

# **Trastorno afectivo bipolar de la clínica a la neuroprotección**

Parte II: aspectos neurobiológicos  
y terapéuticos

**Diseño de portada**

Paola Mutis

**Diagramación**

María Ángela Narváez C. JAVEGRAF

**Impresión**

Fundación Cultural Javeriana  
de Artes Gráficas - JAVEGRAF  
Calle 46A N° 82-54 Interior 2  
Parque Industrial San Cayetano  
Tel.: 416 16 00  
Bogotá, D.C., Colombia

Tiraje 1.000 ejemplares

Este libro es fruto de la investigación  
de los autores

2008

© Jorge E. Téllez-Vargas, Humberto Molinello  
© Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica

[www.psiquiatriabiologica.org.co](http://www.psiquiatriabiologica.org.co)

# **Trastorno afectivo bipolar de la clínica a la neuroprotección**

## **Parte II: aspectos neurobiológicos y terapéuticos**

### **JORGE TÉLLEZ-VARGAS**

Profesor titular de psiquiatría. Profesor de psicopatología, Facultad de Psicología, Director del área de Neuropsiquiatría, Instituto de Neurociencia, Universidad El Bosque. Fundador y presidente inaugural de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Fundador y director científico de la Asociación Colombiana contra la Depresión y el Pánico (ASODEP). Director de *AVANCES*. Bogotá, Colombia.

### **HUMBERTO MOLINELLO**

Médico psiquiatra. Profesor de psiquiatría Universidades Javeriana y San Martín. Presidente de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Barranquilla, Colombia.



publicación oficial de la asociación colombiana de psiquiatría biológica

# avances

Editor: Jorge Téllez-Vargas

Coeditores: Nancy Colimon A., Jorge Forero V., Iris Luna M.

## COMITÉ INTERNACIONAL

Renato Alarcón (Estados Unidos)  
José Luis Ayuso (España)  
Edgard Belfort (Venezuela)  
Francesc Colom (España)  
Eduardo Correa (Chile)  
Manuel Cuesta (España)  
Álvaro D' Ottone (Uruguay)  
Alberto Fernández (Perú)  
Moisés Gaviria (Estados Unidos)  
Ana González-Pinto (España)  
Flavio Kapczinski (Brasil)

Brian Leonard (Irlanda)  
Andrea López-Mato (Argentina)  
Juan Antonio Micó (España)  
Iván Darío Montoya (Estados Unidos)  
María Oquendo (Estados Unidos)  
Manuel Ortega (Venezuela)  
Gustavo Román (Estados Unidos)  
Perminder Schadev (Australia)  
Hernán Silva (Chile)  
Eduard Vieta (España)

## COMITÉ NACIONAL

Rafael Alarcón Velandia  
César Arango  
Oswaldo Castilla Contreras  
Cástulo Cisneros Rivera  
Roberto Estefan Chehab  
Jorge Forero Vargas  
Jorge Franco López  
Humberto Molinello

Jorge Ospina Duque  
Germán Puerta Baptiste  
Carlos Rodríguez Angarita  
Germán Rueda Jaimes  
José Antonio Sánchez  
Luis Eduardo Yepes  
Carlos Moreno Benavides

# Contenido

Colaboradores	7
Prólogo <i>Eduard Vieta</i>	11
Introducción <i>Jorge Téllez-Vargas, Humberto Molinello</i>	13
Trastorno bipolar: anotaciones historias y críticas <i>Jorge Holguín Lew</i>	19
Aspectos Neurobiológicos <i>Alberto Fernández</i> <i>Eduardo Correa</i>	37
Glutamato, bipolaridad y neurogénesis <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	73
Disfunción mitocondrial en el trastorno bipolar <i>Ana Cristina Andreazza, Benicio Frey, Flavio Kapczinski</i>	99
Neurogénesis y trastorno bipolar <i>César Arango Dávila</i>	105
Monitoreo médico en los pacientes con trastorno bipolar <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	117
Antidepresivos en el trastorno bipolar <i>Manuel Ortega Sánchez, Pastor Oropeza Herrera</i>	137
Carbonato de litio <i>Juan Francisco Gálvez, Jorge Téllez-Vargas</i>	173

Ácido valpróico <i>Jorge Téllez-Vargas</i>	231
Lamotrigina <i>Jorge Téllez-Vargas, Juan Francisco Gálvez</i>	259
Carbamazepina y oxcarbazepina <i>Edwin Herazo, Adalberto Campo-Arias</i>	291
Uso de antipsicóticos en el tratamiento del trastorno bipolar <i>Humberto Molinello Blanquiset</i>	307
Papel de las benzodiacepinas en el tratamiento del episodio maníaco agudo <i>Jorge A. Forero Vargas</i>	329
Tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo <i>Silvia Lucía Gaviria</i>	337
Conductas terapéuticas en ancianos con trastorno bipolar I <i>Rafael Patrocinio Alarcón Velandia</i>	363
Terapia electroconvulsiva <i>Ricardo Colín Piana</i>	379
Psicoeducación: un tratamiento coadyuvante imprescindible <i>Francesc Colom, Jan Scott</i>	397
Psicoterapia en el tratamiento bipolar <i>Nancy Colimon Ardila</i>	417
Depresión posparto: clínica y terapéutica. Una visión desde la enfermería <i>Rosaura Cortés Noriega</i>	431

## COLABORADORES

### **ANA CRISTINA ANDREAZZA MsBiol,**

Master en Ciencias (Bioquímica), candidata a doctorado en Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil, Research fellow, University of British Columbia, Vancouver, Canadá. Programa de Trastorno Bipolar y Laboratorio de Psiquiatría Molecular, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.  
e.mail: ana\_andreazza@yahoo.com.br

### **RAFAEL ALARCÓN VELANDIA, MD, MSc**

Médico psiquiatra, MSP, Master en Psicogeriatría. Profesor Titular Facultad de Ciencias de la Salud y Coordinador grupo de Psicogeriatría y Demencias, Universidad Tecnológica de Pereira.  
e.mail: alarcón@utp.edu.co

### **CÉSAR ARANGO-DÁVILA, MD PhD**

Médico Psiquiatra de la Pontificia Universidad Javeriana, Magíster en Ciencias Básicas Médicas y Doctor en Neurociencias de la Universidad del Valle, Director Científico de la Clínica San José O.H. y Jefe del Grupo de Investigación en Salud Mental y Psiquiatría de la Universidad Libre. Docente de la Universidad Libre y de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali.  
e.mail: arangodavila@telesat.com.co

### **ADALBERTO CAMPO-ARIAS, MD**

Grupo de Investigación del Comportamiento Humano, Instituto de Investigación del Comportamiento Humano, Profesor asociado, Facultad de Ciencias Sociales, Colegio Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.  
e.mail: campoarias@gmail.com

**NANCY COLIMON ARDILA, MD**

Médica psiquiatra. Terapeuta familiar sistémica. Fellow en Neuropsiquiatría, Universidad de Chicago at Illinois. Miembro Titular y presidente electo de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá, Colombia.

e-mail: nccolimon@yahoo.com

**RICARDO COLÍN PALMA**

Médico Psiquiatra. Director de Enseñanza, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez, México DF.

e.mail: rcolinpiana@prodigy.net.mx

**FRANCESC COLOM I VICTORIANO, PsyD, Msc, PhD.**

Psicólogo clínico y psicofarmacólogo. Investigador programa Trastornos bipolares Stanley Research Center, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona. Honorary Senior Lecturer Division of Psychological Medicine Institute of Psychiatry, London UK

e.mail: fcolom@clinic.ub.es

**ROSAURA CORTÉS NORIEGA, Enfermera, MSc**

Enfermera. Magíster en Administración en salud. *Fellow* en Enfermería Psiquiátrica Clínica Monserrat, Bogotá. Profesora Asociada Facultad de Enfermería Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

e.mail: rocortes@javeriana.edu.co

**EDUARDO CORREA DONOSO, MD**

Profesor Asistente de Psiquiatría, Unidad de Trastornos Bipolares Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile. Editor Revista Trastornos del Animo. Santiago de Chile, Chile.

e-mail: arlegui@yahoo.com

**ALBERTO FERNÁNDEZ ARANA, MD**

Médico Psiquiatra. Master en Fisiología. Profesor de la Universidad Católica de Lima, Perú. Director Médico del Instituto de Neurociencias Aplicadas, Lima, Perú.

e.mail: alberfe@speedy.com.pe

**JORGE FORERO VARGAS**

Médico psiquiatra. Psiquiatra Hospital Central Policía Nacional. Miembro Titular de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Bogotá, Colombia.  
e-mail:joalfova@hotmail.com

**BENICIO FREY**

Programa de Trastorno Bipolar y Laboratorio de Psiquiatría Molecular, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.

**JUAN FRANCISCO GALVES FLÓREZ, MD**

Médico Psiquiatra. Especialista en Psiquiatría de Enlace Hospital Universitario San Ignacio. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Universidad Javeriana. Miembro del grupo de investigación de la clínica de la memoria/Psiquiatría de Enlace/Bipolar de la Universidad Javeriana. Interconsultante Psiquiatría de Enlace Clínica Vascular Navarra. Asesor científico y director de investigación en trastornos afectivos en el Instituto Especializado en Salud Mental Clínica el Prado en Armenia, Colombia.  
e-mail:juanfcogalvez@hotmail.com

**SILVIA GAVIRIA ARBELÁEZ**

Médica psiquiatra. Profesora y Jefe departamento de Psiquiatría, Universidad CES. Miembro titular de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Medellín, Colombia.  
e.mail: sgaviria1@une.net.co

**EDWIN HERAZO, MD, MSc (c)**

Grupo de Investigación del Comportamiento Humano, Instituto de Investigación del Comportamiento Humano, Profesor asistente, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.  
e.mail:herazoedwin@hotmail.com

**JORGE HOLGUÍN LEW, MD, MSc**

Médico Psiquiatra. Maestría en psiquiatría (Psicopatología-Neuropsiquiatría) Universidad de Cambridge (UK) Overseas Fellow

Universidad de Cambridge Profesor departamento de psiquiatría  
Universidad de Antioquia. Cátedra Internacional de Psicopatología.  
Coordinador de las consultas de esquizofrenia y neuropsiquiatría  
Hospital Universitario San Vicente de Paul- Medellín, Colombia.  
Estudiante de Doctorado en Filosofía de la Ciencia, Instituto de  
Filosofía Universidad de Antioquia.  
e-mail: jcholguin@geo.net.co

**FLAVIO KAPCZINSKI, MD**

Médico Psiquiatra. Programa de Trastorno Bipolar y del Laboratorio  
de Psiquiatría Molecular, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.  
e.mail: kapcz@terra.com.br

**PASTOR OROPEZA HERRERA, MD**

Psiquiatra adjunto de la Unidad Nacional de Psiquiatría, IVSS.  
Psiquiatra del Centro Médico Docente La Trinidad y de la Clínica  
La Floresta. Caracas

**JAN SCOTT, MD, F.R.C. Psych**

Profesor of Psychological Treatments Research. División of  
Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London UK.

**MANUEL ORTEGA SÁNCHEZ; MD**

Profesor de Psiquiatría, Universidad Central de Venezuela. Director  
de Humana Docencia. Caracas  
e.mail: manuelortega13@gmail.com

**JORGE TÉLLEZ-VARGAS, MD**

Profesor titular de psiquiatría. Profesor de psicopatología, facultad  
de psicología, universidad El Bosque. Director del área de  
neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El  
Bosque. Fundador y presidente inaugural de la Asociación  
Colombiana de Psiquiatría Biológica. Fundador y director científico  
de la Asociación Colombiana contra la depresión y el pánico  
(ASODEP). Director de AVANCES. Bogotá, Colombia.  
e-mail: tellezjorge@hotmail.com

## PRÓLOGO

Raras veces es tan grato el trabajo y tanta la recompensa por tan pequeño esfuerzo. No me refiero a recompensa material, por supuesto, sino a la satisfacción personal de que los colegas de profesión, los compañeros, me hayan conferido el honor de prologar esta obra sobre el tema al que he dedicado, mayormente, mi carrera profesional: el trastorno afectivo bipolar. Y en este caso no es sólo una cuestión de amistad, de proximidad, o de oportunidad: aunque me considero amigo de muchos de los coautores, me consta que lo que nos une en esta empresa común es proporcionar al lector un material riguroso, útil, erudito pero práctico, respetuoso con la historia pero rabiosamente actual, que haga fácil lo complejo y que aporte matices a lo aparentemente simple.

Con esta obra, JORGE TÉLLEZ y HUMBERTO MOLINELLO han conseguido aglutinar a un conjunto de excelentes autores hispanoparlantes en torno a los aspectos clínicos, neurobiológicos y terapéuticos de la enfermedad que, desde mi punto de vista, recoge de manera más paradigmática los retos actuales, pasados y futuros de la psiquiatría como especialidad médica.

¿Hay precedentes? Sí los hay, y tan ilustres como las dos ediciones del tratado de GOODWIN y JAMISON, o los textos monográficos que desde España, Chile y Argentina, se han editado en los últimos años, y que naturalmente son referenciados dentro de éste.

Pero debo resaltar la iniciativa, esta vez partiendo de Colombia, de cubrir el amplio espectro de la enfermedad bipolar desde la

neurobiología, con particular énfasis en la neuroprotección, hasta los aspectos más literalmente prácticos de la clínica y del tratamiento. Y debe resaltarse también el esfuerzo de integrar, en un mismo proyecto, a autores de múltiples países de habla hispana, incluyendo naturalmente Colombia, como máximo contribuyente, pero también México, Uruguay, Perú, Venezuela, Argentina, y España.

Mi mayor anhelo, tras desear a los editores y a los coautores del libro el mayor éxito en su difusión, es que realmente la psiquiatría de habla hispana alcance el nivel que sus textos actuales traslucen. Que quienes han de beneficiarse en último término del conocimiento que de forma humilde pero parsimoniosa e incontestable ha ido acumulando la humanidad sean los auténticos y últimos receptores del mensaje que esta obra trae consigo: las personas que sufren, en persona o a través de un ser querido, la más insólita y propiamente humana de las condiciones: el trastorno afectivo bipolar; y el mensaje: cada día estamos más cerca de comprender sus causas, sus mecanismos, y finalmente, su tratamiento.

Léanlo.

En Boston, a 6 de agosto de 2007.

EDUARD VIETA

Profesor titular de psiquiatría

Hospital Clínico Universidad de Barcelona, España.

McLean Hospital, Harvard School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

# Introducción

Las variaciones del temperamento son fundamentales para la supervivencia de la especie.

AKISKAL

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica e intermitente que si bien se caracteriza por variaciones en el estado de ánimo que conforman síndromes depresivos, maniacos o hipomaniacos, en la evolución clínica son más frecuentes y prolongados los episodios depresivos y los estados mixtos.

Es la entidad psiquiátrica con mayor índice de recurrencia y si no se trata en forma adecuada, el 15% de los pacientes sucumbe ante el suicidio, razón por la cual constituye la tercera causa de mortalidad en el grupo de población comprendida entre los 15-24 años de edad.

Los estudios iniciados por BAILLARGER, FALRET, RITTI y KRAEPELIN en la segunda mitad del siglo XIX y continuados por otros clínicos en Europa y América permitieron identificar los aspectos relacionados con la clínica y la evolución del TB y su tendencia a aparecer en forma precoz. Sin embargo, en la actualidad no se comprende la patofisiología del trastorno y permanecen sin esclarecer varios aspectos clínicos, como el ciclado rápido y el déficit cognoscitivo que se aprecia en los pacientes con TB, aún en los períodos de eutimia.

KRAEPELIN incorporó los cuadros descritos como intermitentes, circulares, periódicos, alternos o de doble forma, en una sola entidad, que denominó locura maniacodepresiva, psicosis cuya etiología consideró de carácter endógeno o constitucional. Los trabajos posteriores del clínico alemán estuvieron encaminados a diferenciar la locura maniacodepresiva de la llamada por él, demencia precoz, teniendo en cuenta la clasificación de KAHLBAUM que está basada en el análisis de los síntomas clínicos, el curso y la evolución de cada entidad.

Para KRAEPELIN, los maniacodepresivos se diferenciaban de los pacientes con demencia precoz por el curso intermitente de la enfermedad, por la recuperación total en los intervalos y por no tender al deterioro mental. Además, suponía que los pacientes que padecían únicamente episodios depresivos, compartían la misma etiología endógena y la misma categoría nosográfica de los pacientes que padecían episodios de manía y depresión, denominados hoy en día, como enfermos bipolares.

El concepto unitario de KRAEPELIN ha sido cuestionado desde entonces. La variabilidad clínica de los episodios depresivos no permite que sean diagnosticados en forma adecuada si se toman en cuenta los criterios diagnósticos y categoriales de las clasificaciones actuales.

De otra parte, los estados mixtos constituyen la forma más frecuente del trastorno bipolar y, como lo señala JUDD, los bipolares permanecen sintomáticos más de la mitad de su vida, específicamente viven dentro de las sombras de la depresión.

La noción de espectro bipolar desarrollada por AKISKAL y PINTO (1999) ha estado sujeta a controversias, pero ha permitido que el clínico tenga en mente otras posibles manifestaciones de la enfermedad bipolar, tales como, los estados mixtos, los episodios de ciclado rápido, el viraje a manía producido por los antidepresivos y el temperamento ciclotímico.

Si bien el concepto de espectro bipolar aumentó las cifras de prevalencia del trastorno bipolar, de otro lado, identificó posibles factores de riesgo o de vulnerabilidad, que deben ser indagados por el clínico en el momento de realizar su diagnóstico. Para AKISKAL, el inicio precoz del episodio depresivo, un episodio depresivo con inhibición psicomotriz e hipersomnía, la historia familiar de trastorno bipolar, el antecedente de depresión posparto (con frecuencia son episodios maníacos y el antecedente de hipomanía desencadenada por los antidepresivos son factores que predicen la existencia de bipolaridad.

Como corolario de las anteriores observaciones, se puede concluir en primer lugar, que la bipolaridad se inicia antes que aparezca el cuadro de manía o de hipomanía y en segundo lugar, que es necesario indagar por estos síntomas en todo cuadro depresivo.

