

MONOGRAFÍA
"TRASTORNO BIPOLAR"

Cátedra de Terapéutica I

Docente a cargo: Dr. Prof. Stingo, Néstor

**Dra. Victoria Barel,
Dr. Omar Cestaro,
Dr. Pablo Stieven**

Julio 2004

- Introducción -

Los trastornos bipolares, enmarcados dentro de los trastornos afectivos, presentan sintomatología que alterna entre la depresión y su opuesto, la manía. Así, K. Leonhard propuso una clasificación aparte de los otros trastornos afectivos, lo cual significó un aporte importante a la psiquiatría moderna del siglo pasado.

Con el tiempo, se conceptualizó la hipomanía que junto con la manía, no son solo de valor diagnóstico sino también que posibilitan establecer un pronóstico; el cual es recidivante. Esto determina que debe tenerse en cuenta la prevención de recaídas.

-Historia-

Desde la Antigüedad, si bien se vio una relación entre los accesos de manía y los de melancolía, se las consideró como enfermedades independientes, alternantes y complicadoras una de la otra.

De acuerdo a la concepción médica greco-romana, la salud y la enfermedad se debían a un balance equilibrado de los cuatro humores del cuerpo: la sangre, la bilis negra, la bilis amarilla y el flegma o flema; de todos estos el sanguíneo era el más saludable. Este último en exceso podría llevar a la manía. El temperamento melancólico, por su parte, estaba dominado por la bilis negra y predisponía a la melancolía -entendida a esta hoy como personalidad depresiva- teniendo su expresión clínica actual en la distimia.

El padre griego de la medicina, Hipócrates (460-357 a.C.), describe la " bilis negra" o melancolía como un estado equivalente a lo que hoy conocemos como depresión. Los médicos griegos, tomando prestado el nombre de los antiguos egipcios, son los primeros en considerar una base bioquímica de las enfermedades mentales. Creían que la enfermedad surgía de un temperamento melancólico sombrío como sustrato y que, bajo la influencia del planeta Saturno, el bazo secretaba bilis negra que, influenciando al cerebro, generaba el oscurecimiento del ánimo.

Desde los tiempos de Aristóteles (384-322 a.C.), discípulo preferido de Platón, se atribuyeron cualidades creativas al torturado temperamento melancólico en áreas como la filosofía, la poesía, las artes y la política.

Por su parte, el romano Galeno (201-131 a.C.) refería que la melancolía se manifestaba con miedo, depresión, descontento hacia la vida y odio hacia la gente.

Pocas centurias después, el romano Aurelianus cita los trabajos perdidos de Soranus de Éfeso y amplía el rol de la agresión en la melancolía y su relación con el suicidio.

La concepción greco-romana reconoce la influencia ambiental en la enfermedad dado por falta de consumo moderado de vino. Las perturbaciones del alma por pasiones como el amor, las alteraciones de los ciclos del sueño y la predisposición estacional del otoño.

Así también los antiguos griegos describen la manía y su relación con la melancolía mencionándola alrededor del siglo I d.C..

Según Aurelianus, Soranus destina que ambas fueran una misma enfermedad y alternaran estos dos estados. No obstante, describe la coexistencia de ambos estados -refiriéndose a lo que entendemos hoy por episodios mixtos.

Aretaeus (circa 150 d.C.) de Capadocia (ciudad en la antigua Turquía) fue quien primero reconoció y describió los síntomas de la manía y la depresión, sugirió que podrían estar unos relacionados con los otros y destaca la naturaleza fluctuante de la enfermedad afectiva. (Es él quien describe, además, lo que conocemos hoy como ciclotimia).

Muchos de los textos griegos originales sobre la melancolía se transmitieron a la posteridad como textos medievales árabes. Tal es el caso de Avicenna, de este último se cuenta con las traducciones hechas al latín por Constantinus Africanus. Avicenna continúa desarrollando la teoría de los temperamentos, así concibe una forma especial de melancolía sobrevenida de la mezcla de la bilis negra con la flema dando una caracterización acinética-catatónica de la enfermedad. Así también, consideró que la manía no sólo provenía del humor sanguíneo en exceso, sino que podía representar una mezcla de la bilis amarilla y negra. Sus trabajos sobre los temperamentos galénicos son considerados antecesores de las actuales dimensiones de la personalidad. Su posición al respecto de la combinación de humores y su generación podría ser concebida como anticipatoria a la hipótesis moderna de la depresión.

Sin embargo, en su mayoría estos hallazgos fueron desestimados hasta 1621, cuando Richard Burton escribió un libro llamado "The Anatomy of Melancholia". En este, se focalizaba especialmente sobre la depresión. Sus descripciones son aún usadas por muchos en el área de la salud mental y se le reconoce ser el padre de la depresión como enfermedad mental. Describe la melancolía sin causas y varias formas de amor melancólico y pesar. Define un impresionante catálogo de causas de melancolías: dieta, alcohol, ritmos biológicos y perturbaciones inducidas por pasiones como el amor. Menciona la existencia de ciertas depresiones con suaves formas de manía, de las que él parece haber padecido (trastorno bipolar II)

Tanto Philippe Pinel como Jean Philippe Esquirol compartían la idea de enfermedades separadas, pero alternantes. Como Henry Ey cita en su obra a Esquirol -1816-: "no es raro ver alternar de una manera regular la manía con la tisis, la hipocondría y la lipemania." Benjamin Rush (1745-1813), padre de la psiquiatría americana, describe la tristimania, una forma de melancolía en la que predomina la tristeza.

Jean Pierre Falret acuñó en 1854 el término "folie circulaire" (locura circular) caracterizada por la reproducción sucesiva y regular del estado maníaco, del estado melancólico y de un intervalo lúcido. Además, estableció una relación entre depresión y suicidio. Su trabajo llevó al término de trastorno bipolar y a ser él quien encontrara una distinción entre momentos de depresión y ánimo elevado. Lo distinguió de una simple depresión y, finalmente, en 1875 sus hallazgos llevaron a la denominación de Psicosis Maníaco-Depresiva. Otro mérito menos conocido atribuido a Falret es el hecho de que halló la enfermedad en ciertas familias. Reconociendo desde entonces la participación de la genética en la transmisión de la misma.

Casi en simultáneo con Falret en 1854, Francois Baillarger describió la "folie à double forme" (locura de doble forma), caracterizada por la sucesión de dos períodos, uno de excitación y otro de depresión. Señaló que había una diferencia mayor entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Fue él quien caracterizó la fase depresiva de la enfermedad.

En 1883, aparece el trabajo del francés A. Ritti quien consagra la noción de una afección única caracterizada por la sucesión de ambas crisis en un mismo individuo.

En 1913, Emil Kraepelin (1856-1926) estableció el término maníaco-depresivo con un exhaustivo estudio de los efectos de la depresión y, en menor grado, sobre el estado maníaco. En 1921, Emil Kraepelin publicó "Manic-Depressive Insanity and Paranoia", un trabajo revolucionario por entonces en el que sugirió por vez primera que la depresión severa (psicótica) podría tener formas alternantes de manía y melancolía severa. Agrupa todas las formas de manía y melancolía y a través de su metodología de observación longitudinal, establece la enfermedad maníaco-depresiva como entidad nosológica y patológica. Se refirió a la transmisión familiar o heredabilidad de la enfermedad, a la transición entre una forma y la otra, al curso recurrente de intervalos libres de enfermedad, a la característica superposición del tipo de episodio comúnmente opuesto al temperamento del paciente y a la simultánea ocurrencia de ambas formas en el mismo episodio. No logra documentar hallazgos anatomopatológicos postmortem en los cerebros de pacientes maníaco-depresivos. Por lo que la considera una enfermedad mental funcional con alteraciones en las funciones psicológicas.

La clasificación de Kraepelin de los trastornos del ánimo es dualista y unitaria. Dualista por referirse a que ocurren por causas somáticas o psicológicas. Y es unitaria en relación a las ocasionadas por causas somáticas, las cuales denomina trastornos afectivos endógenos, debido a causa biológica interna. Plantea un continuum entre la depresión y la enfermedad maníaco-depresiva.

Dentro de los quince años posteriores esta aproximación a la enfermedad fue aceptada y se convirtió en la teoría prevalente de los tempranos años 1930.

En 1952 un artículo aparece en "The Journal of Nervous and Mental Disorder" analizando la genética de la enfermedad y revelando la posibilidad de que la depresión maníaca se presentara en familias afligidas con la enfermedad.

Las clasificaciones aún continuaron modificándose.

Karl Leonhard en 1957, Jules Angst en 1966, Carlo Perris en 1966, George Winokur, Paula Clayton y Theodore Reich en 1969 distinguen la depresión y el trastorno bipolar según su edad de comienzo y la carga familiar. Así también describen subtipos de las mismas.

Karl Leonhard, continuando los trabajos de Karl Wernicke y Karl Kleist, clasifica la psicosis endógenas: las psicosis fásicas, las psicosis cicloides, las esquizofrenias no sistemáticas y las esquizofrenias sistemáticas. En las psicosis fásicas hallamos las psicosis maníaco-depresivas, la melancolía pura, la manía pura, las depresiones puras y las euforias puras. Por otro lado, las psicosis cicloides se posicionan como cuña más nítida entre el mundo afectivo y el esquizofrénico. Esto según los seguidores de esta escuela permite mejorar la definición de los fenotipos o cuadros clínicos a estudiar. Así, la nosografía psiquiátrica se aleja de la dicotomía kraepeliniana y las implicancias en la imprecisión clínica que esta pudiera implicar.

A largo de los años 1960, muchos de los enfermos bipolares fueron institucionalizados y se los ayudó financieramente muy poco porque el Congreso americano se rehusaba a reconocerla como una legítima enfermedad. Sólo a principios de los años 1970, se legisló y se estableció la ayuda para estos. En 1979 se fundó la Asociación Nacional de Salud Mental -National Association of Mental Health (NAMI)- de los Estados Unidos.

En 1980, el término de trastorno bipolar reemplaza el de trastorno maníaco-depresivo como término diagnóstico hallado en el DSM-III de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Durante los años 1980, las investigaciones permitieron distinguir entre el trastorno bipolar del adulto y del niño.

Por entonces, Agop Akiskal propone el concepto de espectro bipolar enfatizando una clasificación con validez clínica según la historia de las enfermedades del humor, los antecedentes premórbidos y los temperamentos. Así permite plantear pronósticos y estrategias terapéuticas afines a largo plazo.

Bipolar I: Depresiones alternando con manías.

Bipolar I y 1/2: Depresiones alternando con hipomanías duraderas no destructivas.

Bipolar II: Depresiones alternando con hipomanías.

Bipolar II y 1/2: Depresiones alternando con hipomanías breves (e 2 o 3 días).

Bipolar III: Hipomanía asociada a tratamiento antidepresivo, fotoluminoterapia y TEC.

Bipolar III y 1/2: Excitación asociado a adicciones (alcohol, estimulantes)

Bipolar IV: Depresiones tardías asentadas sobre un temperamento hipertímico.

Al día de hoy, más estudios desde las distintas disciplinas afines a la salud mental se realizan a fin de encontrar límites nosográficos más precisos, causas probables y posibles tratamientos.

