychiatry*. 134:1227-1233.
- Akiskal HS y Mallya G (1987) Criteria for the "soft" bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol. Bull.* 23:68-73.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P y Goodwin F (1995) Switching from "unipolar" to bipolar II: an 1-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 52:114-123.
- Akiskal HS y Pinto O (1999) The evolving bipolar spectrum. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 22:517-534.
- Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K y Post R (1995) T2 Hyperintensities in bipolar disorder: Magnetic Resonance Imaging comparison and literature meta-analysis. *Am. J Psychiatry*. 52:1139-1144.

- Angst J (1998) The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J. Affect. Disord.* **50**:143-151.
- Angst J y Marneros A (2001) Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J. Affect. Disord.* **67**:3-19.
- Asociación Americana de Psiquiatría (1994) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4^a edición (DSM-IV). Washington.
- Bauer MS, Calabrese JR, Dunner DL Post R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavori y cols. (1994) Multi-site data reanalysis: validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am. J. Psychiatry*. **151**:506-515.
- Berrios GE (1996) The history of mental symptoms. Cambridge; Cambridge University Press.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher JA, Earl NL, Green PL y Monaghan ET (2000) A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J. Clin. Psychiatry*. **61**:841-850.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS Ascher JA, Monaghan E y Rudd GD (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry*. **60**:79-88.
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB y Nasrallah MA (1990) Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. **27**:1188-1196.
- Coryell W, Endicott J, Reich T, Andreasen N y Keller M (1984) A family study of bipolar II disorder. *Br. J. Psychiatry*. **145**:49-54.
- Coryell W, Keller M, Endicott J, Andreasen N, Clayton P y Hirschfeld R (1989) Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychological Medicine*. **19**:129-141.
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, Mueller T, Lavori P y Keller M (1995) Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am. J. Psychiatry* **152**:385-390.
- Dunner DL (1993) A review of the diagnostic status of "bipolar II" for the DSM-IV work group on mood disorders. *Depression*. **1**:2-10.
- Dunner DL, Gershon ES y Goodwin FK (1970) Heritable factors in the severity of affective disorders. Scientific Proceedings of the Am. Psych. Assoc. **123**:187-188.
- Dunner DL, Hensel BM y Fieve RR (1979) Bipolar illness: factors in drinking behaviour. *Am. J. Psychiatry*. **136**:583-585.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J y Gillin JC (1995) Magnetic resonance imaging and mood disorders: localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch. Gen. Psychiatry*. **52**:747-755.
- Elkis H, Friedman L, Wise A y Meltzer HY (1995) Meta-analysis of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*. **52**:735-746.
- Endicott J, Nee J, Andreasen N, Clayton P, Keller M y Coryell W (1985) Bipolar II: combine or keep separate? *J. Affect. Disord.* **8**:17-28.
- Ferrier IN, Stanton BR, Clark D, Kelly TP y Scott J (1999) Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry*. **175**:246-251.

- Ghaemi SN, Ko JY y Goodwin FK (2002) "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can. J. Psychiatry*. **47**:125-134.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JG, Screery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR y Bunney WE Jr. (1982) A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch. Gen. Psychiatry*. **39**:1157-1167.
- Goodwin FK y Jamison KR (1990) *Manic Depressive Illness*. New York; Oxford University Press.
- Gurovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR y Goldberg TE (1999) Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. **45**:639-646.
- Greene P, Earl NL, Ascher JA, Monaghan E, Smoot T, Bowden C y cols. (2000) Mood stabilization with lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Poster presented at American Psychiatric Association Meeting, , Chicago (IL). *Am. Psychiatr. Assoc. 2000 Annu. Meet.* 2000, 190.
- Hensel B, Dunner DM y Fieve RR (1979) The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder. *J. Affect. Disord.* **1**:105-113.
- Jamison KR (1994) *Touched by fire. Manic depressive illness and the artistic temperament*. New York, Free Press.
- Kessing LV (1998) Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*. **28**:1027-1038.
- Kukopoulos A, Callari B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginardi D y Tondo L (1983) Rapid cyclers, temperament and antidepressants. *Comprehensive Psychiatry*. **24**:249-258.
- Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL y Berman NG (1996) Cognition and white matter hyperintensities in older depressive patients. *Am. J. Psychiatry*. **153**:1280-1287.
- Marneros A (2001) Expanding the group of bipolar disorders. *J. Affect. Disorders*. **62**:39-44.
- Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S y Syrota A (1990) Left pre-frontal glucose hypometabolism in the depressed state. *Am. J. Psychiatry*. **147**:1313-1317.
- Morice R (1990) Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br. J. Psychiatry*. **170**:199-201.
- Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D y Feline A (1995) Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed inpatients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*. **25**:79-85.
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilking J y Dixon W (1998) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*. **55**:41-46.
- Videbech P (1997) MRI findings in patients with affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **96**:157-168.
- Walden J, Schaefer L, Schloesser S y Grunze H (2000) An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord.* **2**:336-339.
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller M y Mueller T (1994) Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. **1994**:102-110.
- Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E y Janowsky D (1987) Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J. Affect. Disord.* **13**:83-92.