Es necesario cambiar el enfoque de corte transversal con el cual realizamos la mayoría de los diagnósticos clínicos, por un enfoque longitudinal que nos permita integrar los síntomas actuales con la evolución clínica del trastorno y los factores constituyentes de la personalidad, el temperamento y el carácter del enfermo.

Este hecho representa el resurgir de la psicopatología, entendida no solamente como la vivencia del enfermo frente a la enfermedad, sino como las características de su personalidad, sus antecedentes históricos, sus recursos para adaptarse que interactúan con las características propias del trastorno bipolar.

En nuestro concepto, la psicopatología nos permitirá cerrar la brecha que existe entre los nuevos conocimientos aportados por las neurociencias y los “nuevos” (antiguos pero ignorados durante mucho tiempo) componentes clínicos del trastorno. Representa romper paradigmas y adoptar una visión transversal y simultánea de la historia del paciente y de la evolución de su cuadro clínico.

Este renacer de la psicopatología no ha pasado desapercibido para los psiquiatras latinoamericanos y, en particular, para la psiquiatría colombiana. En los últimos diez años, se ha conformado un grupo latinoamericano de expertos en el tema (bipolarólogos, si se nos permite el término) que además de ser acuciosos en el estudio del fenómeno bipolar, han comenzado a indagar en la realidad de los enfermos latinoamericanos y a publicar con frenesí los resultados de sus investigaciones y de las revisiones clínicas.

Para nosotros, constituye un orgullo y un honor, poder contar en este texto, con la colaboración de EDUARDO CORREA, ALBERTO FERNÁNDEZ, MANUEL ORTEGA, PASTOR OROPEZA, SERGIO STREJILEVICH, ALVARO D'OTTONE, FLAVIO KAPCZINSKI, cuyas trayectorias son reconocidas por la comunidad psiquiátrica.

Investigar, educar y estimular, son tres verbos que pocas veces se conjugan en una misma persona. EDUARD VIETA, es una de ellas. Los psiquiatras de Iberoamérica, y en especial, los colombianos, hemos contado con el apoyo incondicional de EDUARD, que se traduce, no solamente en el prólogo que ha escrito para este texto, sino en la oportunidad que nos ha brindado de conocer su trabajo en Barcelona y de compartir con FRANCESC COLOM, un investigador acucioso que mezcla en forma afortunada el conocimiento científico y el humor, si se quiere sarcástico, que es pionero en la aplicación de estrategias reales de psicoeducación en el tratamiento de la enfermedad bipolar, y quien, con su amabilidad de siempre, ha querido compartir sus experiencias en este texto. FERNANDO MOSQUERA, tan latinoamericano como nosotros, arraigado en el país vasco, también ha querido comunicarnos sus experiencias clínicas. A ellos, nuestros sinceros agradecimientos.

Tenemos una deuda de gratitud con los colegas colombianos, que han abierto un espacio en su apretada agenda, para revisar los temas que les propusimos: NANCY COLIMÓN, IRIS LUNA, SILVIA GAVIRIA, JULIANA GÓMEZ, JORGE FORERO, CÉSAR ARANGO, JORGE LÓPEZ, JORGE HOLGUÍN, GERMÁN RUEDA, JORGE OSPINA, ROSAURA CORTÉS, OSVALDO CASTILLA, CARLOS LÓPEZ, EDWIN HERAZO, ADALBERTO CAMPO, JUAN FRANCISCO GALVEZ, RAFAEL ALARCÓN.

Este texto que busca integrar la clínica, la terapéutica y las estrategias de neuroprotección, constituye un nuevo proyecto de educación continua desarrollado por la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, cuyas realizaciones en esta materia han sido reconocidas por la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* que le otorgó el Premio al Mejor Programa de Educación Continua en Psiquiatría, en abril de este año.

La nueva psicopatología requiere del esfuerzo mancomunado de quienes trabajamos en salud mental.

Este libro es una muestra de ello. Está sujeto a evaluación y a enriquecimiento mediante el aporte de sus lectores.

Contamos con su granito de arena.

JORGE TÉLLEZ-VARGAS

HUMBERTO MOLINELLO BLANQUISET

Bogotá, agosto de 2007



# Trastorno bipolar: anotaciones históricas y críticas

*Jorge Holguín Lew, MD*

## INTRODUCCIÓN

Existen diferentes formas de abordar la historia, cada una de las cuales tiene su estilo narrativo, función y método particulares. En psiquiatría estamos acostumbrados a versiones de la historia que usualmente tienen la función de exaltar los aportes de colegas destacados. Estas historias cumplen la función de reforzar nuestra noción de que la medicina y la psiquiatría son parte de un proceso de progreso ininterrumpido de la ciencia, en donde paulatinamente se descartan los errores del pasado. Con frecuencia se encuentra que este tipo de historias paradójicamente, carecen de contexto filosófico, científico, histórico, político y social. Estas omisiones crean la ilusión de que en psiquiatría las descripciones y conceptos son el resultado del descubrimiento, de la observación neutral y científica. Este tipo de historia sirve más a propósitos ideológicos, de cohesión e identidad de grupo, que a aclarar los sucesos, ideas y contextos que explican o ayudan a explicar el estado actual de una cuestión.

Son historias que se utilizan para crear visiones recibidas, visiones recibidas a su vez son la forma en que los preceptos e

ideas que son de importancia social para una comunidad son transmitidos de generación en generación, para ser aceptados sin mayor renuencia por quienes ingresan o hacen parte de ellas. Tienen el atractivo de ser escritas de manera sencilla y coloquial, con frecuencia basadas en fuentes secundarias y tienen un importante valor en cuanto a su estructura sintética. Sus limitaciones principales se derivan de lo poco críticas que son y de la facilidad con que crean y sostienen mitos.

Si se utilizara este tipo de historia para hablar del problema de salud llamado trastorno bipolar, el resultado sería más o menos este:

*“Desde la antigüedad, médicos supremamente perspicaces como Areteo de Capadocia, describieron y conceptualizaron los cuadros depresivos y maníacos y sus relaciones de una manera muy cercana a la actual. Sin embargo debido a factores como la superstición y el oscurantismo medieval, sus maravillosas observaciones e ideas quedaron sepultadas. Por tanto durante siglos se consideraba de manera equivocada que manía y depresión eran entidades separadas y el progreso de la disciplina en esta área estuvo estancado. Afortunadamente gracias al progreso de la ciencia médica desde el siglo XVIII y en especial en el XIX, estos errores comenzaron a ser corregidos. Autores franceses descubrieron, casi simultáneamente, la conexión existente entre estos cuadros clínicos y dieron los primeros pasos para la actual forma de conceptualizar las alteraciones del ánimo. Sin embargo no fue sino hasta que Kraepelin, gracias a su rigor metodológico y su espíritu científico, descubrió la enfermedad maníaco-depresiva. Esta formulación del problema ha resultado ser más correcta y se vio mejorada aun más por la distinción entre trastornos del afecto bipolares y unipolares”.*

Para efectos de este capítulo, trataré de apartarme un poco de esta versión. Abordaré lo que considero como puntos centrales en relación en el debate histórico que existe acerca de la psiquiatría y de lo que se conoce hoy en día como el trastorno bipolar. Se trata de una versión incompleta, que indudablemente tiene sesgos provenientes de mi formación y tendrá también sus ventajas y

desventajas para el lector. Espero sin embargo que sirva de punto de partida para que otros psiquiatras se adentren de manera crítica en la historia de nuestra disciplina y comprendan y desarrollen su utilidad tanto conceptual como práctica.

## EL DEBATE SOBRE GRECIA: UN DEBATE SOBRE LA CONTINUIDAD HISTÓRICA

Este debate, que ha tenido lugar más en círculos académicos que clínicos, confronta dos ideas. Algunos autores afirman que las descripciones e ideas de autores griegos, en especial Areteo de Capadocia, son evidencia de una o más de las siguientes: a) Los trastornos del estado del ánimo han acompañado a la humanidad desde sus inicios; b) Los autores griegos hicieron descripciones y conceptualizaciones que coinciden con las actuales; y c) Existe cierta continuidad histórica entre los conceptos de diferentes épocas. Para otros autores, sin embargo, estas descripciones e ideas no son extrapolables a las actuales y por tanto no se observa continuidad histórica y frente a si los trastornos del ánimo han sido o no parte de la vida humana desde sus inicios, optan, generalmente, por permanecer neutrales.

La importancia de este debate radica en el interés tanto desde el punto de vista histórico (y en especial del manejo de la evidencia histórica), como en el teórico (¿Son los trastornos psiquiátricos invariantes biológicos que trascienden los contextos históricos?).

Después de revisar los diversos aspectos de este debate (incluyendo el texto de Areteo y varios autores posteriores), se pueden enunciar algunas conclusiones:

- En la forma en que los autores griegos entendían las categorías manía y melancolía se incluían cuadros muy diversos y, además, eran supremamente amplias y abarcaban síntomas y agrupaciones de síntomas que no corresponden con nuestras categorías actuales.

- Los cuadros de manía y melancolía aunque incluían síntomas emocionales, no eran considerados como alteraciones de las emociones por los griegos. En ellos predominaba la actividad motora como elemento central (manía como agitación, melancolía como inhibición) y eran importantes los elementos psicóticos.
- Las descripciones de manía y melancolía de los griegos incluyen aspectos que son similares a las descripciones actuales. Sin embargo en sus descripciones se observan varios aspectos clínicos que no coinciden con las descripciones actuales.

Lo anterior implica que aunque los griegos utilizaran los términos manía y melancolía, estos no tienen una correspondencia conceptual e incluso descriptiva con las actuales, aun cuando utilizamos actualmente los mismos términos. Este hecho dificulta el poder afirmar que cuando los autores griegos vinculan la manía y la melancolía, están realmente vinculando lo que actualmente concebimos como manía y depresión. Por lo tanto, resulta difícil sustentar la tesis de una continuidad histórica frente a estos trastornos.

Por otra parte, es posible que estas descripciones permitan pensar que en los pacientes de antaño se presentaban alteraciones de la conducta similares a las que observamos actualmente. Aunque esto no sustenta la continuidad conceptual histórica (los puntos b y c) respalda parcialmente la noción de que varios de los problemas de salud actuales o las conductas que consideramos anormales existen desde la antigüedad (punto a).

Finalmente, debo agregar, que en realidad la obra de Areteo es considerada más recientemente como precursora de la noción de psicosis única, más que de la enfermedad maniaco depresiva.

## **LAS EMOCIONES COMO FACULTADES**

Otro factor importante, pero no frecuentemente tenido en cuenta, es que para que manía y melancolía puedan ser consideradas como

problemas emocionales, las emociones a su vez, deben ser consideradas como facultades mentales, concepción que solo fue clara en los siglos XVIII y XIX. Hasta entonces, las emociones eran consideradas como una especie de subproducto de la sensación y no como una función mental en si. Además, durante mucho tiempo predominó la noción intelectualista de las enfermedades mentales que las consideraba como el resultado de una falla de la razón.

Al incorporarse las emociones al acervo teórico de la psicología y la psiquiatría, fue posible explicar casos de insania en donde la lógica y el raciocinio estaban bastante conservados y, sin embargo, la conducta estaba profundamente alterada, lo cual dio origen a las nociones de insania parcial (sin compromiso del raciocinio) e insania total (con compromiso de la razón). Sin embargo, de alguna forma esta distinción parcial/total, interfirió con la vinculación de la manía con la melancolía, pues la primera era considerada una forma total de insania y la segunda una forma parcial. Para los autores de la época, resultaba imposible aceptar que en una misma enfermedad coexistieran ambos tipos de insania.

Para resumir, la psiquiatría requirió de teorías psicológicas que incorporaran la emoción como parte de las facultades o funciones mentales, para poder cambiar la forma de pensar acerca del origen (emocional) de la melancolía y la manía, y fue necesario que se produjeran criterios y descriptores adicionales a los síntomas en si mismos (epidemiológicos, causales, teóricos, etc.), que analizaremos más adelante.

## EL TIEMPO COMO DIMENSIÓN CONTEXTUAL

La incorporación del tiempo como dimensión contextual permitió la transformación fundamental de la nosología psiquiátrica. Por una parte, se aceptó que no existían síntomas patognomónicos y, por otra parte, era necesario para los defensores de la existencia de múltiples enfermedades diferentes (en oposición a la psicosis única) que pudieran encontrar una manera adicional de distinguir

entre procesos que podían compartir síntomas en momentos determinados.

Se atribuye a Kahlbaum este aporte fundamental, que a grandes rasgos, plantea que:

- La forma en que se presentan los síntomas (patrón de aparición y desaparición) a lo largo del tiempo son una diferencia genuina y profunda, incluso entre cuadros relativamente similares a nivel de sus síntomas.
- Estas diferencias en el patrón temporal tienen relación con aspectos causales.
- Las variaciones temporales son criterios que deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial y para la construcción de nosologías.

La importancia de este aporte no puede ser subestimada. Preparó el terreno para considerar la necesidad de descriptores extra-clínicos (por ejemplo, demográficos y epidemiológicos) que suplieran las limitaciones de los signos y síntomas para ayudar en la discriminación de los cuadros clínicos. Adicionalmente, hoy en día, el criterio temporal es uno de los más importantes tanto para realizar el diagnóstico como para el tratamiento y la investigación básica.

En cuanto al tema de este capítulo, fueron estas relaciones temporales las que permitieron a varios autores, incluyendo a Kraepelin, concebir categorías nosológicas de una manera distinta a la realizada hasta entonces.

## LOS PREDECESORES DE KRAEPELIN

En este aspecto no existe mucha controversia. Se acepta que Falret y Baillarger son los creadores de las versiones iniciales de lo que luego se cristalizaría en el trabajo de Kraepelin como la

enfermedad maníaco depresiva. En general, se atribuye a los dos clínicos franceses, los siguientes hechos: a) la descripción y concepción de los cuadros de manía y depresión de manera muy cercana a como hoy son aceptados; y b) la vinculación clínica y nosológica de estos cuadros aparentemente disímiles.

El episodio es más conocido por la enconada disputa que se generó entre Falret y Baillarger por la autoría del “descubrimiento”. Baillarger acusó incluso de plagio a Falret y continuó haciéndolo hasta su muerte. No existe duda de que fue Falret quien publicó primero sus observaciones clínicas, pero es importante saber que tanto la versión de Falret (“folie circulaire”) como la de Baillarger (“folie à double forme”) difieren en puntos importantes. La versión de Falret es un poco más cercana a la aceptada actualmente, porque afirmaba que en psiquiatría existían diferentes tipos de enfermedades y que su expresión sindrómica y temporal permitía distinguirlas. Además, le dio importancia, como parte de la descripción del trastorno, al intervalo lúcido, que hoy llamamos período intercrítico,

Los aportes de Falret y Baillarger resultaron, sin lugar a dudas, de gran importancia para el desarrollo del pensamiento clínico y de la nosología como hoy la conocemos. Cabe preguntarnos si los dos autores descubrieron una nueva forma de insania o si su descubrimiento es fruto de la aplicación de un método (y por tanto de una teoría) para organizar de una manera novedosa (y probablemente más fructífera) la información proveniente de la observación de los pacientes.

Otros autores franceses importantes en este campo fueron, entre otros, Falret hijo, Seglás, Ritti y Magnan, Acerca de este último parece claro que su descripción y nosología fueron tomadas muy en cuenta, con reconocimiento de autoría de su parte, por Kraepelin en su trabajo sobre la insania maníaco-depresiva.

Kahlbaum y Hecker son dos autores germanos, que sin duda, fueron determinantes para Kraepelin. Sus aportes frente a la

observación longitudinal y el curso como criterios diagnósticos, además de las descripciones de trastornos que serían incorporados por Kraepelin en su demencia precoz, resultaron primordiales para la posterior dicotomía entre demencia precoz e insania maniaco-depresiva.

Finalmente, diversos historiadores (principalmente europeos) suponen que la nosología propuesta por Kraepelin fue aceptada fácilmente, porque otras propuestas, como la de Wernicke, no tuvieron ni el impacto ni la difusión necesarios para contrastar con la propuesta de Kraepelin.

## LA SÍNTESIS KRAEPELINIANA

### Acerca de Kraepelin

Mucho se ha dicho acerca de la obra de Kraepelin y de su papel en el desarrollo de la nosología psiquiátrica. Si bien la importancia de sus aportes y la influencia que ha ejercido su obra están fuera de duda, cada vez con más frecuencia se intenta corregir algunas inexactitudes históricas que rodean su figura y algunos mitos que se han perpetuado a pesar de la evidencia en su contra. La imagen de Kraepelin que se ha desprendido de estos intentos críticos, es la de un hombre apasionado por su trabajo, complejo en sus relaciones, con una fuerte influencia del experimentalismo de Wundt, supo utilizar su influencia para lograr promover sus ideas.

Frente a si su clasificación fue el resultado de un rigor metodológico y apego estricto al método científico positivo hay controversia, porque sus famosas tarjetas (de donde se supone recopiló de manera sistemática la evidencia clínica que sentó las bases para su nosología) no contenían tanta información como se pensó. Hoy en día tiende a aceptarse que su propuesta es más el resultado de la creatividad y el conocimiento clínico, que de la experimentación o la epidemiología. Pero es justo reconocerle que fue mucho más riguroso que sus contemporáneos, pero es

preciso tener en cuenta el sesgo inherente a la fuente de donde obtenía sus casos, los hospitales de pacientes crónicos. Obviamente, este hecho no le resta importancia a su obra, pero si modera el entusiasmo con que algunos autores, particularmente norteamericanos, exaltan la figura del Kraepelin científico y la beligerancia con que otros denigran de él por su supuesta falta de interés en los componentes no biológicos de los trastornos, posturas que probablemente tienen un transformado ideológico.

Es importante recordar que el mismo Kraepelin en su autobiografía reconoce las limitaciones e incertidumbres de sus esquemas clasificatorios, su carácter tentativo y su intención mucho más pragmática que científica. En este último sentido comentó que su nosología era “una forma temporal de poner el material observado en un formato fácil de enseñar”.

## La evolución del concepto en su libro de texto

Desde la aparición de la primera edición en 1883 (cuando tenía 27 años) hasta la novena edición en 1927, la propuesta nosológica de Kraepelin varió sustancialmente. En las primeras ediciones (al menos hasta la cuarta), el énfasis fue puesto en la distinción entre los trastornos endógenos o constitucionales (crónicos y de mal pronóstico) y los exógenos o adquiridos (reacciones a condiciones externas, con mejor pronóstico a corto plazo). Además, realizó la distinción entre trastornos periódicos (variaciones de intensidad de la presentación con solo recuperación parcial) y recurrentes (episodio intermitentes con recuperación total).