- Epidemiología -

Dos grandes encuestas basadas en la comunidad llevadas a cabo en los Estados Unidos son los estudios epidemiológicos referentes en este sentido:

Epidemiologic Catchment Area Study (ECA Study): en 1981, el NIMH (National Institute of Mental Health) administrando la Diagnostic Interview Schedule (DIS) según DSM III en 18.000 sujetos mayores de 18 años en 5 estados de USA. (Particularmente importante fue que incluyó minorías demográficas y ancianos).

National Comorbidity Survey (NCS Study) en 1990-2, usando una versión modificada por investigadores de la Universidad de Michigan del Composite International Diagnostic Interview (UM-CIDI) según DSM III-R en 8.000 sujetos de entre 15 y 54 años.

Estos trabajos se focalizaron dentro de los trastornos del ánimo fundamentalmente en el Episodio Depresivo Mayor y Distimia. Así "los trastornos bipolares" recibieron menor atención que en los estudios clínicos, porque en este tipo de estudios epidemiológicos basados en la comunidad la información es escasa y pobre.

Según el NIHM-ECA:

Prevalencia a un año: 1.2% cumplía criterio para TB.

Point Prevalence (prevalencia en un momento dado): 0.6%.

Tasa de incidencia o recurrencia: 0.5%.

Según DSM-IV, la prevalencia sería:

TB I: 0.4 - 1.6 %

TB II: <1 %

Cicladores rápidos B I ó B II: 5 - 15 % de los TB

Los factores de riesgo para el TB I en base a estudios epidemiológicos basados en la comunidad y en la clínica son:

- Género: no diferencias, aunque existirían datos que proponen que la tasa de población femenina afectada sería mayor que la masculina¹, 3/1 a 2/1.
- Raza o Etnia: no diferencias
- Edad: jóvenes mayor riesgo (20 - 40 años)
- Estatus socioeconómico: alto.
- Estado civil: separados y divorciados.
- Historia Familiar: con familiares bipolares, mayor riesgo. Mayor prevalencia de trastornos depresivos en familiares de pacientes bipolares.
- Experiencias infantiles: pacientes provienen de familias con baja percepción del prestigio en su comunidad.
- Eventos estresantes de la vida: mayor riesgo asociado con eventos estresantes negativos.
- Estrés crónico: no efecto conocido.
- Ausencia de confidente: no efecto conocido.
- Residencia: mayor riesgo para quienes habitan en suburbios que para aquellos en el centro de la ciudad.

En una revisión sistemática de los factores de riesgo en relación con la aparición de trastorno bipolar, Kenji J Tsuchiya jerarquiza las complicaciones gestacionales y obstétricas, la fecha de nacimiento para el invierno-primavera, eventos vitales estresantes, injurias cerebrales traumáticas y esclerosis múltiple. Se refiere a que la evidencia aún no es determinante al respecto.

Según Angst J, las comorbilidades del trastorno bipolar más frecuentes son:

- trastorno por pánico,
- fobia social
- abuso/dependencia de sustancias,
- trastorno somatización,
- trastornos de personalidad,
- suicidio y delincuencia.

George EL y col estudia la comorbilidad del trastorno bipolar con los trastornos de personalidad del eje II. De 52 pacientes con remisión del TB y utilizando la Personality Disorder Examination (PDE) obtienen un co- diagnóstico en 28.8% de los pacientes. Cluster B (dramáticos, emocionalmente erráticos) and cluster C (temerosos) fueron los más comunes. Estos pacientes bipolares con trastornos de la personalidad difieren de los bipolares sin estos trastornos en la severidad de sus síntomas afectivos residuales, aún durante su remisión. Casi aproximadamente uno de cada tres bipolares cumplen criterios de trastornos de la personalidad.

En relación a los trastornos bipolares y el suicidio Tondo L, Isacsson G y Baldessarini R mencionan una tasa de 0.4% por año en el hombre y la mujer siendo 20 veces mayor con respecto a la población general. Según ellos, los actos suicidas aparecen a veces temprano en el curso de la enfermedad y en asociación con las fases depresivas severas y las disfórica-agitada, especialmente después de repetir depresiones severas. Intervenciones a corto plazo empleadas empíricamente son la supervisión clínica, la rápida hospitalización y el uso de TEC. La única intervención a largo plazo con consistente y fuerte evidencia de que reduce el riesgo suicida es el litio. En relación a las drogas de generaciones más recientes, aún queda por investigar su impacto.

Por su lado, Post RM y col estudiaron los factores asociados con intentos de suicidios en 648 pacientes con TB en "Stanley Foundation Bipolar Network". Lo que ellos obtuvieron fue que el 34% de los pacientes encuestados con historia de intentos de suicidio, comparados con los que

no, tenían una mayor historia familiar de abuso de drogas y suicidio o intento; una mayor historia personal de tempranos estresores traumáticos y mayor número de estresores, ambos presentes al principio y recientemente en la enfermedad; mayor número de hospitalizaciones por depresión; un curso de manía severa; mayor comorbilidad del eje I, II y III. La historia de abuso sexual, pérdida de confidente, mayor número previo de hospitalizaciones por depresiones, pensamientos suicidas estando depresivo y el cluster B de trastornos de la personalidad están asociados significativamente con un serio riesgo suicida. Concluyendo, se refieren a que una historia de riesgo suicida estaría asociado con un más dificultoso curso de la enfermedad y la aparición de más estresores psicosociales en diferentes dominios. Así, al poner mayor atención en estos factores de riesgo suicida y en los esfuerzos terapéuticos, los autores afirman poder modificar la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Agregaré un estudio de Henry C y col en el que se explora los trastornos de ansiedad en 318 pacientes evaluando prevalencia, impacto y severidad sobre la enfermedad bipolar y respuesta a los estabilizadores del ánimo. Se evaluó pacientes externados e internados con una versión francesa de Diagnostic Interview for Genetic Studies del Eje I DSM-IV y por las características demográficas e historia de la enfermedad. La mayoría de la población era TB I (75%), 24% tuvo al menos un trastorno de ansiedad (47% de estos tuvo al menos más de uno.), 16% tuvo trastorno de pánico (con o sin agorafobia y ataques de pánicos), 11% tuvo fobia (agorafobia sin trastorno de pánico, fobia social y otras fobias específicas) y 3% tuvo trastorno obsesivo-compulsivo. La comorbilidad de los trastornos de ansiedad no correlacionó con la severidad del trastorno bipolar midiendo la severidad por el número de hospitalizaciones las características psicóticas, alcohol y drogas e intentos de suicidio (violento y no violento). Los pacientes con TB de inicio temprano tuvieron más comorbilidad con trastorno de pánico ($p < .05$). Sin embargo, los trastornos de ansiedad fueron detectados más frecuentemente en los pacientes con TB II, aunque sin diferencia significativa ($p = .09$). La comorbilidad presenta menor respuesta a los anticonvulsivantes que en aquellos pacientes sin trastornos de ansiedad ($p < .05$), mientras que la eficacia del litio fue similar para ambos grupos. Se halló una fuerte correlación entre la comorbilidad de trastornos de ansiedad y el temperamento depresivo en los pacientes bipolares ($p = .004$).

Se ha reportado que la alta prevalencia de abuso y/o dependencia al alcohol entre los pacientes bipolares es mayor que para otros diagnósticos del eje I. Al respecto, Post RM y col diseñaron un trabajo para poder estudiar las relaciones específicas por género entre el alcoholismo y el TB. Se midió la prevalencia del alcoholismo en 267 pacientes externados y enrolados en "Stanley Foundation Bipolar Network" utilizando la Structured Clinical Interview para DSM-IV. El alcoholismo y su relación retrospectiva con la enfermedad fueron evaluados por cuestionarios contestados por los pacientes y administrados por médicos. Como en la población general, los hombres (49%, 57 de 116) más que las mujeres con TB (29%, 44 de 151) cumplen los criterios de alcoholismo. Sin embargo, el riesgo de padecer alcoholismo fue mayor para las mujeres con TB (odds ratio=7.35) que para los hombres con TB (odds ratio=2.77), comparado con la población general. El alcoholismo fue asociado con historia de uso de poli sustancias en las mujeres con TB y con historia familiar de alcoholismo en los hombres con TB. Así, los autores concluyen que el estudio sugiere haber diferencias entre géneros en el riesgo de prevalencia y la correlación clínica del

alcoholismo en enfermos bipolares. (Los autores señalan que este trabajo está limitado por la medición retrospectiva de las variables, aunque la magnitud de los hallazgos sería suficiente y garantiza la realización de estudios prospectivos).

-ETIOPATOGENIA-

Modelo desensibilización conductual por estrés y por cocaína:

Teniendo en cuenta el patrón longitudinal de la progresión de la enfermedad, Kraepelin (1921) distinguió entre la demencia praecox (esquizofrenia) y la enfermedad maniaco-depresiva.

Frecuentemente, la esquizofrenia tiene un curso continuo, con progresivo empeoramiento del curso; mientras que la enfermedad bipolar muestra un patrón intermitente, usualmente con

intervalos asintomáticos entre los episodios sintomáticos, una importante variabilidad en el curso del episodio y la tendencia general a la evolución y progresión de la sintomatología.

La progresión de la severidad y la duración de los episodios, la aceleración del ciclo y la espontaneidad o autonomía del episodio y la refractariedad al tratamiento con ciertas sustancias psicoactivas es lo que ha planteado el desafío para quienes buscan modelos que expliquen la etiopatogenia y fisiopatología del trastorno bipolar.

En este sentido, son tres los modelos neurobiológicos de la enfermedad:

- Modelo de **Sensibilización Conductual** por estrés y por cocaína. (Post RM, 1995)
- Modelo de **Kindling** o encendido. (Post RM, 1995)
- Modelo de **Sensibilización Conductual Extrema** (Antelman y Gershon, 2000).

Este modelo se basa en el concepto de la sensibilización biológica. Así, la administración repetida de un estimulante psicomotor como la cocaína o un estresor genera una respuesta conductual mayor a lo largo del tiempo.

Este modelo neurobiológico del trastorno bipolar se basa en los trabajos de Robert Post y col. (1987-95) quien realiza dos analogías con reflejo en la clínica para justificarlo:

1. Por un lado, menciona la capacidad del consumo de cocaína por generar episodios hipomaníacos y maníacos y la frecuente comorbilidad de trastorno afectivo y trastorno de adicción a cocaína.
2. Y, por otro lado, la sensibilización cruzada entre la cocaína y el estrés, al verificarse que un individuo se muestra progresivamente más reactivo al estrés repetido. (Tener en cuenta que particularmente el estrés o la sensibilización al estrés en los trastornos afectivos es inicialmente disparado por estrés psico-social, pero más tarde se torna independiente de este o espontáneos).

De esta manera, Post sostiene que la sensibilización conductual al estrés y la cocaína podrían compartir mecanismos neurobiológicos comunes con el trastorno bipolar.

Modelo de kindling o encendido

Este modelo proviene de la epileptología. Goddard y col. (1969) estudiaron en ratas que la estimulación repetitiva e intermitente con estímulos eléctricos y químicos provocaba convulsiones y que estas crisis se tornaban permanentes y espontáneas. Este *encendido o kindling* es considerado como un modelo de aprendizaje y memoria neuronal.

Los estímulos repetitivos generan una respuesta cuyo umbral va disminuyendo con dicha repetición. La duración de los episodios va aumentando y estos se hacen hasta incluso independientes de los mismos.