En este período inicial Kraepelin enfrentó diversos problemas clasificatorios que fue solucionando en las ediciones sucesivas. Ya en la cuarta edición defendía de manera enfática una afinidad entre las fases maníacas y depresivas y la posibilidad de la existencia de una cierta labilidad psíquica, que prefigura lo que posteriormente llamaría los estados básicos (o tipos temperamentales que predisponen y/o son formas atenuadas de la enfermedad).

En la quinta y en la sexta edición se encuentran los principales desarrollos, en donde afianza el concepto de la enfermedad maniaco depresiva como una categoría amplia que agrupa varias alteraciones periódicas y recurrentes del ánimo, con intensidad variable, incorporando las propuestas de locura circular y de doble forma de Falret y Ballaiger.

Pero quizás uno de los aportes más novedosos y significativos tiene que ver con la obra de su discípulo Weygandt quien investigó y consolidó la noción de estados mixtos. Es claro que la coexistencia de estos polos opuestos dio aún más certeza a Kraepelin acerca de la conexión entre los estados maniacos y depresivos, que ya no fueron considerados como simples episodios o ataques aislados sino virajes y fluctuaciones del ánimo en direcciones opuestas. Cabe también resaltar aquí que en los trastornos de manía y depresión, el elemento emocional fue tomando mayor importancia, incluso sobre los aspectos de tipo psicomotor. Sin embargo, para Kraepelin, al igual que para Falret, las alteraciones que componían los diferentes trastornos debían ser evaluados desde una triple perspectiva emocional, psicomotora/volitiva y cognoscitiva.

En la sexta edición introduce el término de insania maniaco-depresiva. En las ediciones posteriores los conceptos se refinaron y le dio mayor importancia a la obra de Weigandt. De hecho, algunos autores consideran que fueron las observaciones de Weygandt las que inspiraron y hasta cierto punto ordenaron las propuestas de Kraepelin, y le permitieron dar solución satisfactoria a una serie de dificultades que afrontaba su nosología.

## **LA DICOTOMÍA UNIPOLAR-BIPOLAR Y EL ESPECTRO BIPOLAR**

Durante la primera mitad del siglo XX las ideas kraepelinianas tuvieron una aceptación general. Sin embargo, a partir de las propuestas de la llamada escuela de Wernicke-Kleist-Leonhard se cuestionó la validez de las amplias y sobre-inclusivas categorías propuestas por Kraepelin.

Karl Leonhard en 1979 mostró como la frecuencia de episodios maníacos era mayor en las familias afectadas por la forma “circular” de la enfermedad (que correspondían en la nosología de esta escuela a trastornos bipolares) que en aquellos que solo presentaban depresiones. Posteriormente los trabajos de Angst y Perris dieron soporte a las afirmaciones de Leonhard, al desprenderse tres grupos diferentes de pacientes: maníacos unipolares, depresivos unipolares y maníaco-depresivos bipolares.

Los clínicos norteamericanos incorporaron al sistema DSM, de manera literal y simplista esta división (de manera similar a como incorporaron a su nosología el llamado trastorno esquizoafectivo al tomar el término de Kasanin pero incorporándole un significado diferente), distorsionando el sentido original de la distinción bipolar-unipolar en la nosología de los autores alemanes. De ahí en adelante el recorrido de las discusiones acerca de este trastorno es bien conocido por todos nosotros.

De nuevo, al cabo de un tiempo de estar vigente la propuesta del DSM, las evidencias provenientes especialmente del trabajo de Akiskal y sus compañeros de investigación han vuelto a proponer un modelo que ellos llaman de espectro, pero que corresponde en esencia a una nueva categoría amplia y sobre-inclusiva que recuerda a la propuesta kraepeliniana. Hoy en día podemos afirmar que la tensión entre una enfermedad maníaco-depresiva de límites amplios (espectro bipolar) y una serie de trastornos discretos (unipolar y bipolar) permanece activa y nos recuerda las dificultades nosológicas vividas en el siglo XIX.

## IMPLICACIONES

### Clases naturales

El primer debate que se deriva de lo anteriormente expuesto y con el cual debemos estar familiarizados, es de larga data. Se trata por ponerlo de manera simplificada, de si las categorías

nosológicas que utilizamos en psiquiatría (los trastornos y grupos de trastornos) se deben considerar clases naturales o no.

Afirmar que un trastorno o grupo de trastornos determinado es una clase natural es aceptar que es similar a objetos de la naturaleza como los elementos químicos. Es afirmar que en sí mismos contienen los atributos suficientes y necesarios para su identificación y que muy poco o nada de su definición proviene de aspectos teóricos; es aceptar que existen como tal en la naturaleza, independientemente del observador.

Pero otros autores plantean que las entidades con las cuales tratamos los psiquiatras, no son clases naturales, sino puras construcciones teóricas. Para ellos, ninguna entidad o categoría diagnóstica existe más allá de las ideas de los psiquiatras. Se trataría de construcciones arbitrarias, meramente basadas en consensos y producto de la ideología dominante en la comunidad psiquiátrica. Se ha dicho a este respecto, que la historia de la clínica psiquiátrica ha sido dominada por metáforas diversas. En una de ellas el psiquiatra es como un jardinero que trabaja en un jardín exótico e identifica (descubre) diversas variedades de plantas. En otra los psiquiatras actuarían como intérpretes de un lenguaje que no conocen, dedicados a generar explicaciones más o menos acomodadas sobre el lenguaje conductual de los individuos. Si bien parece evidente para los psiquiatras que las categorías que utilizan a diario para organizar el objeto de su disciplina, no son una mera arbitrariedad (al fin y al cabo podemos observar sus manifestaciones en los pacientes), es con frecuencia menos evidente que tampoco corresponden exactamente a clases naturales.

En síntesis no somos ni jardineros ni intérpretes. Tal vez la metáfora que mejor se aplica es la del escultor, que a partir de elementos naturales como la roca o la arcilla, crea objetos diversos que a pesar de ser artificiales están ligados de cierta manera con la realidad de la naturaleza.

Otros hablan de categorías prácticas, y nos dicen que si bien nuestras categorías no son naturales, no son meramente arbitrarias, sino artificiales y pragmáticas. Esta afirmación implica que se acomodan tanto a los datos de investigación como a las necesidades de la profesión psiquiátrica y se espera que también a la de los pacientes.

Con lo expuesto en las secciones anteriores queda claro como una serie de factores teóricos intervinieron y siguen operando en la creación de la categoría del trastorno bipolar. Hablo deliberadamente de creación pues sin que se caiga en el extremo de negar la existencia de los trastornos mentales, podemos considerar que las características de los trastornos irán variando en función de diversos elementos, ya sean científicos, filosóficos, históricos, socio-políticos, económicos, etc. Por lo tanto, las categorías llamadas trastorno bipolar y espectro bipolar son forzosamente tentativas y provisionales. El clínico tendrá que escoger cuándo y cómo utilizarlas, en relación con el conocimiento acumulado por la comunidad psiquiátrica, su necesidad de comunicarse con otros clínicos, su experiencia y las necesidades de los pacientes.

### **“Lumpers” y “splitters”**

“To lump” significa en inglés agrupar y “to split” significa escindir o fragmentar. En la jerga psiquiátrica se ha llamado “lumpers” a aquellos autores que consideran que hay que crear categorías amplias que agrupen variedades clínicas (e idealmente fisiopatológicas y etiológicas) de un mismo trastorno. Las desventajas de este agrupamiento tienen que ver con los llamados casos frontera, que no encajan en una categoría determinada. Por el contrario, los “splitters” son aquellos que fragmentan las grandes categorías en múltiples grupos y subgrupos. Estos fragmentos se supone tienen características especiales (clínicas, de curso, fisiopatológicas, etc.) que justifican su separación. Las desventajas principales es que tienden a producir un exceso de

comorbilidades y según algunos autores, le restan validez a la clasificación. En la historia del trastorno bipolar podemos observar cómo esta tendencia a agrupar o fragmentar ha sido y sigue siendo importante para la creación, desarrollo y supervivencia del concepto.

## **Lo esencial, lo evidente y lo característico**

Otro punto de interés que se deriva de esta revisión, es si en la manía y los trastornos depresivos, la tesis de la “desregulación” emocional como el núcleo esencial de donde surgen las diversas manifestaciones es la única plausible, aunque, en la actualidad, se han explorado de nuevo hipótesis psicomotoras, cognoscitivas y algunas que podemos llamar mixtas.

Es preciso recordar, que no siempre lo evidente es lo característico, ni tampoco es siempre lo esencial.

## **La utilidad de la historia**

Espero, finalmente, que este ensayo nos permita reflexionar acerca de la importancia que tiene la historia de la psiquiatría en los diferentes aspectos de nuestro ejercicio. Por una parte, nos permite tener posturas más críticas acerca de nuestra profesión, desarrollando un sano escepticismo. Aceptar sin reparos las historias que se incorporan a nuestra tradición como comunidad, terminan caricaturizando la historia de nuestra disciplina.

Adicionalmente es una manera de entender el estado actual de diferentes asuntos teóricos y clínicos lo cual estimula la creatividad y la generación de respuestas para los problemas que enfrentamos. No es raro tampoco que el estudio de la historia, inspire y afiance el entusiasmo por la psiquiatría y sus problemas.

Finalmente, ayuda a la modestia frente al conocimiento al mostrarnos que la psiquiatría, como otras instituciones humanas,

no está exenta de contradicciones, errores y esperanzas. Me atrevo a afirmar que el psiquiatra que está familiarizado con la historia de manera crítica, puede ejercer mejor su profesión.

## CONCLUSIONES

A lo largo de la historia, pero en especial desde el siglo XIX, el entendimiento de los problemas que hoy en día consideramos derivados de la alteración periódica de las emociones, ha requerido no solo de la observación del paciente, sino de la aplicación de diversos enfoques conceptuales a los productos de dicha observación.

El concepto ha mutado por la influencia de diversos factores intra y extra-psiQUIÁTRICOS. Entre los primeros, es importante destacar: a) La tensión entre quienes propugnan por unas pocas categorías amplias, frente a quienes consideran mejor fragmentar cada categoría, generando abundantes tipos y subtipos de trastorno; b) La importancia de la incorporación del tiempo como variable contextual; c) la concepción de las emociones como facultades mentales; d) La influencia decisiva de autores como Falret, Baillarger, Kahlbaum, Kraepelin, Weygandt, Leonhard; y, e) los aportes contemporáneos constituyen hasta cierto punto un intento por retomar y refinar las propuestas de estos autores, a la luz de las actuales ideas, datos, contextos y necesidades de la psiquiatría.

## REFERENCIAS

### Introducción

Berrios G, Porter R. A history of Clinical Psychiatry. New York University Press, 1995.

Marx O. What is the history of psychiatry? *Hist Psychiatry*. Sep 3(11):279-301, 1992.

Berrios G. History of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the Nineteenth Century. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1996.

#### **El debate sobre Grecia**

Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord, Dec; 67 (1-3): 3-19, 2001.*

Berrios G, Porter R. A history of clinical psychiatry. New York, University Press, 1995.

Godderis J. Aretaios concerning the relationship melancholy mania and psychogenesis: a look backwards on a forward look. *Vehr K Acad Geneesk Belg 56(6):503-533, 1994.*

#### **Las emociones como facultades**

Berrios G. History of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the Nineteenth Century. Chapter 12. Affect and its disorders. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1996.

#### **El tiempo como dimensión contextual**

Berrios G. History of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the Nineteenth Century. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1996.

Holguin J. Time and psychiatry. Tesis de grado. Universidad de Cambridge, 2001.

#### **Los predecesores de Kraepelin**

Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res Sep 1;57(1): 5-13, 2002*

Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord, Dec; 67 (1-3): 3-19, 2001.*

Baethge C, Salvatore P, Baldessarini RJ. "On cyclic insanity" by Kart Ludwig Kahlbaum, MD: a translation and commentary. *Harv Rev Psychiatry Mar-Apr;11(2):78-90, 2003.*

Goodwin FK, Jameson KR. Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd Edition.

Hauptgen T, Akiskal H. French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric Association's Classification of bipolar (mood) disorder. *J Affect Disord 96:149-63, 2006.*

- Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed status. *J Aff Disord Dec;67 (1-3): 229-240, 2001.*
- Pichot P. Circular insanity, 150 years on. *Bull Acad Natl Med 188(2):275-84, 2004.*
- Pichot P. Tracing the origins of bipolar disorder: from Falret to DSM-IV and ICD 10. *J Affect Disord 96 (1) 145-148, 2006.*
- Salvatore *et al.* Weygandt's one the mixed status of manic depressive insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Har Rev Psychiatry sept-Oct;10(5):255-275, 2002.*

### **La síntesis Kraepeliniana**

- Goodwin FK, Jameson KR. Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd Edition.
- Berrios G, Porter R. A history of clinical psychiatry. New York, University Press, 1995.
- Kraepelin E. La folie maniaco-depressive. Mollet Editeur. Bordeaux. 1997
- Trede *et al.* Manic depressive illness: evolution in Kraepelins textbook,1883-1926 *Har Rev Psychiatry 13: 155-178, 2005.*

### **La dicotomía unipolar bipolar y el espectro bipolar**

- Goodwin FK, Jameson KR. Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd Edition.
- Pichot P. Circular insanity, 150 years on. *Bull Acad Natl Med 188(2):275-84, 2004.*
- Pichot P. Tracing the origins of bipolar disorder: from Falret to DSM-IV and ICD 10. *J Affect Disord 96 (1) 145-148, 2006.*
- Berrios G, Porter R. A history of clinical psychiatry. New York University Press 1995

### **Agradecimientos**

Agradecimientos especiales a Birthe Slhöm, amiga holandesa quien me facilitó la traducción del importante artículo de Godderis



# Aspectos neurobiológicos

*Alberto Fernández, MD*

*Eduardo Correa, MD*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años el Trastorno Bipolar (TB), se ha constituido en una enfermedad que, por su complejidad y variabilidad sintomatológica, las características de su evolución y pronóstico y su respuesta al afrontamiento farmacológico y psicoterapéutico, implica un reto permanente para el clínico. El lograr plantear un constructo teórico, desde el punto de vista neurobiológico y fisiopatológico, que nos permita establecer una correlación con sus aspectos clínicos, se ha constituido en una tarea que implica el estudio de todos aquellos factores que primariamente regulen, en el individuo, la estabilidad de su estado de ánimo y la posibilidad de que este responda adecuadamente a las exigencias que le plantean el medio ambiente.

Bajo esta perspectiva el TB sería el resultado de la pérdida de factores endógenos de regulación del ánimo, que traería como consecuencia una pérdida de la homeostasis del Sistema Límbico, circuito neurobiológico en el que descansa el proceso anímico. Esta condición se traduciría en una disminución de la resistencia

al estrés persistente por parte del paciente, que generaría cambios en su estado de ánimo a manera de ciclos periódicos que podrían, dependiendo de las características de la enfermedad en cada individuo, llevar al paciente de fases depresivas a estados de manía, dentro de un espectro de matices afectivos que hace cada vez más complicado desde el punto de vista clínico establecer categorías diagnósticas que sean exhaustivas y excluyentes.

El problema se complica aun más, si consideramos que además de la expresión de la enfermedad en el compromiso del ánimo, la alteración de las funciones cognitivas compromete otras funciones importantes en la adaptación a los cambios del ambiente como la capacidad de atención, concentración, abstracción y memoria, las cuales se ven no solamente disminuidas, sino que se constituyen en factores facilitadores y predictores de recaídas y, dependiendo del grado de deterioro, determinan el pronóstico. El deterioro de los recursos personales del paciente para reinsertarse socialmente, luego de una fase, es una muestra clara del deterioro cognoscitivo y su relación con el control del ánimo.

Es importante aclarar que cuando hablamos de deterioro cognoscitivo, nos referimos acotadamente a cuanto ocurre desde el punto de vista biológico y a los procesos de neuroplasticidad, que son responsables de mantener al Sistema Nervioso Central (SNC) en una dinámica cognoscitiva acorde con las exigencias que el ambiente le plantea. Curiosamente muchos de los factores que están relacionados con la regulación del ánimo, se relacionan también con la de los procesos de neuroplasticidad. Si consideramos que el hipocampo es probablemente la estructura más comprometida en la regulación de los procesos neurocognoscitivos (memoria, aprendizaje, atención, etc.) y que esta estructura es parte fundamental del Sistema Límbico entenderemos el por qué de esta relación.

Es menester considerar que aquellos factores que desde el proceso de neurodesarrollo están comprometidos en la modelación

de las estructuras relacionadas en el control del ánimo y de los procesos neurocognoscitivos, y que a su vez, regulan los procesos de envejecimiento, tales como los factores neurotróficos, neuromoduladores, neurotransmisores, podrían estar relacionados con la neurogénesis y la fisiopatología de esta enfermedad. Por lo tanto, nuestra observación deberá considerar el análisis longitudinal de los procesos del neurodesarrollo, para establecer el grado de compromiso de los factores antes señalados.

Otra observación que es necesario hacer, es tener en mente que estos mismos factores de regulación endógena del ánimo, están comprometidos en la modulación de los fenómenos bioeléctricos de la membrana neuronal y, por lo tanto, la posibilidad de que algunos grupos neuronales que conforman núcleos y/o circuitos en el SNC, puedan estar comprometidos en la modulación del afecto y, a su vez, constituirse en grupos neuronales de funcionamiento autónomo, a través de la ingobernabilidad de sus procesos bioeléctricos, es decir, la posibilidad de la regulación de los procesos excitación-inhibición se perdería, adoptando autonomía en su funcionamiento. De esta forma, en la medida en que el paciente sufra de mayor cantidad de episodios, la “independencia” de estos grupos nucleares será mayor y traerá como consecuencia una mayor frecuencia de episodios, con un acortamiento de los estados eutímicos, y una mayor profundización de la gravedad de cada nueva fase anímica.

Los intentos de intervenciones farmacológicas, por lo tanto, estarían dirigidas a restablecer la homeostasis de los sistemas de control del ánimo, a través de las incorporaciones de “factores exógenos de protección”, que tendrían la labor de restablecer el equilibrio perdido modulando los fenómenos bioeléctricos de membrana para obtener una adecuada actividad eléctrica cortical, regular la conducta de las sustancias neurotróficas neuromoduladoras y de neurotransmisión, y por último recuperar la homeostasis de los procesos neuroplásticos.

En este capítulo, exploraremos los diversos factores antes señalados, su interrelación y el grado de compromiso en la generación de los trastornos bipolares, bajo la luz de los hallazgos neurobioquímicos y de neuroimágenes. Se planteará un constructo teórico que permita una correlación relativa con la observación clínica y con los recursos farmacológicos con los que se cuenta en la actualidad.

## NEUROPLASTICIDAD Y MODULACIÓN DEL ÁNIMO

La neuroplasticidad es un proceso de adaptación del SNC, que permite cambios dinámicos de sus circuitos a través de la variación del número de neuronas, como de las Interconexiones entre ellas, en respuesta a la interacción entre factores genéticos y epigenéticos. Constituye por lo tanto la “bisagra” entre los aportes del mensaje genético en la constante modelación y remodelación del SNC, y las influencias de los factores externos que le permitirán al individuo adoptar las mejores condiciones de sobrevivencia y adaptación al medio en el que se va a desenvolver, que será fundamental para mantener la homeostasis funcional del SNC.

Los procesos neuroplásticos nos permiten afirmar que el SNC es un órgano sumamente dinámico, que constantemente está planteando y replanteando nuevos circuitos y reforzando los ya establecidos y que son importantes para la funcionalidad del sistema. Sorprende que estos procesos neuroplásticos sean estimulados o inhibidos tanto por procesos propios del mensaje genético o en respuesta a interacciones con el medio. Este hecho nos permite entender cómo procesos tan aparentemente disímiles como el aprendizaje y la recuperación de funciones luego de una lesión estructural comparten mecanismos neurobiológicos comunes y explica cómo la progresión de las enfermedades neurodegenerativas se expresan a través de una progresiva imposibilidad del individuo para adaptarse a su medio. Además,

le da sustento neurobiológico a las intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas, puesto que su eficacia estaría en función de su capacidad para estimular o inhibir estos procesos.

Los mecanismos de la neuroplasticidad son muy diversos y variados, y se mueven sobre un espectro de posibilidades, que comprende desde modificaciones estructurales, que diseñen morfologías muy extensas, como en los procesos reparativos, luego de traumas o accidentes cerebro vasculares, en las que se observan aumento de la arborización dendrítica y/o crecimiento axonal, y/o formación de nuevas sinapsis, hasta cambios moleculares sutiles en los diversos procesos de las diferentes sustancias neuroactivas, como los neurotransmisores, que alteran la respuesta celular, tanto de la neurona que la produce, como de las células del órgano blanco (NITTA *et al.*, 1993).

En términos generales, podríamos decir que se establecen dos tipos de eventos neuroplásticos: el primero, la *plasticidad por crecimiento*, que incluye los procesos de regeneración axonal (OLSON, 1997; DELLER y FROSTER, 1997; KAPFHAMMER y SCHWAB 1994), formación de colaterales axónicas (COLTMAN *et al.*, 1995; BENOWITZ y ROUTTENBER, 1997; BENDOTTI *et al.*, 1994; MELONO y DE GENNARO, 1994; FAGAN y GAGE, 1994; MILLER *et al.*, 1994; FROTSCHER *et al.*, 1995; FROTSCHER *et al.*, 1997) de nuevas sinapsis (sinaptogénesis), que constituyen la base de la reorganización y recuperación de funciones perdidas por daño de las neuronas; el segundo llamado *plasticidad funcional*, que corresponde a la modificación de las capacidades funcionales de las sinapsis existentes, que pueden contribuir a la compensación funcional a expensas de sinapsis poco activas o silentes. Estos cambios de conectividad sináptica se consideran hoy en día fundamentales para los procesos de aprendizaje y memoria, como fuera anticipado por DONALD HEBB (1949) y HANS JURGEN MATTHIES (1974), SPATZ (1996).

Bajo estas consideraciones, hay evidencias recientes que muestran que el deterioro de los procesos neuroplásticos subyacen

en la fisiopatología de los trastornos del ánimo, y que los antidepresivos y estabilizadores del humor, ejercen efectos importantes sobre los procesos de señalización alterados en los eventos neurotróficos cruciales para la recuperación de la plasticidad neuronal (SHAW *et al.*, 1994; MATHIES 1973,1976, 1986, 1988).

Para ahondar en estas apreciaciones afinaremos las observaciones sobre plasticidad funcional.

## Plasticidad funcional

La plasticidad funcional puede expresarse en dos procesos: la plasticidad sináptica y las sinapsis silentes. En ambos casos las características bioeléctricas de la membrana neuronal jugarán un rol fundamental en la dinámica de estos procesos (SHAW *et al.*, 1994).

Las sinapsis son especializaciones anatómicas y funcionales que permiten la comunicación entre dos células excitables. Se denominan células excitables a aquellas que son capaces de modificar la permeabilidad de su membrana en reposo, a iones determinados, ante la presencia de un estímulo, y que se expresa como un cambio en el potencial eléctrico de dicha membrana. Estos cambios en los potenciales de membrana permitirán que se establezca una comunicación entre estas células, puesto que se constituirán en pulsos eléctricos que serán transferidos de una célula a otra.

Las neuronas son células excitables, que utilizan este mecanismo, con la particularidad de que la intermediación en su sinapsis es producida por una sustancia química, el neurotransmisor (sinapsis química), que traduce estos pulsos eléctricos en cambios de potenciales pre y post sinápticos, estimulación o inhibición de la síntesis, transporte y liberación del

neurotransmisor, y/o desencadenamientos de señales intracelulares que pueden generar nuevamente desde cambios en la dinámica bioeléctrica de dicha membrana hasta cambios en el propio mensaje genético neuronal.

La importancia de la sinapsis en los procesos de almacenamiento de la información ha sido postulada desde la época de Ramón y Cajal y más recientemente en los trabajos de Hebb y Matthies (MATTHIES, 1973, 1976, 1986, 1988, 1989). Estos modelos “conectivistas” de la memoria predicen cambios en la eficacia de la transmisión sináptica y están implicados en la adquisición de los nuevos contenidos de memoria y en los nuevos aprendizajes. Atribuyen por lo tanto, propiedades plásticas a la sinapsis.

## Formas de plasticidad funcional

Las capacidades plásticas de las conexiones sinápticas pueden expresarse de formas diversas por su duración y por los mecanismos implicados (ECKENHOFF y RAKIC, 1998).

Existen mecanismos que conducen a cambios transitorios de la eficacia sináptica que suman de milisegundos a minutos. La facilitación o inhibición de la generación de potenciales de acción, que son potenciales propagados que corren por el axón hasta alcanzar su terminal y tienen como respuesta final la liberación del neurotransmisor, es un ejemplo claro de estas formas de plasticidad. Estos procesos parecen depender del manejo de iones  $Ca^{++}$  en la terminal pre-sináptica y su duración dependerá de mecanismos autorreguladores de la presencia de este ion en la propia membrana de la terminal axonal (LOPES PLANES *et al.*, 1999; KAMIYA y ZUCKER, 1994; ROSHAL *et al.*, 1993).

Existen formas de plasticidad sináptica más duraderas, que son fenómenos de modificación de largo plazo de la eficacia de la transmisión sináptica (BLISS 1973; BLISS y LOMO, 1973). Este fenómeno

se conoce como potenciación a largo plazo (*Long-Term Potentiation*) (LTP), y se considera hasta hoy como el mejor modelo de cambio funcional de la conectividad sináptica dependiente de la actividad. Desde su descubrimiento se le vinculó a los procesos de memoria, aunque en la actualidad se propone también como un mecanismo importante en la maduración funcional de la sinapsis y en los procesos de remodelación que conducen a la recuperación de las funciones perdidas como consecuencia de lesiones o trastornos degenerativos.

Este concepto, nos permite suponer que el límite que separa los procesos estructurales de los funcionales en el SNC, sería imposible de establecer de manera objetiva si consideramos que ambos fenómenos forman parte de un *continuum* donde la función y la estructura se constituirían en estadios de un proceso más integral.

La plasticidad sináptica a largo plazo puede también expresarse en una disminución de la eficacia en la transmisión, fenómeno que se denomina depresión a largo plazo (*Long-Term Depression*) (LTD). La LTP y la LTD pueden ocurrir en las mismas sinapsis dependiendo de la frecuencia de estímulos utilizada (DEBANNE *et al.*, 1997)<sup>29</sup>. Frecuencias bajas entre 1 y 5Hz, conducen a LTD, mientras que frecuencias mayores de 25 Hz. producen LTP (COUSSENS y TEYLER, 1996). En ambos casos se ha probado la participación de receptores de tipo n-metil-D-aspartato (NMDA) (MALENKA y NICOLL, 1993) y corrientes de Ca<sup>++</sup> en la terminal post-sináptica. En el caso del LTP, ellos conducen a la activación de proteincinasas (PK), mientras que en la LTD, donde el incremento de Ca<sup>++</sup> es menor, se activan fosfatasa que tienen una función antagónica (BERNARD *et al.*, 1997; BEAR y MALENKA, 1994; MULKEY *et al.*, 1993).

Es claro el vínculo entre los fenómenos bioeléctricos de membrana y la plasticidad neuronal y a su vez, la dependencia de estos procesos de la homeostasis de factores extra e intra celulares que los intermedian: desde la dinámica del movimiento iónico a través de la membrana neuronal (Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, etc.), y la liberación

de primeros mensajeros (neurotransmisores, neuromoduladores, etc.), hasta la generación de mensajeros intracelulares que son capaces de modular el propio mensaje genético.

A continuación describiremos los hallazgos más relevantes de alteraciones de las vías de señalización intracelulares, hallados en el TB.

## VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES INTRACELULARES Y TRASTORNO BIPOLAR

Como se señalaba anteriormente, desde el punto de vista de los procesos de neuroplasticidad, los mecanismos intracelulares ligados a los receptores de los neurotransmisores y otras sustancias neuroactivas, son ejes fundamentales que relacionan la acción de estas sustancias con su posibilidad de amplificar el mensaje neuronal y que, a su vez, éste genere cambios a corto, mediano y largo plazo sobre sus blancos funcionales, involucrando en ello la modificación del propio mensaje genético. Por lo tanto, estas vías de traducción de señales pueden ser centrales para el estudio de la fisiopatología del TB.

La complejidad y diversidad de las vías de transducción de señal continúa emergiendo; sin embargo, varias características generales pueden ser utilizadas para entender las redes. Estas características han permitido la investigación directa en muestras de tejido neuronal de pacientes con TB.

La mayoría de los receptores de los neurotransmisores se acoplan con proteínas ligadas al nucleótido de guanina (PG). Estas proteínas unen receptores con enzimas específicas que producen segundos mensajeros, o alternativamente, se unen con canales iónicos específicos. Las señales extracelulares son integradas, amplificadas, y transmitidas a enzimas intracelulares específicas, llamadas efectores, que catalizan la producción de una extensa cascada de segundos mensajeros. Por otro lado, estos segundos

mensajeros actúan sobre proteincinasas (Ross, 1989). La activación de estas cinasas es básica en la regulación de procesos intracelulares diversos, incluyendo la expresión del gen, y su relación con cambios neuroplásticos duraderos (Ross, 1989; HUDSON *et al.*, 1993).

En el SNC, las vías de transducción de señales intracelulares son responsables de coordinar la respuesta neuronal a la información que ésta recibe desde múltiples fuentes y espacios de tiempo. Las anormalidades en estas vías pueden llevar a una pérdida del balance en varios procesos de los neurotransmisores, que podrían explicar algunas de las características clínicas encontradas en el TB, como su curso recurrente, las fluctuaciones del humor, los síntomas psicóticos y neurovegetativos y el déficit cognoscitivo. De hecho, las funciones cerebrales superiores como la conducta, el estado de ánimo, y la cognición, son claramente dependientes de los procesos de transducción de señal por su propio funcionamiento (Ross, 1989). La latencia entre los efectos farmacológicos y clínicos de los estabilizadores del humor sugiere que los eventos celulares y moleculares a largo plazo son importantes en el mecanismo de acción del fármaco. Por lo tanto, el conocimiento de los hallazgos en las fallas de estas vías en el TB, podría ser crucial para comprender su patología. Describiremos brevemente algunas vías de transducción de señal y revisaremos estudios que han examinado estos sistemas en tejido de pacientes con TB. Para esto, tomaremos como punto de inicio de las vías de transducción de señal, el acoplamiento de las proteínas G a receptores, luego la medición directa de segundos mensajeros, para continuar con las proteincinasas y factores de transcripción, y finalmente, la regulación de la expresión del gen en el núcleo.

## La proteína G

La proteína G (PG) se constituye en un elemento fundamental en los procesos de señalización celular. Tiene la responsabilidad de traducir la información captada por el receptor al que se encuentra

ligada, que anteriormente fue estimulado por un primer mensajero. Por lo tanto, se constituye en el acoplador del mensaje captado por el receptor del primer mensajero (neurotransmisor) con diversas moléculas efectoras intracelulares (Figura 1). La PG está constituida por 3 sub-unidades: una sub-unidad  $\alpha$  que se une al guanosin trifosfato (GTP) y lo hidroliza a guanosin difosfato (GDP), y las sub-unidades  $\beta$  y  $\gamma$  que están estrechamente ligadas unas a otras (BIRNBAUMER 1992). Esta estructura proteica heterogénea le permite enlazarse con una amplia variedad de receptores y, por ende a distintos sistemas de transducción de señal, permitiéndole combinaciones variadas. Incluso, cambios modestos en los niveles de PG pueden alterar en forma importante el orden de progresión de eventos desde los receptores de membrana hasta sus blancos intracelulares. (Figura 2).

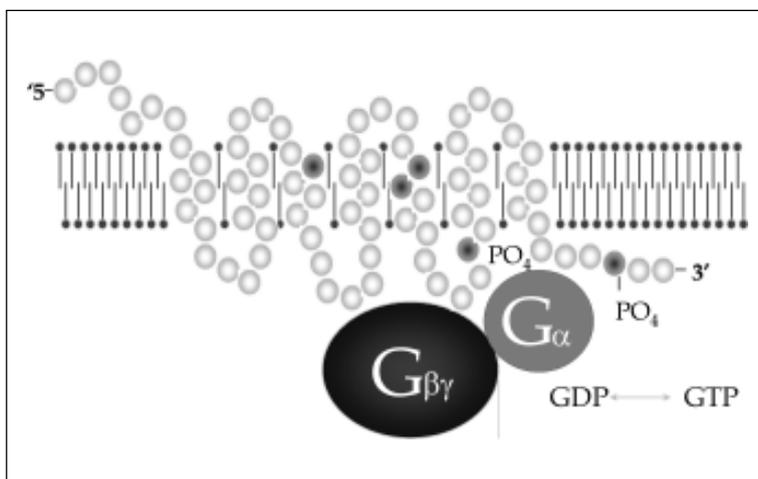


FIGURA 1

La PG está constituida por 3 subunidades: una subunidad  $\alpha$  que se une al guanosin trifosfato (GTP) y lo hidroliza a guanosin difosfato (GDP) y las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  que están estrechamente ligadas unas a otras.

En estudios *postmortem* de cerebros de pacientes con TB, YOUNG *et al.* (1991; 1993) encontraron un aumento de la sub-unidad  $\alpha$  de la PG estimulante ( $PG_s\alpha$ ) en corteza frontal, temporal y occipital.

Este evento se correlacionó con un aumento de la adenilciclasa (AC), la mayor enzima efectora acoplada a la  $PG_{\alpha}$ , en las mismas muestras de tejido cerebral, lo cual indicaría un aumento del acoplamiento de la AC con la  $PG_{\alpha}$ . En una muestra más grande de sujetos DOWLATSHAHI *et al.* (1999), del Consorcio de Neuropatología de la Fundación Stanley, no encontraron diferencias en los niveles  $PG_{\alpha}$  en pacientes comparados con el grupo control. Sin embargo, encontraron un incremento evidente en sujetos que no tomaban litio en el momento de la muerte, comparados con aquellos que se encontraban con medicación. El tratamiento con litio en los pacientes de esta muestra, pudo haber sido más constante que en muestras anteriores, lo que explicaría parcialmente la falla en detectar una diferencia entre el grupo más grande de pacientes con TB y sujetos control.

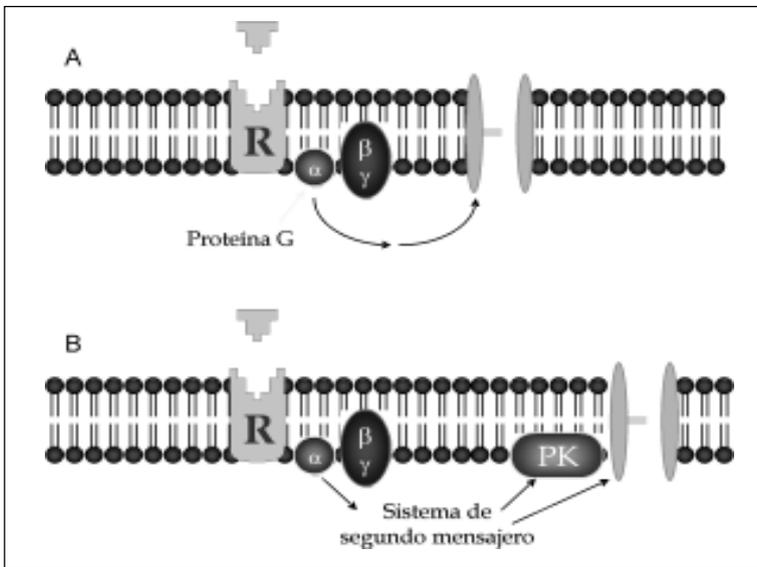


FIGURA 2.

Esquema que muestra la interacción de los neurotransmisores con la PG. (A): La PG activada interacciona directamente con un canal iónico. B: La PG activada estimula (o inhibe) a sistemas de segundos mensajeros, los cuales pueden actuar directamente sobre canales iónicos o a través de la fosforilación de protein kinasas (PK).