El paralelismo que guardan las características antedichas del modelo con la evolución del trastorno bipolar es muy claro: un episodio estresante desencadena una crisis, sucediéndose las posteriores crisis en forma espontánea.

Según Robert Post y Susan Weiss (1996), este modelo aportaría claridad a la comprensión de los mecanismos involucrados en la refractariedad y la ciclicidad del trastorno bipolar.

Según los trabajos de Weiss y col (1998) existirían mecanismos de *quenching* (apagado o extinción): utilizando pequeñas corrientes directas puede prevenirse o revertirse algunas

manifestaciones de la evolución y progresión de las convulsiones por kindling. Lo que podría implicar una potencial aplicación terapéutica de la Estimulación Magnética Transcraniana (Post y col, 1997).

Otra característica de la enfermedad es el desarrollo de tolerancia farmacodinámica en relación a la ineficacia de niveles terapéuticos de fármacos antidepresivos, estabilizadores del ánimo. Este hecho debe ser considerado como una expresión de la progresión de la enfermedad.

Los mecanismos subyacentes a estos fenómenos estarían relacionados con un balance entre factores endógenos protectores adaptativos y factores exógenos terapéuticos anticonvulsivantes y factores patológicos primarios.

Ambos modelos son a criterio de Post RM explicativos de los fenómenos de independización del estrés, resistencia terapéutica contingente y evolución hacia formas graves como el ciclado rápido y ultrarrápido y los episodios mixtos.

Modelo de Sensibilización Conductual Extrema:

Antelman y Gershon (2000) critican el modelo de kindling y sensibilización conductual en su aplicación al trastorno bipolar. Sus argumentos son que el kindling sólo explicaría la recidiva, no responde a la terapéutica al litio y tampoco explicaría el ciclado y la oscilación de las conductas entre los dos estados opuestos.

Así proponen el modelo de *Sensibilización Conductual Extrema* que contempla que el sistema biológico tendría la propiedad de fluctuación de una hiporespuesta a una hiperrespuesta ante un estímulo repetido.

Este modelo incluye las propiedades criticadas al modelo anterior y se basa en diversos estresores como la cocaína, el alcohol, la inmovilización y la nicotina. Con la aplicación de estos se han medido varias especies de neurotransmisores y se ha visto que se produce un swicht de los mismos entre un estado de inhibición y otro de excitación. Muestra, además, las alteraciones monoaminérgicas observadas en el trastorno bipolar. Contempla el mismo tipo de respuesta para estresores ambientales no-farmacológicos y la comorbilidad con el abuso de sustancias al enunciar la facilidad con que la cocaína induce respuesta de sensibilización.

-Clasificación-

En la actualidad, las clasificaciones vigentes provienen tanto de la CIE 10 como del DSM-IV, donde se ha denominado este trastorno bajo el grupo de trastornos bipolares. Este grupo reúne una serie de entidades cuyas diferencias radican en el grado de gravedad que presenten.

Clasificación de los trastornos del estado de ánimo según el DSM-IV

Trastornos Depresivos

- a)- Depresión mayor episodio único
- b)- Depresión mayor recurrente
- c)- Trastorno distímico
- d)- Trastorno depresivo no especificado

1- Trastornos Bipolares

- a)- Trastorno bipolar I : - episodio único maníaco
 - episodio más reciente hipomaníaco
 - episodio más reciente maníaco
 - episodio más reciente mixto
 - episodio más reciente depresivo
 - episodio más reciente no especificado
- b)- Trastorno bipolar II
- c)- Trastorno ciclotímico
- d)- Trastorno bipolar no especificado

2- Otros:

- a)- Trastornos del humor por enfermedad médica

- b)- Trastornos del humor inducido por sustancias
- c)- Trastornos del humor no especificados.

Clasificación de los trastornos del estado de ánimo según la CIE10

- 1- Episodio maníaco:
 - a)- Hipomanía
 - b)- Manía sin síntomas psicóticos
 - c)- Otros
 - d)- No especificados.

- 2- Trastorno bipolar:
 - a)- Episodio actual hipomaníaco
 - b)- Episodio actual maníaco
 - c)- Episodio actual depresivo
 - d)- Episodio actual mixto
 - e)- En remisión
 - f)- Otros trastornos bipolares
 - g)- No especificado

- 3- Episodios depresivos
- 4- Trastorno depresivo recurrente
- 5- Trastornos persistentes:
 - a)- Ciclotimia
 - b)- Distimia
 - c)- Otros
 - d)- No especificado

- 6- Otros
- 7- No especificado.

En el DSM-IV se incorpora como categoría independiente al trastorno bipolar II. También se incluye en la sección de trastornos afectivos las afecciones del humor inducidas por sustancias o enfermedades orgánicas.

Por otro lado aparecen una serie de especificaciones con valor pronóstico: a)- "con características catatónicas" dado que muchas presentaciones catatónicas se asocian más con trastornos del estado de ánimo que con esquizofrenia; b)- "con características atípicas" que presentan una fase depresiva caracterizadas por reactividad del estado de ánimo, síntomas vegetativos inversos e hipersensibilidad al rechazo; c)- "de inicio en el posparto" dado el peculiar curso de este cuadro, de mejor pronóstico pero con especial vulnerabilidad para la recurrencia.

A raíz de su peor pronóstico, su mala respuesta al tratamiento preventivo con litio, el fenómeno de ciclado rápido se incluye como un indicador discriminado en el DSM-IV.

La clasificación de la CIE10 es bastante similar, pero no incluye la ciclotimia entre los "trastornos bipolares" y relega a una categoría denominada "otros trastornos bipolares" a los casos de manía unipolar y de trastorno bipolar II.

a)- Trastorno Bipolar I

Patrón clásico de la enfermedad. Su principal característica es la presencia de episodios maníacos. En este subtipo la prevalencia es casi similar en ambos sexos. Los síntomas psicóticos pueden o no estar presentes y aparecer en la fase maníaca como en la depresiva.

Las principales dificultades en el diagnóstico diferencial se producen con la esquizofrenia.

Para el DSM-IV la categoría trastorno bipolar I incluye también los casos de manía unipolar, aunque el patrón más frecuente es el de manía seguido de depresión mayor.

b)- Trastorno bipolar II

Esta categoría incluida en el DSM-IV, no aparece en la CIE10. El trastorno bipolar II parece presentar una mayor benignidad clínica, pero con la tendencia a cursar con mayor número de episodios, y aunque es un trastorno bastante estable, entre un 5% y un 15% de los pacientes terminan presentando algún episodio maníaco y convirtiéndose, en consecuencia, en portadores de un trastorno bipolar I.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el propio trastorno bipolar I, con trastornos de personalidad y las depresiones unipolares.

A veces, también pueden plantearse dudas con el diagnóstico de esquizofrenia, ya que los pacientes bipolares II también pueden presentar síntomas psicóticos sólo durante la fase depresiva.

c)- Ciclotimia

La ciclotimia es considerada como una variante menor del trastorno bipolar y, frecuentemente, evoluciona hacia el trastorno bipolar II o, menos frecuentemente, hacia el trastorno bipolar I. La ciclotimia se caracteriza por una elevada frecuencia de los episodios que se repiten siguiendo un curso crónico. Clínicamente los episodios ciclotímicos son de baja intensidad, pero dada su elevada frecuencia y los cambios de conducta que los caracteriza perturban el funcionamiento normal de la vida del paciente.

En algunos casos se ha postulado su comorbilidad con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad del adulto.

Los pacientes ciclotímicos son particularmente refractarios al tratamiento antidepresivo y responden mejor a los antirecurrenciales.

d)- Otros trastornos del espectro bipolar

Algunos autores han propuestos nuevos subtipos. Akiskal propuso en 1987 designar como trastorno bipolar III el que se presenta en pacientes con antecedentes familiares de trastorno bipolar y que tenían episodios depresivos e hipomaníacos únicamente durante el tratamiento depresivo. Este autor sostiene la existencia de un espectro amplio de pacientes que iría desde aquellos con temperamento hipertímico que presentan episodios depresivos y cuyas características los acercarían más al espectro bipolar que al unipolar.

En el otro extremo, describe los trastornos esquizoafectivos y las psicosis cicloides.

Curso de la enfermedad

La consideración de la evolución y el curso de la enfermedad es capital para su correcto diagnóstico y tratamiento.

La enfermedad bipolar se caracteriza por un curso episódico con frecuentes remisiones y recaídas. La mayor parte de los pacientes presentarán una recaída si no siguen un tratamiento profiláctico adecuado. Los pacientes más jóvenes al inicio tienen mayor probabilidad de recaídas. La enfermedad tiene un carácter crónico y recidivante.

a)- Edad de comienzo:

La enfermedad comienza a manifestar sus primeros síntomas en una etapa temprana de la vida, ya sea en la pubertad o incluso antes. A veces puede detectarse un inicio evidente, pero la mayor parte de los casos tienen antecedentes inespecíficos y sutiles que se reconocen retrospectivamente siendo los más frecuentes los síntomas de irritabilidad, hiperactividad, insomnio, o trastornos de conducta.

Si consideramos la edad de inicio la de la aparición de los primeros síntomas, la media se situaría a los 21 años; si las consideramos como la del primer tratamiento psiquiátrico o psicológico, a los 26 años, y si la definimos como la edad del primer episodio, a los 28 años. La incidencia de la enfermedad aumenta desde la adolescencia hasta los 25 años. Cuanto más temprano se presenta el primer episodio, existen mayores probabilidades de presentar síntomas psicóticos.

b)- Recaídas:

La mayor parte de los pacientes presentan más de una recaída. La probabilidad de recaídas en el primer año es del 50%, que se incrementa hasta el 70% a los cuatro años y 90 a los cinco años.

La denominación de ciclador rápido se usa para designar aquellos pacientes que presentan 4 o más episodios anuales. Estos pacientes presentan recaídas más frecuentes, pero

semiológicamente similares a las de otros bipolares. Entre el 70% y 90% de los cicladores rápidos corresponden al sexo femenino. Los ATC podrían actuar como un desencadenante del ciclado rápido, lo mismo puede ocurrir con la utilización de fármacos no psiquiátricos como los corticoides.

El ciclado rápido no es un fenómeno irreversible, y la mayor parte de los pacientes consiguen volver a una frecuencia menor de recaídas.

El ciclado rápido sería la forma extrema de un patrón evolutivo típico.

Por otro lado, a medida que aumenta el período de remisión, aumenta la probabilidad de mantenerse eutímico, de forma que la proximidad de la última descompensación tiene también un valor predictivo.

Pronóstico:

Entre los pacientes bipolares existe una elevada mortalidad por suicidio. La tasa de suicidios es entre un 10% y 15%. Existen indicios de que los pacientes bipolares intentan el suicidio más precozmente que los unipolares en el curso de un episodio concreto.

Los pacientes bipolares también presentan un mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular y por diversos tipos de cáncer. Debido a estas causas la tasa de mortalidad de los pacientes bipolares es dos o tres veces superior a la de la población general.

La presencia de disfunciones cognitivas que, aunque menos graves que los pacientes con esquizofrenia, también pueden aparecer en los pacientes bipolares, esto se ha relacionado con un peor pronóstico.

Existen predictores de peor pronóstico en los trastornos bipolares, éstos son:

- Primer episodio depresivo o mixto
- Último episodio mixto
- Mayor proximidad del último episodio
- Mayor número de episodios previos
- Ciclado rápido
- Estacionalidad
- Abuso de sustancias
- Enfermedad orgánica
- Síntomas psicóticos
- Antecedentes familiares positivos
- Mayor número de acontecimientos vitales negativos
- Personalidad anormal
- Bajo apoyo social
- Disfunción laboral.