Estudios de células sanguíneas periféricas han confirmado fehacientemente los hallazgos mencionados y han intentado correlacionar la conducta de la PG con el estado de ánimo. SCHREIBER *et al* (1991) reportaron una mayor unión al marcador específico de PG el (3H)Gpp(NH)p, en leucocitos mononucleares (MNLs) de pacientes con manía, mostrando niveles incrementados de PG y una mayor activación de los receptores mediados por PG en este grupo de pacientes. Desde entonces, varios estudios han corroborado estos hallazgos, tanto en pacientes en estados maniacos como en eutímicos (SCHREIBER *et al.*, 1991; AVISSAR *et al.*, 1997; MANJI *et al.*, 1995; MITCHELL *et al.*, 1997). Sin embargo, por lo menos dos estudios encontraron niveles aumentados de  $PG_5\alpha$  en MNLs de pacientes no medicados con depresión bipolar (SPLISS *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 1994) mientras que otro sugirió que los niveles del acoplamiento de la  $PG_5\alpha$  podría estar ligado más directamente al estado de ánimo, con niveles aumentados en manía y niveles disminuidos en depresión (AVISSAR *et al.*, 1997).

Estudios de plaquetas de pacientes con TB han mostrado también diferencias en los niveles de  $PG_5\alpha$  (MANJI *et al.*, 1995; MITCHELL *et al.*, 1997). Sin embargo, ALDA *et al.* (2001) midieron los niveles de  $PG_5\alpha$  en linfoblastos transformados de pacientes con TB que respondían al litio y no encontraron diferencias, comparados con el grupo control, lo cual sugiere que tanto el estado de ánimo como el tipo de célula pueden ser un factor importante para determinar si los niveles de  $PG_5\alpha$  que son detectables en células sanguíneas de pacientes con TB.

Los mecanismos que determinan los niveles de sub-unidades de la PG son muy complejos. Aun no se ha determinado si las anomalías de la PG están directamente involucradas en TB o si representan una manifestación secundaria de la disfunción en otra ruta. Sin una comprensión de las causas de la diferencia en los niveles de  $PG_5\alpha$ , es difícil desarrollar una hipótesis sobre la PG y su rol en el TB y su tratamiento. En general, estudios de PG sugieren que niveles o funciones alterados de  $PG_5\alpha$ , o ambos, jugarían un rol importante en las bases biológicas del TB.

## El sistema de la adenilil ciclasa

Luego de la estimulación del receptor a través de un primer mensajero, se activa la PG e interactúa con las llamadas enzimas efectoras. Una de las rutas de tránsito de la PG, sea a través de la proteína G excitadora (PGs) o PG inhibitoria (PGi), es la de la adenilil ciclasa (AC). (Figura 2). Múltiples formas de AC catalizan la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), un importante segundo mensajero producto del adenosin trifosfato (ATP). La producción de AMPC por esta enzima es equilibrada a través de su rápida degradación por la fosfodiesterasa, otra enzima que posee varios subtipos intracelulares (BEAVO, 1995). El AMPC a su vez regula otras funciones celulares, como el metabolismo neuronal y la transcripción genética. El sustrato principal del AMPC es la proteincinasa dependiente del AMPC, también conocida como proteincinasa A (PKA). Esta enzima es un paso crítico en la asociación de cambios de corto plazo a cambios a largo plazo iniciados por el neurotransmisor, porque la enzima tiene la capacidad de trastocarse dentro del núcleo celular y estimular la producción de factores de transcripción (FT) que regulan el mensaje genético e impactan sobre los procesos de plasticidad neuronal (BEAVO, *et al.*, 1974; SCOTT 1991). (Figura 3).

Varios estudios han reportado que las actividades de AC basal y activada, se encuentra aumentada en pacientes con TB. Estos cambios pueden ser vinculados con alteraciones de la  $PG_s\alpha$  (YOUNG *et al.*, 1991; YOUNG *et al.*, 1993; SCHREIBER *et al.*, 1991; AVISSAR *et al.*, 1997; PANDEY *et al.*, 1979; EXTEIN *et al.*, 1979; EBSTEIN *et al.*, 1987; AVISSAR *et al.* 1996; EBSTEIN *et al.*, 1988) como se señaló anteriormente. Más aún, la actividad de esta enzima se correlaciona significativamente con el estado anímico o el tratamiento del paciente con litio: los estudios muestran una actividad disminuida de la AC en sujetos con depresión y pacientes con TB en eutimia que presentan un episodio recurrente de la enfermedad a pesar del tratamiento con litio (AVISSAR *et al.*, 1997; AVISSAR *et al.*, 1996; RAHMAN *et al.*, 1997).

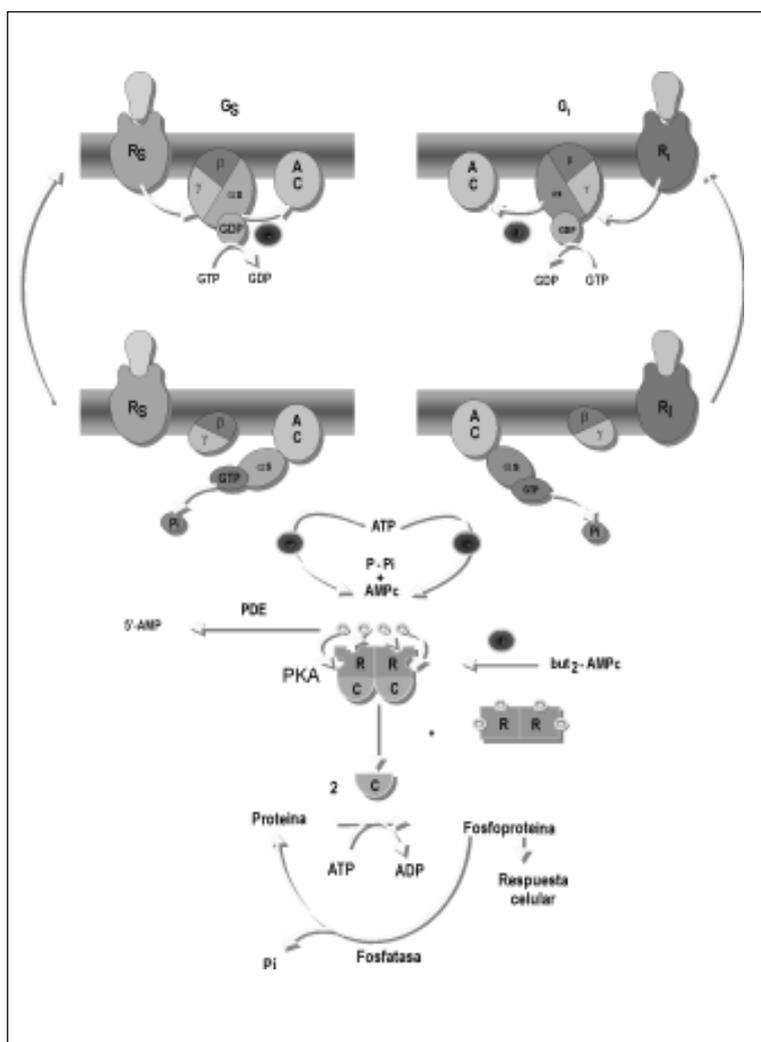


FIGURA 3.

Sistema del AMPc, segundo mensajero producto del adenosin trifosfato (ATP). La producción de AMPc por la fosfodiesterasa (PDE). El AMPc regula el metabolismo y la transcripción genética a través de la proteínaquinasa dependiente del AMPc (PKA). Esta enzima, tiene la capacidad de trastocarse dentro del núcleo celular y estimular la producción de factores de transcripción.

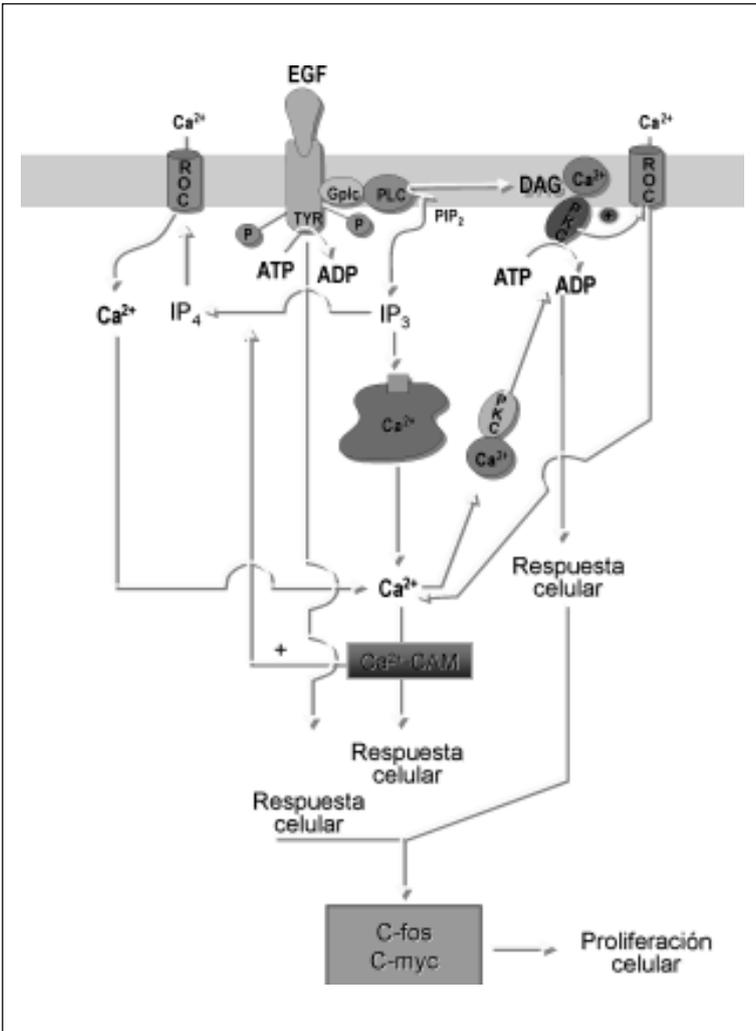
## Proteincinasa A (PKA)

Como se señaló anteriormente, la PKA es el sustrato principal del AMPc. Es una proteína compleja formada por dos sub-unidades reguladoras (R) y dos sub-unidades catalíticas (C).

Un estudio postmortem encontró que el ligando [3H]AMPc vinculado a la sub-unidad (R) de la PKA, estaba disminuido en la corteza cerebral de pacientes con TB (RAHMAN *et al.*, 1997) lo cual puede deberse a una alteración en la síntesis o degradación de la proteína, que ocurre en presencia de un aumento de la señalización del AMPc (ZANARDI *et al.*, 1997). Más recientemente, en un estudio de tejido cerebral *postmortem* se encontró que la actividad de esta enzima se hallaba aumentada en la corteza temporal de pacientes con TB (SPAULDING, 1993). Análisis subsecuentes de las unidades específicas de la PKA, sugieren que la hiperactividad de PKA en el TB es el resultado de un desequilibrio de las sub-unidades específicas (FIELDS *et al.*, 1999). En estudios con un mayor número de pacientes en diferentes estados del humor pre y post tratamiento, también se ha encontrado evidencia de niveles y actividad aumentados de la PKA con niveles aumentados de varios marcadores de su cascada en células periféricas (PEREZ *et al.*, 1999). Estos hallazgos son interesantes y sugieren que numerosos componentes de las proteínas acopladas a la PG, en relación con la vía de señalización del AMPc, están activados en pacientes con TB (PEREZ *et al.*, 1995; PEREZ *et al.*, 1999; SIEVER *et al.*, 1984).

## Sistema del fosfatidil inositol

Varios receptores de neurotransmisores y otras sustancias neuroactivas están relacionados con otra vía de señalización, la del fosfatidil inositol (PI). Posterior a la captación del neurotransmisor por el receptor se estimula a la PGq y PG<sub>11</sub>, las cuales estimulan, a su vez, a la enzima fosfolipasa específica del fosfatidil inositol, conocida como fosfolipasa C -PLC- (PÉREZ *et al.*, 2000). (Figura 4).



**FIGURA 4.** Sistema del AMPc, segundo mensajero producto del adenosin trifosfato (ATP). La producción de AMPc por la fosodiesterasa (PDE). El AMPc regula el metabolismo y la transcripción genética a través de la proteínaquinasa dependiente del AMPc (PKA). Esta enzima, tiene la capacidad de trastocarse dentro del núcleo celular y estimular la producción de factores de transcripción.

La PLC, induce la hidrólisis del inositol que contiene un fosfolípido el fosfatidil inositol 4,5-difosfato ( $PIP_2$ ) y produce dos segundos mensajeros: el 1, 2-diacil glicerol (DAG) y el inositol 1,4,5-trifosfato  $-IP_3$  (SMRCKA *et al.*, 1991). El  $IP_3$  se une a un receptor específico en la superficie del retículo endoplasmático (RE), estimulando la liberación del calcio almacenado al citosol (BERRIDGE, 1982).

El DAG, por otro lado, activa la proteincinasa C (PKC), que compromete a otra familia de cinasas (BERRIDGE 1982). Dado que, el inositol cruza pobremente la barrera hemato-encefálica, las células deben mantener una reserva suficiente de mio-inositol para la resintetizar el  $PIP_2$  y para el mantenimiento y eficiencia de la transducción de señales mediadas por el PI. Esta reserva de mio-inositol depende de la desfosforilación de los fosfatos de inositol. La enzima que cataliza esta reacción es la inositol-monofosfatasa (IMPasa), que juega un rol crucial en la ruta de señalización de PI (SNYDER y SUPATTAPONE, 1989).

Existe evidencia de que las anomalías de señalización de PI en células periféricas y en tejido cerebral *post mortem* obtenidos de pacientes con TB. Estudios recientes de cerebros *post mortem* encontraron una disminución en los niveles libres de inositol en la corteza frontal de pacientes con TB, pero ningún cambio en la actividad Impala (MORI *et al.*, 1991).

La actividad de la enzima IMPasa, también ha sido estudiada en pacientes con TB. Los investigadores no han encontrado diferencias en la actividad de esta enzima en eritrocitos de pacientes no medicados, comparados con el grupo control, aun cuando el litio posee un efecto inhibitor de esta enzima (SHIMON *et al.*, 1997). El efecto inhibitor del litio sobre la IMPasa coincide con observaciones pre clínicas de la acción de esta droga en modelos animales. Recientes hallazgos con resonancia magnética funcional (RMf) también apoyan la habilidad del litio para regular la IMPasa, pero se observó un desfase temporal entre el agotamiento del mio-inositol inducido por litio y la mejora clínica

del paciente (MOSCOVICH *et al.*, 1990)<sup>69</sup>. Es posible que el agotamiento de los niveles de inositol sea un evento inicial del mecanismo de acción del litio y no un factor prolongado en sus efectos clínicos.

Algunos investigadores han examinado el contenido relativo de fosfoinosítoles en la membrana celular, particularmente el  $PIP_2$ , sustrato principal de la PLC, en diferentes estados de ánimo y tratamientos. BROWN *et al.* (1993) fueron los primeros en mostrar los niveles aumentados de  $PIP_2$  en la fase maniaca de TB, descubrimiento recientemente observado también en plaquetas de pacientes en fase depresiva (MOORE *et al.*, 1999; BROWN *et al.*, 1993). Dado que  $PIP_2$  es el precursor de  $IP_3$  y DAG, los autores sugirieron un aumento de la actividad de la vía del PI como interpretación de estos hallazgos (MOORE *et al.*, 1999; BROWN *et al.*, 1993). Existe un reporte de caso reciente de un paciente en quien los niveles de membrana de  $PIP_2$  aumentaron en el curso de una entrada a la fase de manía y se normalizaron con el regreso a la eutimia, posterior al tratamiento con litio. Varios estudios subsecuentes reportaron una reducción significativa de  $PIP_2$  en plaquetas en pacientes con TB eutímicos tratados con litio, en comparación con sujetos del grupo control (SOARES *et al.*, 1997). Estos estudios permiten sostener con solidez que el litio tendría como mecanismo de acción de largo plazo, la desensibilización de la vía del PI (SOARES *et al.*, 1997).

Con respecto a las  $PG_q$  y  $PG_{11}$  que median la señal de transducción del PI, un estudio *post mortem* en cerebros de pacientes con TB reportó elevados niveles de estas isoformas de PG y de PLC en la corteza occipital (TAYLOR y EXTON, 1991). Un segundo estudio mostró disminución del acoplamiento del PI a su PG en la misma región (MATHEWS *et al.*, 1997). Estos resultados sugieren que las isoformas de PG estarían incrementadas por un proceso adaptativo que respondería a una alteración en el proceso de acoplamiento PG-PI en el TB. También es posible que el tratamiento con litio a largo plazo pueda confundir los resultados (MATHEWS *et al.* 1997). En las células sanguíneas periféricas, no se

encontraron diferencias significativas en los niveles de PGq/11, en sujetos con TB no medicados, pero si se encontraron niveles bajos en sujetos en tratamiento con litio con respecto al grupo control (MANJI *et al.*, 1995). Sumando estos hallazgos, la evidencia sugiere que habría una disminución del acoplamiento PG-PI en el proceso de señalización intracelular a través de esta vía en pacientes con TB (JOPE *et al.*, 1996; TURECKI *et al.*, 1998). Estos datos contrastan con los hallados en la vía del AC, donde existe aparentemente un aumento del acoplamiento PG-AC. Por consiguiente, podría haber un desequilibrio funcional entre estas dos vías de señalización, lo cual podría ser importante para entender la neurobiología del TB.

## Proteincinasa C

La proteincinasa C (PKC), una importante enzima intracelular en la vía de señalización del PI, se ha convertido en un foco de interés en los últimos años. FRIEDMAN *et al.* (1993) demostraron que la actividad de la PKC en plaquetas está incrementada en pacientes con TB en fase maníaca.

Este hallazgo confirmaría la hipótesis de que en el TB existiría una alteración de los procesos de señalización intracelular a cargo del PI, porque los niveles intracelulares DAG, segundo mensajero de la vía de señalización del PI, están en relación con la activación de la PKC. Adicionalmente, un grupo de investigadores encontraron un aumento de la activación de la PKC por la serotonina en plaquetas de pacientes con TB en fase maníaca, a diferencia de los pacientes del grupo control que siguieron tratamiento con litio y mostraron niveles bajos de PKC (LOVLIE *et al.*, 2001). Por otro lado, los niveles de PKC en plaquetas de pacientes eutímicos tratados con litio no fueron diferentes a los del grupo control (SOARES *et al.*, 1997; SOARES *et al.*, 1999).