Las principales complicaciones de la enfermedad van a ser las derivadas de un curso tórpido, aunque algunas de ellas pueden producirse desde el inicio como el suicidio, otras sin ser tan dramáticas comportan un peor pronóstico. Se debe entonces insistir en el hecho de que un tratamiento adecuado y un complemento psicoterapéutico son fundamentales para prevenir la mayor parte de las complicaciones y mejorar el pronóstico de los trastornos bipolares.

Entre las principales complicaciones se encuentran: suicidio, ciclado rápido, abuso de sustancias, ruptura conyugal, conflictos familiares, pérdidas económicas, deterioro laboral, deterioro de la red social.

Cuadro Clínico

A continuación examinaremos los síntomas esenciales de los episodios depresivos del trastorno bipolar, por un lado, y por otro, los episodios de manía y de hipomanía así como de los denominados mixtos.

Episodio Depresivo

La fase depresiva del trastorno bipolar presenta algunas características que las distinguen de las depresiones endógenas unipolares y de las reactivas o situacionales. En general, el paciente deprimido refiere una pérdida del interés o del placer en la realización de tareas cotidianas, las profesionales ó las domésticas que antes consideraba gratificantes, y se siente abrumado por las dificultades e inconvenientes de tareas sencillas que anteriormente resolvía sin dificultad. Se siente, en la mayor parte de los casos, triste y abatido, asaltado por el pesimismo que le inspira un sentimiento de fracaso y de no salida. Son frecuentes las quejas físicas vagas como cansancio, malestar general, las alteraciones del apetito, del sueño y de la libido.

El individuo experimenta desvalorización acompañada de sentimientos de inferioridad, de incapacidad expresados como una pérdida de la autoestima. Suele estar presente la culpa con sentimientos de autoacusación, de vergüenza o de remordimiento en relación a faltas o errores que el paciente nunca cometió o que exagera, que en su máxima expresión pueden derivar en ideas de indignidad y convicción de merecer algún castigo. También aparece dificultad de concentración y pérdida de memoria. En casos graves, ideas de muerte, de suicidio o síntomas psicóticos, que generalmente se relacionan con el contenido depresivo del pensamiento, por ejemplo ideas delirantes de culpa, aunque también pueden ser no congruentes con el estado de ánimo. Otros síntomas asociados pueden ser ideas obsesivas, fobias, hipocondría y crisis de angustia.

En la fase depresiva de la enfermedad maníaco-depresiva se observa con mayor frecuencia un predominio de la hipersomnia sobre el insomnio, de la apatía sobre la tristeza y de la inhibición psicomotriz sobre la ansiedad. Otras diferencias entre las depresiones bipolares y las unipolares es la menor incidencia de anorexia y pérdida de peso en bipolares, la mayor labilidad emocional y la mayor probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos en los casos graves. La depresión bipolar comienza a edad más temprana y tiene mayor incidencia en el posparto. Los antecedentes familiares de manía y de suicidio consumado, así como la buena respuesta al litio, caracterizarían a las formas bipolares. En pacientes jóvenes es relativamente frecuente la presencia de síntomas de tipo catatónico o de estupor, y en ancianos, el cuadro clínico denominado pseudodemencia.

Criterios para el episodio depresivo mayor DSM-IV

- A-** Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser el ítem 1 o 2
- 1- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p.ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p.ej., llanto).
Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
 - 2- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
 - 3- Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p.ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
 - 4- Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 - 5- Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 - 6- Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
 - 7- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autoreproches o culpabilidad de estar enfermo).
 - 8- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
 - 9- Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Nota: no incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

- B-** Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto
- C-** Los síntomas provocan malestar clínicamente significativos o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D-** Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p.ej., hipotiroidismo).
- E-** Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p.ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Episodio Maníaco

Típicamente el comienzo es brusco, sin circunstancias aparentes que precipiten su desencadenamiento.

La sintomatología inicial está marcada por la hiperactividad y el insomnio progresivo que conducen a la instalación completa del cuadro. La sintomatología se presenta durante un período delimitado de tiempo, la evolución espontánea podría durar de 6 a 8 meses.

En el período de estado el, paciente se presenta frecuentemente con desarreglo ó exageración en la vestimenta y realizando gastos exagerados, es presa de un estado de ánimo característico en el que predominan excitación psíquica con aceleración de los procesos intelectuales, fuga de ideas, verborragia, discurso difluente que salta de un tema a otro, distractibilidad con perturbaciones de la atención y la concentración. Inquietud o agitación psicomotriz, hipertimia expansiva caracterizada por ansiedad y disforia, hiperexpresividad mímica con euforia mórbida acompañada de gesticulaciones teatrales y labilidad emocional que puede conducir de la risa a las lágrimas, una familiaridad exagerada con ironía agresiva y actitudes de irritabilidad con manifestaciones provocativas y hostiles.

También presenta trastornos de la vida instintiva constituidos ante todo por el insomnio, restricción del apetito e hipersexualidad. Los estados maníacos francos se acompañan de ideas megalómanas casi delirantes, también se pueden observar temas eróticos o ideas delirantes de filiación o de persecución con reivindicación. El contexto lúcido y la ausencia de verdadera convicción delirante permiten el diagnóstico diferencial con un delirio verdadero. Cuando hay alucinaciones o ideas delirantes su contenido está en relación con el estado de ánimo, pero no siempre es así.

Para categorizar a un episodio de expansividad afectiva como un episodio maníaco se considera que el conjunto de alteraciones disfuncionales que lo caracterizan debe ser lo suficientemente grave como para provocar un claro deterioro en las actividades sociolaborales o para requerir hospitalización en prevención de posibles daños para sí mismo y para terceros.

Criterios para el episodio maníaco DSM-IV

- A-** Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración, si es necesaria la hospitalización).
- B-** Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido 3 o más de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) y ha habido en un grado significativo:
 - 1- autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2- disminución de la necesidad de dormir (p.ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)

- 3- más hablador que lo habitual o verborreico
- 4- fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
- 5- distractibilidad (p.ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
- 6- aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente)
- 7- implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p.ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).

C- Los síntomas no cumplen con los criterios para el episodio mixto.

D- La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E- Los síntomas no se deben a efectos fisiológicos directos de algunas sustancias (p.ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p.ej., hipertiroidismo).

Nota: los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento antidepresivo (p.ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

Episodio Hipomaniaco

Este se caracteriza porque en general todos los síntomas tienden a ser más leves que en la manía y no aparece sintomatología psicótica.

La sintomatología de los episodios hipomaniacos, constituye un cambio inequívoco en relación a los períodos en los que el sujeto está normal y esta diferencia es percibida por los demás. La misma consiste en el predominio de un aumento de la actividad y un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable y síntomas propios de la manía durante un período determinado de tiempo, pero en grado tal que la alteración no llegue a ser suficientemente grave como para provocar un marcado deterioro social o laboral, o para requerir hospitalización.

La similitud fenoménica de la hipomanía con la alegría normal exagerada determina que la hipomanía sea un síndrome difícil de detectar.

Episodios Mixtos

Estos fueron descritos en 1905 por Kraepelin que describió seis tipos distintos: manía depresiva o ansiosa, manía inhibida, manía con pensamiento empobrecido, estupor maniaco, depresión agitada y depresión con fuga de idea.

Los estados mixtos se caracterizan por la aparición simultánea de sintomatología maníaca y depresiva. De entre todas las formas descritas la más común es la denominada manía depresiva, que consiste en un cuadro caracterizado por inquietud psicomotriz, hiperactividad, taquipsiquia y verborrea e insomnio global combinados con pensamiento depresivo, llanto y labilidad emocional e ideas de culpa frecuentemente delirantes. Las clasificaciones modernas tienden a englobar dentro de los estados mixtos tanto las formas clínicas citadas como aquellas que se presentan en forma de alternancia rápida de fases puras, que corresponden a los cicladores rápidos.

Con los criterios actuales del DSM-IV, la aparición de un estado mixto comporta necesariamente el diagnóstico de trastorno bipolar I, ya que su gravedad se equipara como mínimo, a la de la manía. Los estados mixtos son difíciles de diagnosticar y tratar, se asocian a un riesgo elevado de suicidio.

Diagnóstico diferencial

- a- con la esquizofrenia
- b- con la depresión mayor y las distimias

- c- con los trastornos de personalidad
- d- con enfermedades médicas, sustancias y drogas
 - 1- enfermedades y lesiones
 - Lesiones cerebrales: ACV, traumatismos, tumores, esclerosis múltiple
 - Epilepsia
 - Enfermedades degenerativas: Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington
 - Endocrinopatías: Síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison, hipertiroidismo, hipotiroidismo
 - Trastornos metabólicos: uremia, postoperatorio, hemodiálisis, déficit de vitamina B
 - Infecciones: SIDA, meningoencefalitis
 - Enfermedades autoinmunes: Lupus eritematoso sistémico.
 - 2- Sustancias: corticoides, andrógenos, ACTH, antidepresivos, antiparkinsonianos, estimulantes, isoniacida, alucinógenos, alcohol, opiáceos, broncodilatadores, metoclopramida, cloroquina.

-TRATAMIENTO-

El trastorno bipolar no se cura, pero el tratamiento puede reducir la mortalidad y la comorbilidad asociadas.

Los objetivos se basan en el tratamiento de las exacerbaciones agudas, evitar las recurrencias, mejorar el funcionamiento interepisódico y contener al paciente y su familia.

Los objetivos fundamentales son:

- Realizar un diagnóstico apropiado
- Evaluar el riesgo suicida
- Lograr y mantener una alianza terapéutica
- Evaluar la respuesta al tratamiento
- Psico-educación individual y familiar
- Fomentar la adherencia al tratamiento
- Lograr la identificación precoz de los signos de recaída
- Valorar el deterioro funcional

Litio

Mecanismo de acción

No podemos mencionar el mecanismo de acción de un fármaco, sin antes mencionar que elementos están involucrados a nivel molecular.

En este sentido, en las vías involucradas propuestas como participantes del litio, intervienen diferentes proteínas y enzimas encargadas de la señalización intracelular.

En la vía de los fosfoinosítidos, están involucrados los receptores de membranas tanto metabotrópicos como ionotrópicos. El fosfatidil inositol (PI), un fosfolípido de la membrana plasmática, al fosforilarse se convierte en fosfatidil inositol fosfato (PIP), el fosfatidil inositol bifosfato (PIP₂) y fosfatidil inositol trifosfato (PIP₃).

El sistema de receptores de membrana acoplados a la proteína G, activará al conjunto de enzimas ubicadas en la membrana plasmática, llamadas Fosfolipasas C (FLC), ésta a su vez, catalizará al PIP₂, dando origen a: diacilglicerol (DAG) e IP₃ segundos mensajeros intracelulares.

El IP₃ actúa sobre los canales de calcio ubicados en la membrana del retículo endoplásmico, al activarlos los abre permitiendo que el calcio pase al citoplasma. En este, 4 moléculas de calcio se unen a 1 molécula de calmodulina (CAM). Esta proteína activa una quinasa calcio-calmodulina-dependiente (CAMKII), esta activa muchas proteínas reguladoras de la expresión génica produciendo una serie de respuestas en cadenas.

El DAG se encuentra ligado a los ácidos grasos de la membrana y es fundamental para el anclaje de la PKC a la membrana. Activa a una enzima quinasa C, que según los tipos celulares iniciara una serie de fosforilaciones sobre otras proteínas que suelen ser quinasas. También puede fosforilar a canales iónicos y abrirlos. Los productos finales producidos por estos pueden ingresar al núcleo y comportarse con factores de transcripción específicos.

Por otro lado la activación de la FLC puede cesar por la acción de fosfatasa que actúan sobre el PIP2 y lo transforman en PI.

La acción del IP3 bajo la acción de la encima inositol polifosfato 1 fosfatasa (IP1Pasa) dará como producto el IP2 y por acción de la inositol 1 fosfatasa (IMPasa) dará origen al inositol monofosfato. Todos estos son llamados segundos mensajeros.

El litio ejercería su acción involucrando a los segundos mensajeros DAG e IP3 originados por la FLC afectando el ciclo. En agudo litio inhibiría en forma no competitiva a la IMPasa y de la IP1Pasa de esta manera se vería comprometido el reciclado de inositol con lo que habría un impedimento en la regeneración del IP3. esta hipótesis se llamo teoría de la depleción del inositol. Esta hipótesis fue insuficiente para explicar los efectos clínicos del litio a largo plazo, por lo tanto se pensó que el efecto agudo de la depleción de inositol lo que haría sería iniciar una cascada de eventos postinápticos a largo plazo, con cambios en la cascada de señalización de la PKC (segundos mensajeros, factores de transcripción y cambios en la regulación de la expresión de genes del SNC).

La PKC es una familia de subespecies que generan funciones en la regulación neuronal a corto y largo plazo. La familia de PKC y sus isoenzimas pueden ser clasificadas según sus cofactores: dependientes o independientes de calcio el tratamiento crónico con el litio produce modificaciones funcionales en la proteína Gq, inhibición de las isoenzimas alfa y epsilon en corteza frontal e hipocampo y disminución de la liberación de catecolaminas. Se encontró posteriormente, que el uso prolongado de litio lleva a una disminución de PKC asociada a la membrana en el hipocampo y de las 2 isoenzimas antes mencionadas. También se describió la disminución del sustrato miristoilado rico en alanina de la proteína quinasa C (MARCKS) y la persistencia de las disminuciones de la PKC y del MARCKS luego de la suspensión del tratamiento crónico con litio. En un primer momento el litio produciría la activación de la PKC, pero luego las isoenzimas de esta disminuirían; también se observó que el uso prolongado de litio ejerce un efecto sobre el MARCKS (involucrado con fenómenos de neuroplasticidad y transmisión sináptica). A su vez tanto el calcio como la PKC actuarían sobre los terceros mensajeros, los cuales se verían afectados en su regulación.

La PKC también intervendría en la regulación de la familia de los factores de transcripción AP1. esta demostrado que el litio aumenta la unión de AP1 al ADN.

Otra vía de señalización involucrada es la mediada por la familia de proteínas Wnt y la glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK-3 beta). Al parecer en el adulto el estado normal de la GSK 3 beta es el inactivo, esta inhibición sería llevada a cabo por diversas vías de señalización que provocarían su fosforilación. En la vía Wnt actúa el ligando extra celular los cuales se unen a un receptor llamado Frizzled ubicada en la membrana plasmática. La GSK 3 beta esta relacionada con las beta-cateninas. Cuando la GSK 3 beta esta fosforilada, inhibida, las betacateninas se estabilizan en el citoplasma pudiendo traslocarse al núcleo y así regular la presión génica.

La GSK 3 beta también interviene en la fosforilación de las proteínas TAU y proteínas asociadas a microtúbulos (MAP1B) el estado basal de la Gsk3beta impide la fosforilación de TAU y de MAP1B. También se vincula a la Gsk3beta con los factores de transcripción JUN y CREB. La Gsk3beta en forma inactiva aumenta la unión de JUN al ADN, aumentando la actividad de AP1 y la actividad de CREB disminuye. Si la Gsk3beta esta activada disminuye la actividad de AP1 y aumenta la actividad de CREB1. Hay resultados que plantarían la posibilidad de que el litio inhiba a la Gsk3beta. Se vio que el tratamiento con litio disminuye la fosforilación de TAU y de MAP1B. Se ha comprobado que el litio aumenta la unión de JUN al ADN, incrementándose la actividad de AP1. La Gsk3beta fosforila a JUN inhibiendo su unión al ADN. El litio inhibe a la Gsk3beta, por lo tanto inhibe su inhibición y aumenta la unión de JUN al ADN promoviendo la actividad de AP1. Estas modificaciones en la regulación de la expresión génica podrían vincularse con la acción del litio restaurando el nivel Basal de la Gsk3beta

Indicaciones

LITIO: desde su descubrimiento, se lo ha aplicado para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, entre ellas las de índole afectiva. Es así, como se lo ha utilizado para el tratamiento de los episodios agudos de manía y depresión, como también para la profilaxis del trastorno bipolar.

Desde su aprobación por la FDA para el tratamiento de la manía aguda, la bibliografía consultada coincide con que la mayoría de los pacientes tratados responderían al litio como monoterapia para el tratamiento de episodios maníacos agudos.

Comparativamente con los antipsicóticos típicos, parecería que estos al igual que el uso de las benzodiazepinas, serían beneficiosos en el comienzo del tratamiento agudo de la manía. Estos autores, también proponen que este sería de elección para aquellos pacientes adolescentes o adultos que debutan con un episodio de manía clásico.

La utilización de este metal a largo plazo, reduciría tanto el número de episodios maníacos como su intensidad, siendo menor para los casos depresivos. Además manteniendo valores séricos de 0.8-1.0 Mm., se reduciría el riesgo de recaídas como también de síntomas subsindrómicos; algunos proponen que también se disminuiría la mortalidad de estos pacientes.

Se ha descrito escasa respuesta en casos de:

- Manía severa
- Cicladotes rápidos
- Depresión- Manía- Eutimia
- Comorbilidad con trastornos de la personalidad y Abuso de sustancias

Esta probada su eficacia como potenciador en el tratamiento de depresión refractaria y también se ha descrito su eficacia en monoterapia como antidepresivo que se observó entre la tercera y cuarta semana, en el tratamiento de la depresión bipolar.

Además, también hay datos que confirman su utilización para aquellas depresiones que no responden al tratamiento convencional con antidepresivos, sugiriendo el empleo del litio y el antidepresivo que se haya elegido.

Esto se ha propuesto tanto para las depresiones bipolares como las unipolares, siendo más eficaz sobre las primeras.

Un punto importante a tener en cuenta, es la toxicidad y los efectos adversos que este fármaco podría causar, ya que debido a su estrecho rango terapéutico 0.8 a 1.2 mEq/ L. estos se observan con frecuencia.

La incidencia de efectos adversos se ubica entre el 35%- 93%, lo cual se debe tener en cuenta como causa de abandono terapéutico, relacionado más comúnmente con los trastornos cognitivos que produce.

Entre los **efectos adversos** más destacados se encuentran:

- Polidipsia
- Poliuria
- Temblor: es bastante frecuente 31%-65% y está asociado a con menor coordinación motora, nistagmus y debilidad muscular sobre todo en etapas iniciales del tratamiento.
- Trastornos cognitivos
- Aumento de peso
- Diarrea

En los casos donde se produce toxicidad cerebral, esto es con altas concentraciones séricas del litio se observan alteraciones cognitivas, lentitud, irritabilidad, siendo reversible en 5-10 días pero puede progresar hacia un delirium, ataxia, convulsiones, coma y muerte.

A nivel endocrino-metabólico también produce efectos adversos, inhibe la síntesis y liberación de la hormona tiroidea, inhibición de la acción de la TSH y el metabolismo periférico de tiroxina.

La incidencia del hipotiroidismo es del 5% y es más frecuente en mujeres; la del hipotiroidismo subclínico es del 30% aproximadamente. Además, el litio induciría la aparición de una reacción autoinmune tiroidea (15-30%).

Aparentemente el litio interferiría con el acople de la adenilciclase al receptor de TSH, llevando a un aumento compensatorio de la TSH e inhibiría una fosfocolina encargada de la recaptación de yodo en las células tiroideas.

Con menor frecuencia causaría hiperparatiroidismo, con aumento de los niveles séricos de calcio e hiperplasia paratiroidea.

Con menos frecuencia se ha observado el aumento de peso por alteración del metabolismo de la glucosa que produciría un efecto de tipo "insulina like" (por la acción de la inhibición de la formación de AMPc) que llevaría a una hipoglucemia.

El litio tiene una excreción absoluta por riñon, a este nivel también pueden presentarse efectos adversos.

Alrededor del 20%-30% de los pacientes presentan poliuria, que estaría dada por la incapacidad del riñon a nivel tubular de concentrar la orina >3 L/24 hs. Este efecto adverso es dosis y tiempo de tratamiento dependiente, por esto se aconseja una sola toma diaria de litio. También induce la producción de diabetes insípida nefrogénica, por la inhibición de la vasopresina que activaría la producción de AMPc, reduciendo la reabsorción de agua en túbulos distales y colectores.

También hay efectos adversos menos frecuentes, a nivel cardiovascular con alteraciones en el electrocardiograma (inversión de la onda T). Prolongaría el ritmo sinusal (se recomienda control en pacientes con bradicardia o disfunción del nodo sinusal)

Otros efectos adversos: psoriasis, pérdida de cabello, leucocitosis, disminución de la libido y alteración del gusto. También se han descrito alteraciones prenatales, al tercer mes de embarazo, produciendo en el 4%-12% la anomalía de Ebstein.

Interacciones medicamentosas:

- Diuréticos
- AINES
- Neurolépticos
- Antiarrítmicos
- Antidepresivos
- Anticonvulsivantes

ANTIEPILÉPTICOS

CARBAMAZEPINA (CBZ)

Si bien esta droga se la comenzó a utilizar en pacientes bipolares en 1971, la FDA aprobó su utilización en 1987 como antiepiléptico.

La CBZ es un derivado del iminostilbene con una estructura tricíclica, similar a los antidepresivos tricíclicos.

Farmacocinéticamente la CBZ, la absorción es errática, lenta (debido a su efecto anticolinérgico), impredecible y variable según sean pacientes epilépticos y pacientes sanos.

Pico plasmático: 4-8 hs.

Biodisponibilidad: no existe, debido a que no existen formas inyectables, pero el rango de 75%-85% ha sido estimado a partir de la molécula "C- labeled", esto es similar las formas farmacéuticas de tipo soluciones, suspensiones y formas de liberación prolongada.

Unión a proteínas plasmáticas: 75%-78%

Metabolismo: Se produce a través del CYP450, produciéndose varios metabolitos como 10,11 epóxido este es activo como la CBZ y también produce efectos neurotóxicos. La CBZ es autoinductor, por lo tanto, induce su propio metabolismo.

Excreción: urinaria, principalmente como glucurónidos. También es inactivado por conjugación e hidroxilación.

T_{1/2}: 2-17 hs. El metabolito 10,11 epóxido tiene un T_{1/2} es de 6-7 hs.