Recientemente, estudios post mortem de sujetos con TB, mostraron un aumento de los niveles de PKC en tejido de corteza

frontal comparado con el grupo control (SOARES *et al.*, 1999). Estos hallazgos podrían ser muy específicos en el diagnóstico de TB y no encontrarse en otros desórdenes psiquiátricos (SOARES *et al.*, 1999; FRIEDMAN *et al.*, 1993; WANG y FRIEDMAN, 1990; PANDEY *et al.*, 1998). Una elevada PKC en TB podría ser bloqueada por el tratamiento con litio y podría ser un descubrimiento clínico relevante.

## El sistema del calcio Intracelular

Aun cuando la importancia de los iones de calcio en la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores está bien establecida, se reconoce, también, que el calcio tiene un rol crítico en la mediación de diversos eventos intracelulares, como la plasticidad sináptica, los procesos de apoptosis, la supervivencia celular, y la muerte de células por excitotoxicidad (BEBCHUCK *et al.*, 2000; RASMUSSEN, 1986). Por lo tanto, la alteración de los mecanismos por los cuáles se generan cambios intracelulares de los niveles de calcio puede llegar a ser crítica y producir alteraciones moleculares de largo plazo.

Las células tienen dos fuentes principales de calcio: la mielina extracelular, y el retículo endoplasmático -RE- (ALKON *et al.*, 1986). Cuando estas fuentes son estimuladas, la concentración de calcio puede aumentar rápidamente en el citosol hasta 100nM. Las concentraciones elevadas de  $Ca^{++}$  intracelular, inhiben, las vías de señalización del PI, disminuyendo la sensibilidad de los receptores para el IP3 (CLAPHAM, 1995) y estimulando la hidrólisis de este segundo mensajero (LOVLIE *et al.*, 2001). Posteriormente la gradiente de  $Ca^{++}$  es restablecida a valores basales gracias a la bomba  $Ca^{++}$ -ATPasa asociada a la membrana, que lleva al  $Ca^{++}$  contra un gradiente de concentración considerable. Este mecanismo se presenta tanto fuera de la célula como en almacenamientos intracelulares (TSIEN *et al.*, 1988). Otro mecanismo de restablecimiento de concentraciones basales de

Ca<sup>++</sup> se efectúa a través del intercambio Na<sup>+</sup> /Ca<sup>++</sup> dependiente de energía, que bombea Ca<sup>++</sup> hacia fuera y Na<sup>+</sup> hacia dentro del citosol de la célula (EBERHARD y ERNE, 1995; CARAFOLI, 1987).

Dentro del citosol, el Ca<sup>++</sup> interactúa con varios reguladores de proteínas. Uno de ellas es la calmodulina, una pequeña proteína vinculada al Ca<sup>++</sup> que actúa como un censor intracelular de este ion y es fundamental en la regulación de diversos eventos celulares (BLAUSTEIN, 1988). Después de ligar el Ca<sup>++</sup> se forma el complejo Ca<sup>++</sup>/calmodulina (CaM) que se encarga de regular otras enzimas incluyendo a la CaM dependiente de proteincinasas -Camas- (BLAUSTEIN, 1988).

Las formas Isoformas CaMK I, IV, y algunos CaMK II podrían estar comprometidos específicamente en mediar la activación transcripcional de la expresión del gen en respuesta a los cambios en las fluctuaciones Ca<sup>++</sup> en el citosol (SCHULMAN, 1993; GHOSH Y GREENBERG, 1995).

La vía de señalización de calcio ha ido incrementado el foco de interés en las investigaciones sobre la neurobiología del TB. Estudios recientes en la vía de señalización de calcio, hechos por CARMAN *et al.* (1979) muestran una correlación significativa entre el incremento transitorio de los niveles Ca<sup>++</sup> y el viraje a manía, fenómeno que también ha sido observado por MATTHEWS *et al.*, (1994). DUBOVSKY *et al.* (1994) realizaron medidas directas del Ca<sup>++</sup> intracelular libre, notando un aumento de las concentraciones basales de Ca<sup>++</sup> en plaquetas y leucocitos de pacientes no medicados, tanto en estados de manía como de depresión.

Debemos tomar en cuenta que el Ca<sup>++</sup> se comunica directamente con las moléculas primarias efectoras de la señalización del PI, y el incremento de la señalización de esta vía debe acompañarse de niveles altos de calcio intracelular. Dado que el Ca<sup>++</sup> es necesario para la activación de la PKC, varios de los hallazgos descritos previamente con respecto al incremento de la actividad PKC en pacientes con TB, podrían, en parte, ser una consecuencia del

incremento de la afinidad algunas isoenzimas de la PKC por el  $\text{Ca}^{++}$  (FRIEDMAN *et al.*, 1993). Existe evidencia que sugiere que los canales de  $\text{Ca}^{++}$  pueden estar ligados a un  $\text{PG}_5\alpha$  en algunos tejidos (KUSUMI *et al.*, 1991; YATANI *et al.*, 1988)<sup>96,97</sup>, lo cual supone que los hallazgos del incremento de los niveles de  $\text{PG}_5\alpha$  asociado con TB, podrían ser el resultado de un incremento en las concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  citosólico (YATANI *et al.*, 1987). Este es un ejemplo claro de cómo dos vías de señalización pueden imbricarse e interrumpir sus caminos.

Bajo la perspectiva descrita, podemos entender que no basta con conocer el comportamiento de los neurotransmisores en el TB, sino que es necesario conocer también las características del comportamiento de las señales intracelulares generadas por la estimulación de sus diferentes receptores. Un estudio con pacientes con TB en fase maníaca o eutímicos no medicados, mostró el incremento de  $\text{Ca}^{++}$  estimulado por la serotonina en un paciente con manía (KUSUMI *et al.* 1994). Por lo expuesto, se ha sugerido que un incremento en la respuesta  $\text{Ca}^{++}$  podría ser un marcador de estado del TB que cuando se normaliza remite la alteración del humor (CARMAN *et al.*, 1979). Algunos hallazgos, sin embargo, sugieren que, dado que estas anomalías pueden persistir aún en el período de eutimia, la alteración en las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{++}$  puede ser considerada como un marcador de rasgo del TB (BOTHWELL *et al.*, 1994; KUSUMI *et al.*, 2000; ECKERT *et al.*, 1994; OKAMOTO *et al.*, 1995; TAN *et al.*, 1990).

## Regulación de la expresión del gen

Una consecuencia importante de la activación de estas vías es la producción o activación de una familia de proteínas llamadas factores de transcripción (FT). Estas moléculas se unen al ADN y regulan la expresión de una amplia variedad de genes. Los numerosos elementos involucrados y la complejidad de este proceso se han puesto en evidencia con los avances del proyecto del genoma humano.

Un FT empleado y estudiado en el TB es la *proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc -CREB-* (CHERRY y SWANN, 1994; SHENG y GREENBERG, 1990). La *CREB* se encuentra en el núcleo y permanece inactiva, la mayor parte del tiempo. Su activación se realiza por fosforilación de un aminoácido (el Ser-133), por la acción de un grupo de proteincinasas, que incluye aquellas que son parte de las vías de señalización descritas anteriormente en este capítulo (PKA y CAMK) y otras como la proteincinasa activada por mitógeno -*MAPK-* (MEYER y HABENER 1993). Una vez fosforilada la *CREB*, ahora llamada *pCREB*, se une a una zona específica en la región promotora de los genes sobre los que va a actuar, conocida como el Elemento de Respuesta del AMPc (*CRE*). Este hecho estimula la producción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que se constituye en la “impresión” (heliotipo) para la síntesis de nuevas proteínas. Este es el punto crítico final, en el cual se acopla las modificaciones de los potenciales eléctricos de membrana que se expresan funcionalmente a través de las fluctuaciones rápidas de los niveles de neurotransmisores y la unión a sus respectivos receptores con la producción de nuevas proteínas que pueden alterar permanentemente, tanto la función como la estructura de regiones específicas del cerebro. Es decir, la posibilidad de unir el propio mensaje genético con los cambios ambientales a través de una “bisagra”, ya comentada, de los procesos neuroplásticos. Tenemos claro entonces que, la alteración de estos procesos como han sido descritos jugarían un papel primordial en la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas y en especial del TB.

Varios estudios han examinado los efectos de la farmacoterapia en la actividad de la proteína *CREB* en líneas celulares y modelos de animales. NIBUYA *et al.* (1996) demostraron que el tratamiento antidepresivo crónico incrementa los niveles de la *CREB*, la unión de la *CREB* al *CRE* y la expresión del ARNm que lo codifica en el tejido hipocámpal de ratas, un hallazgo que se ha repetido en estudios *post mortem* de tejido cerebral en pacientes con antecedentes de Trastorno Depresivo Mayor -TDM- (MONTMINY *et al.*, 1986), En otro estudio DOWLATSHAHI *et al.* (1999) midieron los niveles de *CREB* en cortezas occipitales y temporales de enfermos

con TB, TDM, esquizofrenia, y sujetos de control<sup>110</sup>. A pesar de que no hallaron ninguna asociación significativa en los niveles de *CREB* con TB, observaron niveles disminuidos en los pacientes suicidas y en los tratados con anticonvulsivantes. Estos hallazgos son consistentes con los efectos del tratamiento y recuerdan a los efectos clínicos de los antidepresivos *versus* los anticonvulsivantes en depresión y manía respectivamente.

Recientemente, otro modulador de la *CREB*, el 3 $\beta$ -glucógeno sintetasa-cinasa- (3 $\beta$ -GSK), ha sido identificado. La 3 $\beta$ -GSK es una proteincinasa serina-treonina altamente conservada, regulada por diversas cascadas de transducción de señales (WANG *et al.*, 1999; SHAW *et al.*, 1998; PAPIKOFF y AIKAWA, 1998).

Esta proteína juega un rol fundamental en la regulación de procesos intranucleares de largo plazo. Puede también fosforilar la *CREB* y regularla posteriormente (MEYER y HABENER, 1993). En suma la 3 $\beta$ -GSK regula los microtúbulos (PELECH y CHAREST, 1995), neurofilamentos (SINGH *et al.*, 1996), proteínas de base de la mielina (GUAN *et al.*, 1991), factor de crecimiento del nervio - *BNGF*- (YANG, 1986) y la proteína tau (TANIUCHI *et al.*, 1986) en tejidos cerebrales. Es por lo tanto, función de la 3 $\beta$ -GSK, pulir los patrones complejos de expresión del gen en el SNC.

Existe considerable interés en esta cinasa, porque se ha demostrado que el litio reduce los procesos de apoptosis (muerte celular programada) en modelos celulares, y uno de los mayores factores involucrados parece ser la 3 $\beta$ -GSK (GRIMES y JOPE, 2001; KLEIN y MELTON, 1996; KING *et al.*, 2001; BHAT *et al.*, 2000). Algunos estudios han medido los niveles de 3 $\beta$ -GSK en muestras cerebrales *post mortem* de pacientes con TB y no encontraron diferencias con los sujetos del grupo control (BIJUR *et al.*, 2000; LESORT *et al.*, 1999). Se han observado diferencias en el nivel de fosforilación de la proteína tau que es sustrato de esta proteincinasa en pacientes con TB. Esto sugiere que las diferencias funcionales en esta vía de señalización, pueden estar asociadas a cambios en la expresión del gen.

## DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL TRASTORNO BIPOLAR

La función mitocondrial juega un rol fundamental en la regulación de los sistemas de señalización mediados por  $\text{Ca}^{++}$ . Por esta razón, se ha estudiado el metabolismo energético cerebral utilizando resonancia magnética espectroscópica  $^{31}\text{P}$  ( $^{31}\text{P}$ MRS), y se ha encontrado que este metabolismo está alterado en el TB. En base a estos hallazgos, se ha postula que existiría un déficit en la función mitocondrial en el TB (KATO *et al.*, 1995).

Variaciones del ácido desoxiribonucleico mitocondrial (ADNmt) asociadas con el TB causarían una alteración de la habilidad del manejo de  $\text{Ca}^{++}$  de la mitocondria, generando un disminución de la recaptación o en un eflujo incrementado (KATO *et al.*, 1995).

Un aumento del tenor de  $\text{Ca}^{++}$  intracitoplasmático, estimulado por un agonista, provocaría una hipersensibilidad de los sistemas monoaminérgicos, que ocasionarían los síntomas propios de la enfermedad. Este fenómeno a su vez estimularía los procesos de neuroplasticidad sináptica los cuales estimularían el fenómeno de sensibilización que caracteriza al TB, condicionando una mayor posibilidad de ciclado y un acortamiento de los periodos interciclado (POST y WEISS, 1998).

### Conclusiones

El SNC basa su funcionamiento óptimo en la posibilidad de mantener una homeostasis en sus procesos de excitación - inhibición, expresados a través de sus fenómenos bioeléctricos. La evidencia de esta condición, es el mantenimiento de la dinámica neuroplástica que asegura una adecuada interrelación entre el mensaje genético y el epigenético. Por lo tanto, es necesario que los factores que son fundamentales para mantener esta dinámica, es decir, las vías de señalización intracelular, se encuentren en óptimas condiciones.

Hay evidencia suficiente para plantear que en el TB existirían alteraciones en las señales de transducción, que se expresarían en una alteración de la cascada de vías de señalización tan importantes como la del AC, el PI y el  $Ca^{++}$ . Si a este fenómeno se agrega la alteración del manejo del  $Ca^{++}$  por la mitocondria, estaremos frente a un proceso de desestabilización homeostática celular, que podría explicar los procesos de sensibilización característicos del TB. Por lo tanto, los efectos sobre los procesos neuroplásticos, alterarían progresivamente la dinámica neuronal, provocando los síntomas afectivos y cognoscitivos propios de este trastorno.

## REFERENCIAS

- Alda M, Keller D, Grof E, *et al.* Is lithium response related to G(s)alpha levels in transformed lymphoblasts from subjects with bipolar disorder? *J Affect Disord* 65:117-22, 2001.
- Alkon DL, Kubota M, Neary JT, Naito S, *et al.* C-kinase activation prolongs  $Ca^{2+}$ -dependent inactivation of  $K^{+}$  currents. *Biochem Biophys Res Commun* 134:1245-53, 1986.
- Avissar S, Barki-Harrington L, Nechamkin Y, *et al.* Reduced beta-adrenergic receptor-coupled Gs protein function and Gs alpha immunoreactivity in mononuclear leukocytes of patients with depression. *Biol Psychiatry* 39:755-60, 1996.
- Avissar S, Nechamkin Y, Barki-Harrington L, *et al.* Differential G protein measures in mononuclear leukocytes of patients with bipolar mood disorder are state dependent. *J Affect Disord* 43:85-93, 1997.
- Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol*; 4: 389-99, 1994.
- Beavo JA, Bechtel PJ, Krebs EG. Activation of protein kinase by physiological concentrations of cyclic AMP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 71:3580-3, 1974.
- Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 75:725-48, 1995.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, *et al.* A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 57:95-7, 2000.

- Bendotti C, Pende M, Samanin R. Expression of GAP-43 in the granule cells of rat hippocampus after seizure-induced sprouting of mossy fibres: in situ hybridization and immunocytochemical studies. *Eur J Neurosci* 6: 509-15, 1994.
- Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 20: 84-91, 1997.
- Bernard CL, Hirsch JC, Khazipov R, *et al.* Redox modulation of synaptic responses and plasticity in rat CA1 hippocampal neurons. *Exp Brain Res* 113: 343-52, 1997.
- Berridge MJ. 5-Hydroxytryptamine stimulation of phosphatidylinositol hydrolysis and calcium signalling in the blowfly salivary gland. *Cell Calcium* 3:385-97, 1982.
- Bhat RV, Shanley J, Correll MP, *et al.* Regulation and localization of tyrosine216 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta in cellular and animal models of neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11074-9, 2000.
- Bijur GN, De Sarno P, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurospo. *J Biol Chem* 275:7583-90, 2000.
- Birnbaumer L. Receptor-to-effector signaling through G proteins: roles for beta gamma dimers as well as alpha subunits. *Cell* 71:1069-72, 1992.
- Blaustein MP. Sodium/calcium exchange and the control of contractility in cardiac muscle and vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (Suppl 5):S56-S68, 1988.
- Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 357-74, 1973.
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331-56, 1973.
- Bothwell RA, Eccleston D, Marshall E. Platelet intracellular calcium in patients with recurrent affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 114:375-81, 1994.
- Brown AS, Mallinger AG, Renbaum LC. Elevated platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate in bipolar mania. *Am J Psychiatry* 150:1252-4, 1993.
- Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Annu Rev Biochem* 56:395-433, 1987.

- Carman JS, Post RM, Runkle DC, *et al.* Increased serum calcium and phosphorus with the 'switch' into manic or excited psychotic state. *Br J Psychiatry* 135:55-61, 1979.
- Cherry L, Swann AC. Cation transport mediated by Na<sup>+</sup>,K(+)-adenosine triphosphatase in lymphoblastoma cells from patients with bipolar I disorder, their relatives, and unrelated control subjects. *Psychiatry Res* 53:111-8, 1994.
- Clapham DE. Intracellular calcium. Replenishing the stores. *Nature* 375: 634-5, 1995.
- Coltman BW, Earley EM, Shahar A, *et al.* Factors influencing mossy fiber collateral sprouting in organotypic slice cultures of neonatal mouse hippocampus. *J Comp Neurol*. 1
- Coussens CM, Teyler TJ. Protein kinase and phosphatase activity regulate the form of synaptic plasticity expressed. *Synapse* 24: 97-103, 1996.
- Debanne D, Gähwiler BH, Thompson SM. Bidirectional associative plasticity of unitary CA3-CA1 EPSPs in the rat hippocampus in vitro. *J Neurophysiol* 77: 2851-5, 1997.
- Deller T, Frotscher M. Lesion-induced plasticity of central neurons: sprouting of single fibers in the rat hippocampus after unilateral entorhinal cortex lesion. *Prog Neurobiol* 53: 687-727, 1997.
- Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, *et al.* G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem* 73:1121-6, 1999.
- Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, *et al.* G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *J Neurochem* 73:1121-6, 1999.
- Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A, *et al.* Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:229-34, 1994.
- Eberhard M, Erne P. Regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced calcium release by inositol 1,4,5-trisphosphate and calcium in human platelets. *J Recept Signal Transduct Res* 15:297-309, 1995.
- Ebstein RP, Moscovich D, Zeevi S, *et al.* Effect of lithium in vitro and after chronic treatment on human platelet adenylate cyclase activity: postreceptor modification of second messenger signal amplification. *Psychiatry Res* 21:221-8, 1987.