Mecanismo de acción:

La acción antiepiléptica se produce por una disminución de la descarga de alta frecuencia neuronal, ya que inactiva los canales de sodio voltaje-dependientes y disminuye el influjo de este ion a la célula. También podría estar implicado en los canales de potasio aumentando la

conductancia al mismo. Estos mecanismos no parecerían estar implicados en los trastornos afectivos. Si, en cambio, los cambios en las concentraciones de neurotransmisores, metabolismo, receptores y segundos mensajeros.

La CBZ aumentaría el aumento de descarga del locus coeruleus y disminuiría la liberación de glutamato. Los tratamientos subcrónicos disminuirían la norepinefrina, dopamina, el recambio de GABA y bloquea la adenyl ciclase.

La administración crónica de CBZ está asociada con aumentos de receptores a adenosina, sensibilidad de la sustancia P, Triptofano plasmático, disminución de la somatostatina a nivel del SNC y disminuciones en el recambio gabaérgico.

Indicaciones

Manía aguda: La CBZ sería más eficaz que el placebo y comparable al Litio y los antipsicóticos para el tratamiento de la manía aguda, este efecto se observaría alrededor de la 1ra a 2da semana de tratamiento. Se la puede utilizar conjuntamente con otro estabilizador u antipsicótico.

La dosis empleada al comienzo es de 100 a 200 mg. 1 a 2 veces diarias, luego se incrementa cada tres días 100 ó 200 mg dependiendo de la tolerancia del paciente (rango de dosis 200-2000 mg/d), la concentración terapéutica es de 4-15 microgr. /ml. La tolerancia es mejor que el litio y los antipsicóticos.

Depresión mayor:

El efecto antidepresivo es menor que lo observado en manía. Hay estudios que muestran que en la combinación con litio la eficacia es mayor y que este aumentaría el efecto antidepresivo de la CBZ.

Se podría concluir, de acuerdo a estudios abiertos que podría ser efectiva en el tratamiento de depresión bipolar.

Profilaxis:

Sería mejor para manía abalado esto por diversos trabajos controlados, también se ha descrito su eficacia en combinación con litio, Valproico, hormona tiroidea, antidepresivos y antipsicóticos. Pero la eficacia profiláctica en depresión sería menor que lo observado para la manía, aparentemente debido a la posible tolerancia o de progresión de enfermedades subyacentes.

Predictores de respuesta:

- Manía severa
- Disforia
- Manía disfórica ó episodio Mixto
- Baja incidencia familiar de trastorno bipolar
- Falta de respuesta al Litio
- Cicladotes rápidos

Efectos Adversos y Tóxicos:

Aproximadamente entre el 30%-50 %de los pacientes presentan efectos adversos.

SNC: diplopía, visión borrosa, fatiga, vértigo, náuseas, ataxia, nistagmus, polineuropatía periférica leve y movimientos involuntarios, en casos de toxicidad. Estos síntomas son reversibles y dosis dependientes.

Hematológicos: trombocitopenia, leucopenia que generalmente no es grave, raramente y no dosis dependiente puede producirse agranulocitosis y anemia aplásica que pueden ser serias y potencialmente fatales.

Renales: hiponatremia como resultado del efecto antidiurético se observa entre el 6%-30% de los pacientes, cuando esto se presenta requiere suspensión de la droga. Menos frecuentemente se observa hipoosmolaridad. Raramente puede producir oliguria, hematuria y proteinuria

Hepáticos y Metabólicos: aumento reversible de enzimas hepáticas entre el 5%-15% y más raramente se observa falla hepática y pancreatitis.

También puede producirse rash y lesiones exfoliativas, raramente (Sme. de Stevens-Johnsons). Esta descrito la alteración de hormonas tiroideas y el aumento del cortisol plasmático.

La mayoría de los efectos adversos graves se observan entre los 3-6 meses de iniciado al tratamiento.

Otros:

Teratogénicos por exposición en el primer trimestre de embarazo, defectos del tubo neural, defectos craneofaciales y retardos en el desarrollo.

La toxicidad esta asociada a ataxia, sedación y diplopía, en altas concentraciones se observa nistagmus, obnubilación, estupor y coma.

La dosis letal se ubica entre 4-60 g, el tratamiento de la intoxicación incluye tratamiento sintomático, lavado gástrico y hemoperfusión

Interacciones:

Es inductora de antipsicóticos, metadona, antihistamínicos, Warfarina, valproato, tricíclicos, benzodiazepinas.

Inhibidoras de CBZ: acetazolamida, bloqueantes cálcicos, eritromicina, isoniazida y valproato.

Ácido Valproico

La utilización del ácido Valproico en epilepsias data de mediados del siglo pasado. En 1966 se reporto la eficacia en pacientes bipolares en Francia.

El ácido Valproico es una cadena simple de ácido carboxílico que es una estructura diferente comparada con otros antiepilépticos y psicofármacos.

El ácido Valproico posee propiedades antikindling en los animales, en los humanos actúa sobre diversos tipos de epilepsias causando mínima sedación y otros efectos a nivel del SNC.

Farmacocinéticamente: el ácido Valproico presenta cuatro presentaciones orales: divalproato de sodio, compuesto que contiene cantidades iguales de ácido Valproico y valproato de sodio, valproato de sodio, ácido Valproico y divalproato de sodio.

No hay diferencias cinéticas en estas distintas formas, en plasma se encuentra el ácido Valproico, con una biodisponibilidad del 100% en todas las preparaciones.

El pico plasmático es de 2 horas, mientras que para el divalproato de sodio es de 3-8 horas.

La absorción se retrasa si se ingiere con las comidas.

La unión a proteínas plasmáticas es alta.

La concentración plasmática efectiva para manía y epilepsia es de 50 microgramos /ml, el rango es de 50microgr/ml-150 microgr. /ml, en algunos casos puede ser hasta 200 microgr/ml.

Para la ciclotimia se aceptan valores menores a 50 microgr/ml

El metabolismo es hepático e intervienen 2 pasos metabólicos: beta oxidación mitocondrial de la que se originan múltiples metabolitos activos de larga vida media y también por glucuronización de obtienen metabolitos inactivos.

Excreción: menos del 3% se excreta sin modificaciones en orina.

T1/2: 5-20 hs.

Dosis usual: antes de iniciar el tratamiento de deben solicitar hepatograma y hemograma con recuento de plaquetas.

En casos no agudos se comienza con 250 mg/d tres veces por día, de acuerdo a la tolerancia del paciente, y se puede aumentar de 250 a 500 mg/d cada 1 a 3 días hasta los 1800 mg/d.

En la manía aguda se puede utilizar dosis de carga de 15 mg/Kg/d y a las 12 hs. 10mg/Kg/d dos veces por día.

A la semana se puede pasar a un plan oral, la reducción de los síntomas se observa a los tres días y en general a la semana.

El control hematológico y hematológico debe realizarse cada 6 meses, si la estabilidad sintomática lo permite.

Mecanismo de acción:

No se conocen con exactitud, una posibilidad sería que modificaría el metabolismo del GABA, aumenta la liberación, disminuye el recambio, aumenta la densidad del receptor GABA b e inhibe el catabolismo del GABA, así, se aumentarían los niveles de GABA y se controlaría la respuesta neuronal y se controlaría el ictus.

También han propuesto disminución del recambio de DA, de la liberación de aspartato y de las concentraciones de somatostatina a nivel del SNC.

Indicaciones:

Manía aguda: Ha sido ampliamente probada su efectividad comparada contra placebo y equiparable al litio y al Haloperidol en tratamientos a corto plazo. En estudios abiertos se ha sugerido que puede utilizarse en combinación con litio, CBZ y antipsicóticos.

La respuesta se obtiene dentro de los pocos días de administrado hasta 2 semanas.

Depresión Bipolar: No se han realizado estudios controlados para depresión UNI y bipolar.

Otros autores proponen que sería menos eficaz que para la manía aguda, y que presentaría efecto antidepressivo profiláctico.

Profilaxis:

Es discutida su eficacia, aunque algunos autores proponen que sería efectivo para la prevención de manía y episodios mixtos más que para los depresivos. Puede utilizarse en combinación con litio, CBZ, antidepressivos, hormona tiroidea y antipsicóticos, incluso la Clozapina.

Predictores de buena respuesta:

- Cicladores rápidos
- manía mixta
- edad de comienzo tardía
- manía debido a enfermedad medica o neurológica
- duración breve de la enfermedad

Efectos adversos y tóxicos:

Gastrointestinales: aumento de transaminasas benigno, anorexia, nauseas, dispepsia, vómitos y diarrea. Se debe tratar de bajar la dosis y sino utilizar el divalproato o utilizar antagonismo H₂

SNC: temblor y sedación, principalmente al inicio del tratamiento. El temblor se trata disminuyendo la dosis o con beta bloqueantes.

Hematológicos: alteración plaquetaria y trombocitopenia reversible con la suspensión de la droga.

Otros: aumento de peso, caída de cabello (se debe tratar con vitaminas que contengan selenio y zinc) y hiperorexia.

Idiosincrásicos: son poco frecuentes, falla hepática irreversible (mas frecuente en niños, administración de AV conjuntamente con otros antiepilépticos o epilepsia asociada con otra enfermedad neurológica o no), pancreatitis aguda hemorrágica y mas raro aun, agranulocitosis.

Teratogenesis: alteración del tubo neural 1%-1.5%

Toxicidad: estupor y coma, que debe tratarse con hemodiálisis y hemodifusión.

Interacciones:

- Depresores centrales
- AINES
- Warfarina
- Benzodiazepinas
- ISRS
- Antipsicóticos: Clozapina
- Lamotrigina

- Cimetidina

En la última década, el uso de anticonvulsivantes se ha incrementado en la población de pacientes bipolares, desde entonces la FDA ha aprobado el uso de ácido Valproico para el tratamiento de la manía aguda, con una eficacia similar al litio. Pero también se propone que frente a la falta de eficacia de ambos por separado, se los podría utilizar juntos en casos de refractariedad terapéutica.

Otros antiepilépticos:

OXCARBAMAZEPINA: la 10-ceto análogo de la CBZ tiene una estructura similar a la CBZ. Es tan efectiva como la CBZ para el tratamiento de las epilepsias.

Presenta diferencias cinéticas con la CBZ:

- No es inductor enzimático, es metabolizado y se produce un metabolito activo 10-hidroxi, responsable del efecto terapéutico.
- Presenta pocas interacciones (depresores del SNC, IMAO y otros estabilizadores del estado de ánimo)
- Mejor tolerancia
- Menor neurotoxicidad

Efectos adversos:

SNC: cefalea, cansancio, somnolencia, ataxia, mareos, alteraciones de la concentración y la memoria, alteraciones del sueño y parestesias.

Gástricos: náuseas y vómitos, y raramente constipación, diarrea y dolor abdominal.

Hipersensibilidad: alergia

Hiponatremia: rara vez se produce clínicamente.

También puede producirse del hepatograma y del hemograma.

Indicaciones:

Manía aguda pero no hay reportes en depresión bipolar. Es discutida su eficacia para la profilaxis de trastorno bipolar.

Dosis: no ha sido establecida para manía, rango 1.400 a 2.400 mg/d

Fenitoína: si bien no hay trabajos que avalen su uso para TBP, estudios abiertos la han propuesto para manía aguda y síntomas maniformes en pacientes psicóticos, lo que podría considerársela para pacientes resistentes al litio, CBZ y al AV.