- Ebstein RP, Lerer B, Bennett ER, *et al.* Lithium modulation of second messenger signal amplification in man: inhibition of phosphatidylinositol-specific phospholipase C and adenylate cyclase activity. *Psychiatry Res* 24:45-52, 1988.
- Eckenhoff MF, Rakic P. Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J Neurosci* 8:2729-47, 1998.
- Eckert A, Gann H, Riemann D, *et al.* Platelet and lymphocyte free intracellular calcium in affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:235-9, 1994.
- Extein I, Tallman J, Smith CC, *et al.* Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Res* 1:191-7, 1979.
- Fagan AM, Gage FH. Mechanisms of sprouting in the adult central nervous system: cellular responses in areas of terminal degeneration and reinnervation in the rat hippocampus. *Neuroscience* 58: 705-25, 1994.
- Fields A, Li PP, Kish SJ, *et al.* Increased cyclic AMP-dependent protein kinase activity in post mortem brain from patients with bipolar affective disorder. *J Neurochem* 73:1704-10, 1999.
- Friedman E, Hoau YW, Levinson D, *et al.* Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Psychiatry* 33:520-5, 1993.
- Frotscher M, Heimrich B, Deller T, *et al.* Understanding the cortex through the hippocampus: lamina-specific connections of the rat hippocampal neurons. *J Anat* 187: 539-45, 1995.
- Frotscher M, Heimrich B, Deller T. Sprouting in the hippocampus is layer-specific. *Trends Neurosci* 20: 218-23, 1997.
- Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 268:239-47, 1995.
- Grimes CA, Jope RS. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase-3 beta and facilitated by lithium. *J Neurochem* 78:1219-32, 2001.
- Guan RJ, Khatra BS, Cohlberg JA. Phosphorylation of bovine neurofilament proteins by protein kinase FA (glycogen synthase kinase 3). *J Biol Chem* 266:8262-7, 1991.
- Hebb DO. The organization of behaviour. Nueva York: Wiley & Sons; 1949.
- Hudson CJ, Young LT, Li PP, *et al.* CNS signal transduction in the pathophysiology and pharmacotherapy of affective disorders and schizophrenia. *Synapse* 13:278-93, 1993.

- Jope RS, Song L, Li PP, *et al.* The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem* 66:2402-9, 1996.
- Kamiya H, Zucker RS. Residual Ca<sup>2+</sup> and short-term memory synaptic plasticity. *Nature* 371: 603-6, 1994.
- Kapfhammer JP, Schwab ME. Increased expression of the growth-associated protein GAP-43 in the myelin-free rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 6: 403-11, 1994.
- Kapfhammer JP, Schwab ME. Inverse patterns of myelination and GAP-43 in the adult CNS: neurite growth inhibitors as regulators of neuronal plasticity. *J Comp Neurol* 340: 194-206, 1994.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 31: 125-33, 1994.
- King TD, Bijur GN, Jope RS. Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3beta and attenuated by lithium. *Brain Res* 919:106-14, 2001.
- Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:8455-9, 1996.
- Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca<sup>2+</sup> response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 30:310-2, 1991.
- Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 113:322-7, 1994.
- Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, *et al.* Treatment response in depressed patients with enhanced Ca mobilization stimulated by serotonin. *Neuropsychopharmacology* 23:690-6, 2000.
- Lesort M, Greendorfer A, Stockmeier C, *et al.* Glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and tau in post mortem bipolar brain. *J Neural Transm* 106:1217-22, 1999.
- López Planes J, Almaguer Melian W, Jas García J, *et al.* Influencia de la frecuencia de estimulación sobre procesos de plasticidad sináptica en el giro dentado de la rata. *Arch Neurocién (Mex)* 4: 9-20, 1999.
- Lovlie R, Berle JO, Stordal E, *et al.* The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet* 11:41-3, 2001.

- Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci* 16: 521-7, 1993.
- Manji HK, Chen G, Shimon H, *et al.* Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 52:135-44. 1995.
- Matthews RP, Guthrie CR, Wailes LM, *et al.* Calcium/calmodulin-dependent protein kinase types II and IV differentially regulate CREB-dependent gene expression. *Mol Cell Biol* 14:6107-16, 1994.
- Mathews R, Li PP, Young LT, *et al.* Increased G alpha q/11 immunoreactivity in post mortem occipital cortex from patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 41:649-56, 1997.
- Matthies H. Neurobiological principles of higher nervous activity. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 67: 316-9, 1973.
- Matthies H. The biochemical basis of learning and memory. *Life Sci* 15: 2017-31, 1974.
- Matthies H. Cellular mechanisms of learning processes and the shaping of memory. *Z Psychol* 184: 308-28, 1976.
- Matthies H. Principles of neuronal information storage. Theories, methodology, experiments. *Z Psychol* 194: 285-92, 1986.
- Matthies H. From molecular mechanisms to behaviour. *Activ Nerv Suppl* 30: 2-17. 1988.
- Matthies H. In search of cellular mechanisms of memory. *Prog. Neurobiol* 32: 277-349, 1989.
- Melloni RH Jr, De Gennaro LJ. Temporal onset of synapsin I gene expression coincides with neuronal differentiation during the development of the nervous system. *J Comp Neurol* 342: 449-62, 1994.
- Meyer TE, Habener JF. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element binding protein (CREB) and related transcription-activating deoxyribonucleic acid-binding proteins. *Endocr Rev* 14:269-90, 1993.
- Miller PD, Styren SD, Lagenaur CF, *et al.* Embryonic neural cell adhesion molecule (N-CAM) is elevated in the denervated rat dentate gyrus. *J Neurosci* 14: 4217-25, 1994.
- Mitchell PB, Manji HK, Chen G, *et al.* High levels of Gs alpha in platelets of euthymic patients with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 154:218-23, 1997.
- Montminy MR, Sevarino KA, Wagner JA, *et al.* Identification of a cyclic AMP-responsive element within the rat somatostatin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:6682-6, 1986.

- Moore GJ, Bechuk JM, Parrish JK, *et al.* Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive i
- Mori H, Koyama T, Yamashita I. Platelet alpha-2 adrenergic receptor-mediated phosphoinositide responses in endogenous depression. *Life Sci* 48:741-8, 1991.
- Moscovich DG, Belmaker RH, Agam G, *et al.* Inositol-1-phosphatase in red blood cells of manic-depressive patients before and during treatment with lithium. *Biol Psychiatry* 27:552-5, 1990.
- Mulkey RM, Herron CE, Malenka RC. An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* 261: 1051-5, 1993.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2365-72, 1996.
- Nitta A, Hayashi K, Hasegawa T, *et al.* Development of plasticity of brain function with repeated trainings and passage of time after basal forebrain lesion in rats. *J Neural Transm Gen Sect* 93: 46. 1993.
- Okamoto Y, Kagaya A, Shinno H, *et al.* Serotonin-induced platelet calcium mobilization is enhanced in mania. *Life Sci* 56:327-32, 1995.
- Olson L. Regeneration in the adult central nervous system: experimental repair strategies. *Nat Med* 3: 1329-35, 1997.
- Pandey GN, Dysken MW, Garver DL, *et al.* Beta-adrenergic receptor function in affective illness. *Am J Psychiatry* 136:675-8, 1979.
- Pandey GN, Dwivedi Y, Kumari R, *et al.* Protein kinase C in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry* 44:909-11, 1998.
- Papkoff J, Aikawa M. WNT-1 and HGF regulate GSK3 beta activity and beta-catenin signaling in mammary epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 247:851-8. 1998.
- Pelech SL, Charest DL. MAP kinase-dependent pathways in cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1:33-52, 1995.
- Pérez J, Zanardi R, Mori S, *et al.* Abnormalities of cAMP-dependent endogenous phosphorylation in platelets from patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152:1204-6, 1995.
- Pérez J, Tardito D, Mori S, *et al.* Abnormalities of cyclic adenosine monophosphate signaling in platelets from untreated patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:248-53, 1999.

- Pérez J, Tardito D, Mori S, *et al.* Altered Rap1 endogenous phosphorylation and levels in platelets from patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 34:99-104, 2000.
- Post RM, Weiss SR. Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression. *Biol Psychiatry* 44: 193-206, 1998.
- Rahman S, Li PP, Young LT, *et al.* Reduced [3H]cyclic AMP binding in postmortem
- Rasmussen H. The calcium messenger system (1). *N Engl J Med* 314:1094-101, 1986.
- Rosahl TW, Geppert M, Spillane D, *et al.* Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin. *Cell* 75: 661-70, 1993.
- Ross EM. Signal sorting and amplification through G protein-coupled receptors. *Neuron* 3:141-52, 1989.
- Schreiber G, Avissar S, Danon A, *et al.* Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes of patients with mania. *Biol Psychiatry* 29:273-80, 1991.
- Schulman H. The multifunctional Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases. *Curr Opin Cell Biol* 5:247-53, 1993.
- Scott JD. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Pharmacol Ther* 50:123-45, 1991.
- Shaw CA, Lanius RA, Van den Doel K. The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade. *Brain Res Rev* 19: 241-63, 1994.
- Shaw M, Cohen P, Alessi DR. The activation of protein kinase B by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or heat shock is mediated by phosphoinositide 3-kinase and not by mitogen-activated protein kinase-
- Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 4:477-85, 1990.
- Shimon H, Agam G, Belmaker RH, *et al.* Reduced frontal cortex inositol levels in post mortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154:1148-50, 1997.
- Siever LJ, Kafka MS, Targum S, *et al.* Platelet alpha-adrenergic binding and biochemical responsiveness in depressed patients and controls. *Psychiatry Res* 11:287-302, 1984.
- Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Differential phosphorylation of human tau isoforms containing three repeats by several protein kinases. *Arch Biochem Biophys* 328:43-50, 1996.

- Smrcka AV, Hepler JR, Brown KO, *et al.* Regulation of polyphosphoinositide-specific phospholipase C activity by purified Gq. *Science* 251:804-7, 1991.
- Snyder SH, Supattapone S. Isolation and functional characterization of an inositol trisphosphate receptor from brain. *Cell Calcium* 10:337-42, 1989.
- Soares JC, Dippold CS, Mallinger AG. Platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate alterations in bipolar disorder--evidence from a single case study. *Psychiatry Res* 69:197-202, 1997.
- Soares JC, Mallinger AG, Dippold CS, *et al.* Platelet membrane phospholipids in euthymic bipolar disorder patients: are they affected by lithium treatment? *Biol Psychiatry* 45:453-7, 1999.
- Soares JC, Chen G, Dippold CS, *et al.* Concurrent measures of protein kinase C and phosphoinositides in lithium-treated bipolar patients and healthy individuals: a preliminary study. *Psychiatry Res* 95:109-18, 2000.
- Spatz HC. Hebb's concept of synaptic plasticity and neuronal cell assemblies. *Behav Brain Res* 78: 3-7, 1996.
- Spaulding SW. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev* 14:632-50, 1993.
- Spleiss O, van Calker D, Scharer L, *et al.* Abnormal G protein alpha(s) - and alpha(i2)-subunit mRNA expression in bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 3:512-20, 1998.
- Tan CH, Javors MA, Seleshi E, *et al.* Effects of lithium on platelet ionic intracellular calcium concentration in patients with bipolar (manic-depressive) disorder and healthy controls. *Life Sci* 46:1175-80, 1990.
- Taniuchi M, Johnson EM, Jr., Roach PJ, *et al.* Phosphorylation of nerve growth factor receptor proteins in sympathetic neurons and PC12 cells. In vitro phosphorylation by the cAMP-independent protein kinase FA/GSK-3. *J Biol Chem* 261:13342-9, 1986.
- Taylor SJ, Exton JH. Two alpha subunits of the Gq class of G proteins stimulate phosphoinositide phospholipase C-beta 1 activity. *FEBS Lett* 286:214-6, 1991.
- Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, *et al.* Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 11:431-8, 1988

- Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, *et al.* Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 3:534-8, 1998.
- Wang HY, Friedman E. Protein kinase C translocation in human blood platelets. *Life Sci* 47:1419-25, 1990.
- Wang JF, Asghari V, Rockel C, *et al.* Cyclic AMP responsive element binding protein phosphorylation and DNA binding is decreased by chronic lithium but not valproate treatment of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neuroscience* 91:771-6, 1999.
- Yang SD. Identification of the ATP. Mg-dependent protein phosphatase activator (FA) as a myelin basic protein kinase in the brain. *J Biol Chem* 261:11786-91, 1986.
- Yatani A, Codina J, Imoto Y, *et al.* A G protein directly regulates mammalian cardiac calcium channels. *Science* 238:1288-92, 1987.
- Yatani A, Imoto Y, Codina J, *et al.* The stimulatory G protein of adenylyl cyclase, Gs, also stimulates dihydropyridine-sensitive Ca<sup>2+</sup> channels. Evidence for direct regulation independent of phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase or stimulation by a dihydropyridine agonist. *J Biol Chem* 263:9887-95, 1988.
- Young LT, Li PP, Kamble A, *et al.* Mononuclear leukocyte levels of G proteins in depressed patients with bipolar disorder or major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 151:594-6, 1994.
- Young LT, Li PP, Kish SJ, *et al.* Post mortem cerebral cortex Gs alpha-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder. *Brain Res* 553:323-6, 1991.
- Young LT, Li PP, Kish SJ, *et al.* Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *J Neurochem* 61:890-8, 1993.
- Zanardi R, Racagni G, Smeraldi E, *et al.* Differential effects of lithium on platelet protein phosphorylation in bipolar patients and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 129:44-7, 1997.

# Glutamato, bipolaridad y neurogénesis

*Jorge Téllez-Vargas, MD*

El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por alteraciones del humor y episodios recurrentes de depresión, hipomanía, manía o estados mixtos. Desde el punto de vista neurobiológico, Li (2002) lo considera como un trastorno producido por varios factores como desequilibrio en los neurotransmisores, alteración en la transducción de las señales, expresión anormal de genes y daño neuronal en el largo plazo.

Durante las últimas décadas, los investigadores han tratado de identificar los marcadores biológicos del TB sin obtener resultados concluyentes, que permitan considerarlos como marcadores de estado. Se ha observado en los enfermos bipolares alteraciones en varios neurotransmisores, disfunción en los sistemas de señales intracelulares, alteraciones en el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal, disminución del volumen de la sustancia blanca, o aumento en el tamaño de la amígdala y de los ganglios basales. Algunos autores consideran que el aumento de los ventrículos laterales es más frecuente en el TB-I que en el TB-II (SAVITZ *et al.*, 2005).

Estudios recientes han encontrado que el glutamato y el GABA juegan un papel predominante en la neurobiología del TB, como

sustrato de las manifestaciones clínicas y de la acción de los estabilizadores del estado del ánimo, como el litio, el valproato y la lamotrigina. Además, los pacientes bipolares presentan alteraciones cognoscitivas que persisten aún en los períodos de eutimia que pueden estar relacionados con los efectos deletéreos de las altas concentraciones de glutamato sobre el metabolismo de la neurona y los procesos de neurogénesis y sobrevida.

En el presente capítulo se revisan las acciones del glutamato y el GABA en la génesis del TB y en los procesos de neurogénesis, las relaciones de los neurotransmisores y el glutamato y las acciones neuroprotectoras de los estabilizadores del estado de ánimo.

## EL SISTEMA MODULADOR TRIMONOAMINÉRGICO

Los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, dopamina y noradrenalina) comparten vías comunes en su producción y degradación y en sus acciones a nivel celular. Por ejemplo, los receptores noradrenérgicos  $\alpha$ , los serotoninérgicos 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5</sub>, 5HT<sub>6</sub> y 5HT<sub>7</sub> y los dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub> incrementan las concentraciones de adenilciclase, en tanto que los receptores  $\alpha$ <sub>2</sub>, 5HT<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> la inhiben.

Las estructuras del sistema límbico y de la corteza prefrontal reciben proyecciones de los tres neurotransmisores monoaminérgicos a través de fibras nerviosas originadas en el tallo cerebral, fibras que ejercen acciones excitadoras o inhibitoras y, con frecuencia, actúan como agonistas y antagonistas sobre un mismo receptor.

Las investigaciones clínicas han tratado de dilucidar el papel de cada neurotransmisor pero con frecuencia se observa solapamiento de las acciones, como sucede en el sueño y el apetito. Al parecer la acción de la noradrenalina y la serotonina es modulada por el glutamato. Es bien conocido que la administración crónica de casi todos los antidepresivos disminuye los ligandos a los

receptores NMDA en la corteza frontal. Se ha observado reducción de las células gliales en la corteza frontal de los pacientes deprimidos, lo cual supone un transporte inadecuado del glutamato, con el consiguiente incremento de los niveles extracelulares de este neurotransmisor (CHANA *et al.*, 2003). Los hallazgos hacen suponer que los antidepresivos al bloquear la captación de noradrenalina o serotonina recuperan la modulación de los receptores NMDA que han sido activados por los niveles elevados de glutamato en la corteza frontal.

El estrés crónico activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal dando lugar a altas concentraciones de glucocorticoides y cortisol que son responsables de la atrofia neuronal y de la disminución de la neurogénesis en el hipocampo observada en los pacientes con depresión, alteraciones que revierten con la administración de antidepresivos que regulan las señales del AMP cíclico y de las proteínas de transcripción CREB (GASS y RIVA, 2007).

Teniendo en cuenta estas observaciones PRALOG *et al.* (2002) postulan la existencia de un sistema modulador trimonoaminérgico modulado por el glutamato. (Figura 1)

La existencia de este sistema podría explicar el solapamiento de síntomas en pacientes con episodio depresivo mayor, esquizofrenia y TB, en quienes se observan alteraciones en el sueño, el apetito, la actividad sexual, disfunción cognoscitiva y alteraciones en la memoria de trabajo. De otro lado, investigaciones recientes indican que algunos genes relacionados con la esquizofrenia están involucrados en la etiología del TB y en menor grado en los cuadros depresivos.