Lamotrigina: Inhibidor de la liberación presináptica de glutamato y aspartato, inhibidor de los canales de sodio voltaje- dependientes, pero se desconoce el mecanismo como estabilizador del estado de ánimo.

Farmacocinéticamente es una droga con un pico plasmático de 2 hs. con alta Biodisponibilidad y moderada unión a proteínas plasmáticas.

Su metabolismo es por glucuronización, su T1/2 es de 30 hs.

Excreción: renal.

Se comienza con dosis muy bajas y se aumenta lentamente para disminuir la incidencia de alteraciones dermatológicas. El rango es de 25 a 500 mg/d

Indicaciones:

Se ha establecido su eficacia como coadyuvante como estabilizador del ciclo rápido y antidepressivo.

Efectos Adversos:

SNC: mareos, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, ataxia, visión borrosa.

Hipersensibilidad: el rash se puede observar en el 10% de los pacientes. También se puede observar lesiones de tipo máculo- papulosas ó erimatosas, pero puede aparecer necrólisis

epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, situación que aumenta a las 2 a 8 semanas del tratamiento. Esto obliga a suspender la droga.

Interacciones:

Ácido Valproico
Carbamazepina

Gabapentin: Parecería estar relacionado estructuralmente con el GABA. Inhibe los canales de sodio voltaje dependientes y la liberación de aminoácidos excitatorios.

La Biodisponibilidad disminuye frente al incremento de la dosis.

No se une a proteínas plasmáticas, no presenta interacciones significativas y no se metaboliza.

La T_{1/2} es corta, 5 hs.

Dosis: 300-3600 mg/d

Se la utiliza como coadyuvante en el TBP.

Se la ha estudiado en pacientes bipolares, donde se ha visto la disminución de los síntomas maníacos, control de síntomas conductuales explosivos en adolescentes, TBP secundario a desorden orgánico y ADHD.

Otros fármacos propuestos por Schatzberg y cols.

Antagonistas de los canales de calcio:

A partir de que el 25%-33% de los pacientes bipolares no responden a los antiepilépticos y parcialmente al litio, ya sea porque producen efectos adversos o porque los estudios para controlarlo, que llevan al 50% de tasa de abandono, los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) han sido estudiados como posibles antimaníacos, siendo seguros en embarazo, no requieren chequeos sanguíneos y tienen escaso perfil de efectos adversos.

La calcitonina fue el primer BCC utilizado en psiquiatría, cuya acción era disminuir la concentración de calcio sérico.

El primer reporte de utilización de BCC en pacientes bipolares, fue en 1982 en un paciente maníaco. Hay reportes de eficacia comparados con litio, pero estos datos no han sido totalmente abalados. Su aplicación para depresión bipolar es aun más discutida que para manía, sobre todo el Verapamilo.

Farmacocinéticamente: los BCC tienen buena absorción por VO, la Biodisponibilidad disminuye por EIPPH, el metabolismo hepático depende de la variabilidad personal. El pico plasmático es de 30 minutos a 3 horas, T_{1/2}:1.3-6 hs, la UPP es alta.

Dosis antimaníaca del Verapamilo: 240-480 mg/d

Mecanismo de acción:

La regulación de calcio intracelular es compleja, y depende del ingreso y del egreso del mismo de la célula mediante la ATP asa de membrana.

La entrada de calcio en el cerebro esta determinada por el potencial de membrana, la actividad del receptor, la disponibilidad de aminoácidos excitatorios y la concentración de sodio intracelular. Las concentraciones de calcio dependen de la entrada de calcio desde el espacio extracelular o de la salida del mismo desde los depósitos intracelulares, esto estimularía procesos celulares que llevarían a la activación o inhibición de procesos celulares. Se ha descrito aumento de calcio en plaquetas y linfocitos en pacientes bipolares, maníacos y depresivos. El litio normalizaría la concentración de calcio plaquetario y la respuesta de la proteína G linfocitaria (parecería que en pacientes maníacos no tratados, el aumento del calcio se debería a un desbalance del calcio intracelular o alteraciones en las proteína que se unen a la proteína G). Los desbalances en la concentración de sodio llevarían a la activación e inhibición de mecanismos involucrados en el TBP.

Así, los BCC reestablecerían la homeostasis cálcica potencialmente alterada en pacientes bipolares, prolongaría o produciría despolarización celular. Este podría ser el mecanismo anticonvulsivante de los BCC y no su efecto sobre las concentraciones cálcicas.

Indicaciones:

Se lo utiliza como droga de tercera línea en TBP

-Serían útiles en el tratamiento de la manía que responde al litio.

-Podría considerárselos útiles para pacientes con problemas físicos, donde otras medicaciones pueden ser peligrosas.

-Embarazo (no se ha descrito teratogenia), o aquellos casos que no responden a otro antimaniaco

-Pocos pacientes cicladores rápidos han mostrado eficacia al Verapamilo y en aquellos pacientes que no respondieron al litio solamente. También evitaría la inducción de hipomanías por antidepresivos. Actuaría en la prevención de recurrencias afectivas y depresivas. Esto requeriría mayor evidencia de trabajos clínicos.

Efectos adversos y toxicidad:

Vaso dilatación: taquicardia, cefalea, náuseas, bradicardia sinusal, bloqueo AV y disestesia digital. Raramente puede producirse isquemia miocárdica.

El Verapamilo y el diltiazem: bradicardia sinusal, bloqueo AV y pueden agravar ICC. también puede producirse tos, sedación, constipación, rash y psicosis.

Ocasionalmente puede producirse acatisia, parkinsonismo y delirium.

Interacciones medicamentosas:

Litio: neurotoxicidad, coreoatetosis, parkinsonismo, Bradicardia

CBZ: aumento de los niveles de CBZ y neurotoxicidad

Neurolepticos: Aumento de parkinsonismo

NORMATIVAS TERAPÉUTICAS SEGÚN LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE PSIQUIATRÍA

Debe tenerse en cuenta una valoración completa del paciente, las comorbilidades psiquiátricas ó médicas y el estado de ánimo actual del paciente.

El tratamiento se dirige a la estabilización del episodio con el propósito de lograr la remisión, es decir lograr un nivel basal del funcionamiento.

FASE AGUDA

Tanto para el episodio maníaco como el mixto, es importante el control rápido de la agitación, agresividad e impulsividad para lograr la seguridad del paciente.

La elección de tratamiento inicial debe basarse en la gravedad del cuadro, factores asociados como la psicosis, la producción de efectos adversos y en los antecedentes farmacológicos previos del paciente.

En casos graves o de agitación se deberá optar por la medicación intramuscular, además de utilizar antipsicóticos ó benzodiazepinas por un período breve.

En esta etapa, la psicoterapia deberá focalizarse en el tratamiento de la crisis.

Episodio maníaco: los fármacos de elección son el Litio, un antipsicótico preferentemente Atípicos ó Ácido Valproico como tratamiento único, si es un caso grave se aconseja litio ó ácido Valproico más un antipsicótico.

Episodio mixto: se prefiere como primera opción Ácido Valproico, luego el litio y como tercera opción la CBZ u OxCBZ.

En caso de una recurrencia del episodio maníaco ó mixto, se debe optimizar la dosis del fármaco que este recibiendo el paciente, considerando la posibilidad de recibir un antipsicótico. En casos mas graves ó donde exista agitación se emplearan benzodiazepinas por un período breve.

En casos donde no haya respuesta, en ambos episodios, se aconseja utilizar conjuntamente dos fármacos de primera línea, agregar un antipsicótico, si también presenta síntomas psicóticos ó en el caso que este esté ya indicado cambiarlo por otro.

En casos de refractariedad está indicado el uso de la Clozapina. En casos de manía grave, resistente al tratamiento ó embarazo con episodios graves mixtos ó de manía, se indicaría terapia electroconvulsiva (TEC).

Episodio Depresivo

El objetivo de esta etapa es el control de los síntomas y un funcionamiento psicosocial de iguales condiciones al momento previo del inicio del episodio. Además deberá evitarse la precipitación de un episodio maníaco ó hipomaniaco.

Algunos promueven la terapia interpersonal y cognitivo- conductual conjuntamente al tratamiento psicofarmacológico.

Como primera opción se utilizará Litio ó Lamotrigina, si es grave se añadirá un antidepresivo (Bupropión ó Paroxetina), pero no como tratamiento único, ya que pueden precipitar un viraje hacia la manía. Otras alternativas podrían ser, otro tipo de ISRS, Venlafaxina ó un IMAO (éstos han demostrado eficacia pero por sus efectos adversos se lo deja para última opción). Deberán utilizarse antipsicóticos en caso de ser necesarios frente a la aparición conjunta de síntomas psicóticos y depresivos.

Si hubiese recurrencia durante el período de mantenimiento, se deberá optimizar la dosis del fármaco utilizado, esto implica que los niveles plasmáticos de la droga este dentro del rango terapéutico.

El TEC se reserva para casos graves o refractarios, riesgo de suicidio, depresión con síntomas psicóticos ó con características catatónicas.

En los casos de TBP II el riesgo de hipomanía inducida por antidepresivos es menor que en TBP I, por lo que se puede iniciar el tratamiento más tempranamente en TBPII.

Cicladores Rápidos

Se debe tener en cuenta factores precipitantes como el alcohol u otras sustancias, el hipotiroidismo y los antidepresivos. En el caso de éstos últimos, deben retirarse lo antes posible.

Los fármacos de elección son el litio ó el ácido Valproico, la otra alternativa sería la Lamotrigina. En muchos casos será necesaria la combinación de ambos ó uno de ellos más un antipsicótico.

FASE DE CONTINUACIÓN

Se considera fase de continuación a los 6 meses posteriores del episodio agudo, momento en el cual se puede presentar una recaída. La guía terapéutica a seguir es la misma que la empleada en la fase de mantenimiento.

FASE DE MANTENIMIENTO

El objetivo de esta fase es evitar las recurrencias de episodios depresivos, mixtos, maníacos ó hipomaniacos, prevención de recaídas, la reducción de síntomas residuales y la reducción del riesgo del suicidio.

Además de lograr el funcionamiento máximo del paciente, disminución de la frecuencia de ciclación, de la inestabilidad del estado de ánimo y los efectos adversos del tratamiento.

En esta fase se pueden utilizar tanto el litio como el ácido Valproico y como alternativas se encuentran la Lamotrigina ó CBZ u OxCBZ.

Se puede considerar el TEC para aquellos pacientes que respondieron al TEC en la fase aguda.

Se debe evaluar si es necesario mantener los fármacos que se emplearon en la fase aguda, se deben retirar los antipsicóticos, a menos que presenten síntomas psicóticos persistentes o como prevención de recurrencias.

Además debe incluirse la psicoterapia individual y grupal, esta última ayuda a la adhesión al tratamiento, la adaptación a una enfermedad crónica, la modulación de la autoestima y el manejo de los aspectos conyugales y psicosociales.

Los pacientes con TBP muchas veces requieren tratamientos combinados o se deben añadir medicación, para controlar los síntomas y como profilaxis de futuros episodios. Esto, también trae aparejado mayor cantidad de efectos adversos e interacciones cinéticas como dinámicas.

CASO CLINICO

Se realizó la admisión a consultorios externos de Silvia de 33 años de edad, el 27/03/02. La semana previa a su admisión había consultado en guardia del Hospital Alvear, lugar donde se derivó la paciente para su tratamiento psicoterapéutico y farmacológico. Silvia había "empezado a sentirse mal" en realidad, sus síntomas habían empeorado, hace 13 meses (Febrero de 2001) tras su despido de una empresa donde cumplía tareas como jefa de ventas (realizaba doble turno luego continuaba con dos horas diarias de gimnasia y al llegar a su casa preparaba su trabajo para el día siguiente y miraba televisión hasta las 4 AM "trabajaba 20 horas por día y dormía 4; siempre fui así". Realizaba grandes gastos con su tarjeta de crédito "... me gustaba comprarme todo lo que se ocurría, nunca ahorre plata... una vez gaste \$100 en productos de limpieza, yo soy una limpiadora compulsiva") en los meses posteriores a este episodio, es desalojada de su departamento por falta de pago "a término" de tres meses de alquiler. En ese momento se muda con su novio y luego de convivir cuatro meses deciden separarse y vuelve a mudarse con un primo, con el que mantuvo muy mala relación. Silvia presentaba "miedo, hormigueos en todo el cuerpo y se me paralizaba el brazo izquierdo, son pánicos no soportaba andar en colectivo, ni lleno ni vacío" sudoración, taquicardia y temblores. Con el paso del tiempo, este cuadro se intensifica y comienza a "hablar más que antes" (verborragia) además "me molestaba que la gente me hable y me la agarraba con la gente" (disforia). Dos meses previos a la admisión comienza a sentirse "deprimida y angustiada" y esto dificultaba con sus actividades cotidianas porque había disminuido su "hiperactividad". Silvia comenta que "se la pasa todo el día tapada hasta la cabeza, antes era un cuete... ahora se nota mi mal estado de ánimo (hipertimia displacentera). También refiere que el mudarse reiteradamente "me he mudado 7 veces" puede ser causa de su "destrucción". Por último presentaba alteración en el patrón del sueño (de fragmentación) a pesar de que tomaba medicación.

Al momento de su admisión la paciente se encontraba vigil, orientada auto y alopsíquicamente con conciencia de situación y parcial de enfermedad. Su aspecto era prolijo. Si bien su actitud era colaboradora, se mostraba angustiada y muy demandante. No presentaba alteraciones sensorio-perceptivas. No conservaba la capacidad de focalizar la atención, presentando gran distractibilidad.

El pensamiento era de curso acelerado "no tengo la mente descargada" y no presentaba alteraciones en el contenido. Su discurso era coherente y se encontraba verborreica. Este cuadro se acompañaba con intensa carga afectiva displacentera que interfería con sus actividades diarias "antes estaba activa todo el día, ahora estoy mucho tiempo en la cama". Sus problemas del sueño se manifestaban particularmente como insomnio de conciliación y algunas veces de fragmentación.

La paciente refiere a los 12 años haber "perdido el conocimiento" y fue medicada con Difenhidantoina, no pudiendo precisar ni la dosis ni el tiempo de consumo del fármaco. Luego se le indicó un EEG que no evidenció patología. A los 15 años comienza con "miedos y pánicos" tras un episodio confuso donde estaban sus padres y refiere que "sintió algo raro, era como una desesperación, era pánico". Su primer tratamiento psiquiátrico y psicológico fue a los 17 años tras el divorcio de sus padres "sentí que se me rompía el corazón, no soporté como se rompía mi familia" en dicha oportunidad fue medicada con Haloperidol, Lorazepam y Trifluoperazina (no recordando las dosis) este tratamiento lo realizó hasta los 24 años, donde abandona su análisis pero continúa con tratamiento psiquiátrico hasta los 26 años, cuando fue dada de alta. A partir de ese momento Silvia sigue tomando Lorazepam sin control médico hasta los 31 años.

Finalmente decide realizar tratamiento en el Hospital Santojanni solo durante 10 meses- Febrero a Diciembre de 2001-y fue medicada con Sertralina, Alprazolam y Trifluoperazina (no recuerda las dosis) este tratamiento lo abandonó porque "ya no me daban la medicación gratis".

Como antecedentes clínicos afirma haber tenido "convulsiones" en la infancia. Sostiene que "siempre sufrió anemia crónica" por lo que hace dos años, recibió tratamiento que luego abandona. En una oportunidad, a los 24 años consumió pastillas para adelgazar durante dos meses. Dentro de sus antecedentes psiquiátricos familiares podemos mencionar que (Silvia es la mayor de sus tres hermanos, Gustavo de 30 y Vanesa de 26 años) su hermano "sufre ataques de pánico, son fobias y es de realizar grandes gastos como yo". Refiere que su primo, con el que convivió durante un tiempo, es "esquizofrénico estuvo internado tres veces y toma antipsicóticos".

La paciente es soltera y a tenido múltiples novios y convivió durante cuatro meses con Mario, su última pareja.

Realizó primaria y secundaria completa "me llevaba todas las materias pero las preparaba a todas juntas y las aprobaba".

Se desempeñó desde los 20 años como secretaria ejecutiva y fue ascendiendo hasta ocupar cargos como jefa de personal y jefa de ventas en diferentes empresas " siempre fui muy eficiente".

Durante su tratamiento se le solicita hormonas tiroideas, cuyos valores denotan un hipotiroidismo subclínico (T4 normal y TSH 5.58 -) y una rutina de laboratorio evidenció una anemia ferropénica(Hematocrito 21% y Hb 6.9). También se le realizó un EEG cuyo resultado fue normal.

Por último, frente a la presencia de edemas de miembros inferiores, se le solicita función renal (dentro de límites superiores normales) y proteinograma electroforético donde todos los valores se hallan alterados (a 1, a 2, b 1, b 2 y d aumentadas) por lo que se la deriva a la paciente al especialista para su tratamiento. Luego de la admisión la paciente es medicada con Sertralina 50 mg/d., Clonazepam 5 mg/d y Risperidona 1 mg/d. Se mantiene dicho plan durante una semana, período en el cual Silvia presento dos episodios de crisis de angustia "lloraba a los gritos; sentía hormigueo en todo el cuerpo y se me ponían las manos mojadas y frías".

Tras las primeras entrevistas, el diagnóstico presuntivo fue en el contexto de un Trastorno Bipolar más específicamente, de un Episodio Mixto. Se agregó Ácido Valproico lentamente hasta llegar a 1500 mg/d. y fui retirando la Sertralina y la Risperidona y rote Clonazepam por Lorazepam 20 mg/d. (por faltante en el hospital).

La evolución fue tórpida ya que Silvia continuaba con disforia, hipobulia y mucha angustia. A esto se le sumaba la mala relación de convivencia con su primo "es un loco, a veces gasta plata en cualquier cosa, hace cuatro días que no como y el se la pasa fumando".

Al mes de iniciado el tratamiento la paciente se encontraba alerta e hiperprosexica y comenta "cuando estoy en la calle miro para todos lados, me parece que me siguen, no sé quien ni porque" esto es interpretado como una idea delirante de tipo persecutoria con lo cual comienzo con 1mg/día de Risperidona obteniendo buena respuesta. Los resultados de su primera valproemia fueron subterapéuticos con lo cual se trabaja sobre este punto. Al poco tiempo Silvia comienza a vivir con su familia, tras dos años de no tener contacto con su madre, situación que marca una diferencia en cuanto a la evolución de la paciente si bien, su disforia era menos marcada, al igual que su angustia y había encontrado trabajo como telefonista (dura unas semanas porque "yo quería que me salga perfecto, pero cometía errores y le dije al dueño que no podía trabajar así"). En este momento se realiza una nueva valproemia donde se evidencia dentro de valores normales.

La paciente luego de una fase de 3 meses de estabilización abandono el tratamiento.

Bibliografía:

1. Angst, Jules. "Epidemiology/Comorbidity" Epidemiology of Bipolar Spectrum Disorder in Community-based Studies. THIRD INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIPOLAR DISORDER.1999
2. Weissman MM et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 1996 Jul 24-31;276(4):293-9.
3. Post RM et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. J Clin Psychiatry. 2003 May;64(5):506-15.
4. Post RM et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2003 May;160(5):883-9.
5. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. J Clin Psychiatry. 2003 Mar;64(3):331-5.
6. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock B. and Sadock V. (ed.).7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2000.
7. Ey, Henri Bernard, P et Brisset Ch. Tratado de Psiquiatría. 8^o edición en español. Masson. Barcelona.1978.
8. Post R M , Weiss S R B. (1999). Neuro-biological Models of Recurrence in Mood Disorders. In: Charney, D. S., Nestler, E. J. Bunney, B. S. Neurobiology of Mental Illnes. Neurobiology of Mental Illness. New York-Oxford. Oxford University Press, pp. 365-84
9. Lagomarsino, A. (2003). El curso de la enfermedad bipolar. En: Halsband S A (comp.) III Jornadas del Capítulo de Psicofarmacología de APSA: Actualización en Trastorno Bipolar. Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría- Vol XIV, Suplemento Especial, Primer Semestre de 2003. Buenos Aires. Editorial Polemos, págs. 5-6.
10. Cetkovich-Bakmas M. (2002) Trastorno bipo-lar: neurobiología, genética y psicofarmacología. En: Andrea Márquez López-Mato (ed.). Psiconeuroinmunoendocrinología: Aspectos Epistemológicos, Clínicos y Terapéuticos. Buenos Aires. Editorial Polemos, págs.231-242.
11. Schatzberg, A. F; Nemeroff, Ch. B; Treatment of Bipolar Disorders. En: Textbook of Psychopharmacology.Second Edition. American Psychiatric Press. 1998. Págs. 733-747. (C.L. Borden , M.D.).
12. Schatzberg, A. F; Nemeroff, Ch. B; Lithium. En: Textbook of Psychopharmacology.Second Edition. American Psychiatric Press. 1998. Págs. 379- 430. (R. H. Lenox, M.D, H.K. Manji, M.D. F.R.C.P.C.).
13. Schatzberg, A. F; Nemeroff, Ch. B; Antiepileptic Drugs. En: Textbook of Psychopharmacology. Second Edition. American Psychiatric Press. 1998. Págs. 431-454.(P. E. Keck, M.D., S. Mc Elroy , M.D.).

14. Schatzberg, A. F; Nemeroff, Ch. B; Calcium Channel antagonists as Novel Agents for the Treatment of Bipolar Disorders. En: Textbook of Psychopharmacology. Second Edition. American Psychiatric Press. 1998. Págs. 455-469. (S. L. Dobovsky, M.D.).
15. L.R. Manta, R. D. Barenbaum, C. Pla. Actualización de los mecanismos de acción del Litio, y targets comunes con otros antirrecurrentes (Primera Parte). 2003, Págs.; 5-10 En: Revista de Psicofarmacología. Número 22. Publicación Universitaria de Psicofarmacología y Neurociencia.
16. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV. APA, Washington, 1994; Masson, 1995.
17. CIE 10 Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ed. Meditor. 1992.
18. N.A. Conti, Clínica, diagnóstico y terapéutica. TRASTORNOS BIPOLARES. En: II Diagnóstico. Janssen- Cilag. 2001. Págs. 1-16
19. N.A. Conti, Clínica, diagnóstico y terapéutica. TRASTORNOS BIPOLARES. En: I Aspectos Clínicos Janssen- Cilag. 2001. Págs. 1-16
20. R. M. A. Hirschfeld y col. Guía Clínica para el tratamiento del Trastorno Bipolar. 2da Edición. En: Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2003. American Psychiatric Association. Págs. 759-875.