Los estudios de KNABLE *et al.* (2001) parecen corroborar esta hipótesis al identificar a la enzima glutámico ácido decarboxilasa (GAD) como un marcador biológico que resulta útil para discriminar los tres cuadros clínicos.

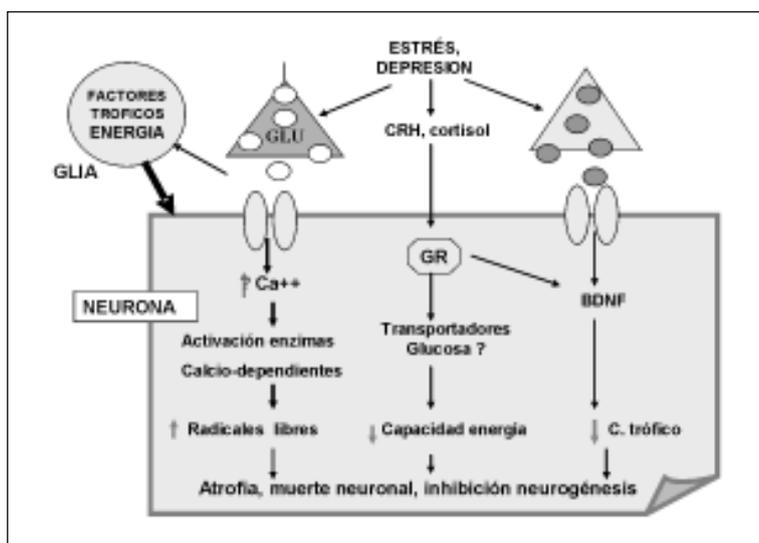


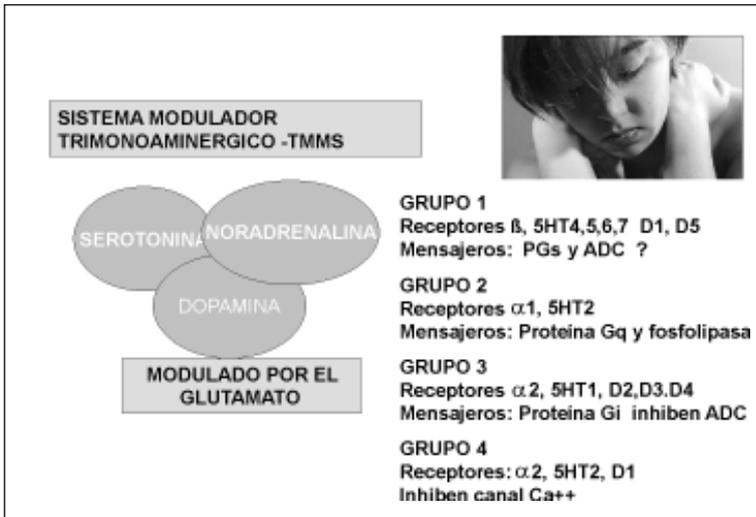
FIGURA 1

Esquema que muestra las interacciones entre los receptores y los segundos mensajeros de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, agrupados en el Sistema Modulador Trimonoaminérgico, propuesto por Pralong (2002).

## SÍNTESIS Y ACTIVIDAD DEL GLUTAMATO

El glutamato es el neurotransmisor con mayor capacidad excitadora en el sistema nervioso central (SNC) que le permite modular diferentes funciones y formas de plasticidad en el cerebro de los mamíferos. Cerca del 80% de la energía consumida por el cerebro es producida por el sistema de señales de neurotransmisión glutamato/glutamina.

Es sintetizado a partir de la glutamina por acción de la glutaminasa y reconvertido en glutamina, después de ser recapturado dentro de las células gliales, por acción de la glutamina sintetasa. La enzima glutamato decarboxilasa (GAD) convierte el glutamato en GABA (ácido gamma amino butírico), el neurotransmisor cerebral con mayor capacidad inhibitoria (KALKMAN y LOETSCHER, 2003). (Figura 2).



**FIGURA 2.** Esquema que muestra las síntesis y las acciones intraneuronales del glutamato

En el SNC se expresan tres clases de receptores de tipo ionotrópico para el glutamato: los receptores AMPA, kainato y NMDA. El receptor AMPA está conformado por la combinación de cuatro subunidades del receptor de glutamato (GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4). Actúa como mediador de la mayor parte de las transmisiones sinápticas de tipo excitatorio y de la regulación de las respuestas de las neuronas post-sinápticas. El tráfico de la subunidad GluR1 es regulado por la proteinkinasa A (PKA), la proteinkinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII) y la proteinkinasa C (PKC).

Los resultados de investigaciones recientes sugieren que las drogas de abuso elevan las concentraciones de los receptores AMPA GluR1 en el área tegmental y producen cambios en la plasticidad de las sinapsis excitatorias de las neuronas dopaminérgicas, cambios que se relacionan con alteraciones neurales y los fenómenos de sensibilización comportamental observados en las adicciones (NUDMAMUD-THANOI y REYNOLDS, 2004).

Otros estudios, como los realizados por Du *et al.* (2004) sugieren que el receptor AMPA GluR1 desempeña un papel importante en la producción de los cuadros de manía que se presentan con los psicoestimulantes, como las anfetaminas, o al prescribir antidepresivos, como la imipramina, que con frecuencia ocasionan viraje a la manía.

## EL PAPEL DE LA ENZIMA GAD

La enzima GAD es responsable de la conversión de glutamato en GABA y sus niveles de concentración limitan la rata de producción del GABA. Se han identificado dos isoformas: la GAD65, responsable de la mayor parte de la síntesis de GABA en roedores, regulada por un gen localizado en el cromosoma 2 y la GAD67, que es la forma predominante en el cerebro humano y está regulada por un gen del cromosoma 10 (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

La acción de la GAD65 se realiza en los axones terminales en donde se produce la síntesis, regulada en forma fásica, de las vesículas de GABA que es utilizado en la transmisión sináptica. La acción de la GAD67 es llevada a cabo en neuronas e interneuronas, para la síntesis en forma tónica del GABA empleado en la actividad metabólica general (FATEMI *et al.*, 2005).

Las interneuronas gabaérgicas producen GAD65 y reelina, una proteína de la matriz extracelular, pero otras como las células granulosas del cerebelo sintetizan solamente reelina, en tanto que las células de Purkinje producen, exclusivamente, GAD65 y GAD 67.

Como se ha mencionado, la producción de las isoenzimas y de la reelina está alterada en los pacientes con trastornos del humor y esquizofrenia (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; FATEMI *et al.*, 2005).

La disminución de las concentraciones de la GAD está relacionada con la psicosis. Se ha observado disminución de las

concentraciones de la enzima y del RNA mensajero en los cerebros de pacientes con esquizofrenia y TB (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; FATEMI *et al.*, 2005), otros autores, como HECKERS (2005) han observado disminución del RNA mensajero de ambas isoenzimas en el hipocampo de los enfermos con TB pero no en los pacientes esquizofrénicos.

FATEMI *et al.* (2005) encontraron disminución de los niveles de las enzimas GAD65 y GAD67 en el cerebelo de pacientes con esquizofrenia, TB y depresión mayor, lo cual sugiere una menor biodisponibilidad del GABA en esas áreas. La baja disponibilidad de GABA en el SNC altera funciones como la actividad motora, el aprendizaje, la reproducción y los ritmos circadianos.

Los niveles de expresión de la enzima GAD pueden ser modificados por transcripción por el mismo GABA. El glutamato puede estimular la liberación de GABA mediante el incremento de los niveles de GAD67. Del mismo modo, los agonistas y antagonistas del glutamato pueden modificar la liberación del GABA al alterar la expresión de los niveles de la GAD67 (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

La anfetamina desde el punto de vista clínico, incrementa los síntomas de manía y produce *down regulation* de GAD 67 y del GABA extracelular; pero no el *firing* de dopamina. Este hecho hace suponer que los episodios de manía pueden ser producidos por el *down regulation* de la GAD (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; FATEMI *et al.*, 2005).

La expresión de la GAD es modulada por vía glutamato NMDA. Los antipsicóticos que actúan sobre el receptor D2 incrementan los niveles de la isoenzima, situación que no se observa con la fenelzina y la imipramina, antidepresivos que con frecuencia producen virajes de la depresión a la manía (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

Si se tiene en cuenta que la inervación dopaminérgica de las áreas corticales termina en la pubertad, es dado pensar que el déficit en las concentraciones de la GAD 67 observado en pacientes bipolares o en esquizofrénicos puede estar presente aún antes de la pubertad (FATEMI *et al.*, 2005).

## EL PAPEL DE LOS OLIGODENDROCITOS

En los pacientes con esquizofrenia o trastornos del humor se ha observado cambios en la corteza prefrontal como disminución del volumen de la sustancia gris, disminución del tamaño de las neuronas piramidales y de la densidad de la glia, que se acompañan de modificaciones en el metabolismo de la glucosa o del flujo sanguíneo cerebral (URANOVA *et al.*, 2004).

Los estudios con microscopía electrónica realizados por estos autores (2004) mostraron cambios distróficos severos con signos de apoptosis y de necrosis en los oligodendrocitos y alteración de las fibras de mielina en la capa VI de la corteza prefrontal en pacientes con TB (29%), esquizofrenia (25%) y episodio depresivo mayor (19%), alteración que no mostró relación con la edad, el género o el tipo de medicación.

Los oligodendrocitos proveen los factores tróficos y participan en el metabolismo energético de la neurona, razón por la cual, su disminución ocasiona reducción de la actividad metabólica y del ingreso de glucosa en la neurona, como se observa en los estudios con neuroimágenes funcionales. Los oligodendrocitos capturan el glutamato y lo convierten en glutamina y utilizan el lactato como fuente de energía y precursor en la síntesis de lípidos y fosfolípidos.

La maduración de los oligodendrocitos y la mielinización continúan durante la adolescencia y aún en la adultez, pero noxas como la hipoxia, la isquemia, las infecciones y el estrés alteran estos procesos. Los factores genéticos y ambientales pueden

producir apoptosis y necrosis de las células gliales, con la consiguiente reducción de su densidad en las capas VI y III de la corteza prefrontal (URANOVA *et al.*, 2004). TKACHEV *et al.* (2003) encontraron alteraciones en las concentraciones de la proteína MOG (myelin oligodendrocyte maturation) en los pacientes con TB y con esquizofrenia, que supone la existencia de una alteración en la maduración de las células gliales.

Los cambios en los oligodendrocitos se han observado en la sustancia gris exclusivamente, lo que hace suponer la existencia de dos tipos de oligodendrocitos: los situados en la sustancia gris que sirven como “neuronas satélites” a las neuronas piramidales y los localizados en la sustancia blanca que son los formadores de las capas de mielina (URANOVA *et al.*, 2004; TKACHEV *et al.*, 2003).

La disminución del número de oligodendrocitos en la sustancia gris supone cambios en la relación glia/neuronas, que sería responsable de la atrofia de las neuronas piramidales observada en los cerebros de los enfermos bipolares o con esquizofrenia. Sin embargo, se ignora por qué razón estos cambios se circunscriben exclusivamente a la capa VI de la corteza prefrontal en los pacientes con TB o esquizofrenia y a la capa III en los esquizofrénicos (TKACHEV *et al.* 2003).

## GLUTAMATO Y ESTRÉS OXIDATIVO

Durante la fase de disparos rápidos (*firing*) de las neuronas, ocasionado por el incremento del glutamato extracelular, aproximadamente una tercera parte de la energía gastada se obtiene por glicólisis que produce aumento de los niveles de lactato. Es válido pensar que los disparos rápidos neuronales reflejan la neurotoxicidad ocasionada por el glutamato, el aumento de las concentraciones de lactato en la sustancia blanca y la presencia de áreas de hipoperfusión observadas en los enfermos bipolares (RENSHAW *et al.*, 2003).

Es posible que las alteraciones en los fosfolípidos de la membrana celular observada en algunos pacientes bipolares altere el metabolismo de las mitocondrias, que a su vez compromete el metabolismo de los fosfolípidos.

DAGER *et al.* (2004) estudiaron una muestra 32 pacientes con TB-I y TB-II sin medicación y 26 controles con la técnica PEPSI (proton echo planar spectroscopic imaging) para analizar las concentraciones de creatinina, fosfocreatina, N-acetil-aspartato (NAA), mioinositol, glutamato y lactato. Los resultados mostraron que el incremento en las concentraciones del glutamato y lactato son predictores de alteraciones en la sustancia gris, en tanto que las concentraciones de creatinina en la sustancia blanca mostraron una asociación negativa con las puntuaciones en la escala HAM-D. Los altos niveles de lactato fueron interpretados como el resultado del metabolismo anaeróbico, originado por posibles alteraciones en el mecanismo de estrés oxidativo de las neuronas y la utilización de mecanismos de glicogénesis, para mantener la homeostasis.

YILDIZ *et al.* (2001) observaron en pacientes deprimidos alteración de los fosfolípidos de las membranas, aumento de los fosfomonoésteres, disminución de la fosfocreatina y del beta-nucleótido trifosfato, una de las fuentes del ATP.

RENSHAW *et al.* (2003) observaron que los niveles de lactato, que son un marcador de la alteración de la función de las mitocondrias, se encuentran elevados en el primer episodio psicótico y disminuyen con la administración de olanzapina.

El espectro de las manifestaciones clínicas y de la disfunción del metabolismo mitocondrial parece reflejar una carga genética de expresión variable en los pacientes bipolares que muestran diferentes rangos de respuesta al estrés oxidativo (YILDIZ *et al.*, 2001).

Algunos antirrecurrenciales como el litio, el valproato y posiblemente la lamotrigina, incrementan las concentraciones de

la proteína bcl-2 (neuroprotective B cell lymphoma protein-2), proteína que además de tener acciones neuroprotectoras estabiliza la membrana de la mitocondria (O'DONNELL *et al.*, 2003).

MACHADO-VIEIRA *et al.* (2007) observaron en pacientes en primer episodio de manía, no medicados, un aumento de las TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), un marcador del estrés oxidativo, y de las enzimas antioxidantes, la superóxido dismutasa (SOB) y la catalasa (CAT) y disminución de la enolasa neuroespecífica (NSE), comparados con los sujetos control. Este hecho sugiere que durante los episodios de manía se incrementa el estrés oxidativo y se estimula la actividad de las defensas antioxidantes. Además, los autores observaron que el tratamiento agudo con litio disminuyó las concentraciones de TBARS y de las enzimas antioxidantes, lo que refleja una actividad neuroprotectora, que merece ser evaluada en estudios posteriores. Estos resultados coinciden con los obtenidos por SABAS *et al.* (2006) quienes encontraron incremento de los niveles de óxido nítrico y de la superóxido dismutasa (SOD) en pacientes con TB-I en fase de eutimia, comparados con un grupo de voluntarios sanos y observaron que el número de episodios maníacos previos se asocia con mayores niveles de NO pero no con la actividad de la SOD.

CUI *et al.* (2007) observaron, en sus estudios de ciencia básica, que la administración crónica de litio y el valproato incrementan los niveles de glutatión, el mayor antioxidante cerebral e inhiben el peróxido de hidrógeno -H (2) o (2)- un metabolito del oxígeno reactivo, que induce la muerte celular.

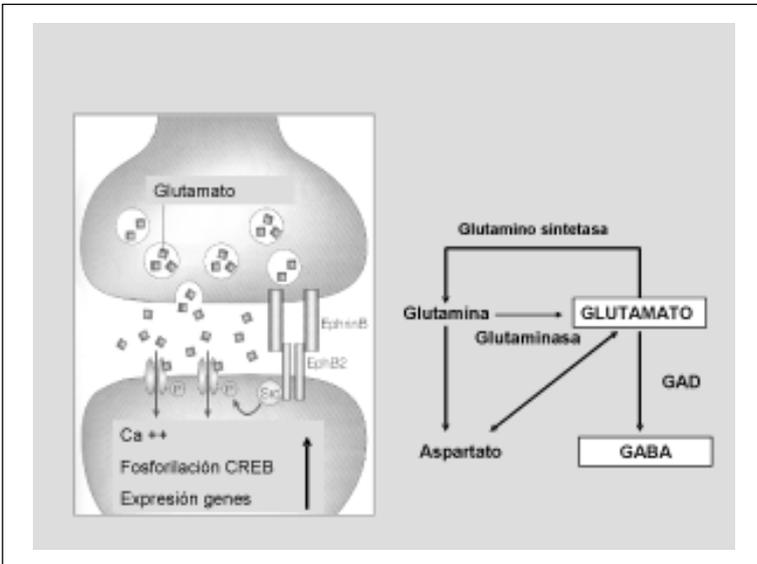
## GLUTAMATO Y PLASTICIDAD CEREBRAL

Los glucocorticoides afectan la maduración y el metabolismo de las neuronas y la glia y disminuyen la proliferación de los precursores de los oligodendrocitos.

Los oligodendrocitos expresan los receptores AMPA y kainato del glutamato y son muy sensibles al daño excitotóxico producido

por el exceso de glutamato. Son sensibles también al estrés oxidativo, razón por la cual se observa degeneración de estas células gliales en el accidente cerebro vascular isquémico (ACV) y en las enfermedades desmielinizantes (SLEMMER *et al.*, 2008).

La sensibilidad de los oligodendrocitos es regulada por factores tróficos, que desafortunadamente se alteran cuando las concentraciones de glutamato están aumentadas. (Figura 3).



**FIGURA 3**  
 Diagrama que muestra el papel del glutamato en el estrés, en los trastornos afectivos y en la neuroplasticidad

RANJEKAR *et al.* (2003) encontraron menores concentraciones de enzimas antioxidantes de defensa (SOD, catalasas y glutatión peroxidasa) en pacientes bipolares y esquizofrénicos comparados con individuos sanos, hallazgo que significa un aumento del estrés oxidativo. Pero al comparar los pacientes con esquizofrenia y los bipolares observaron que en éstos últimos las concentraciones de ácido eicosapentanoico (EPA) y decahexaenoico (DHA) son

menores, en tanto que los niveles de TBARS fueron mayores, resultados que indican alteración de los lípidos de la membrana neuronal.

Los cambios en el metabolismo neuronal producidos por el incremento en las concentraciones del glutamato extracelular originan atrofia y necrosis en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal y el hipocampo, alteraciones en la síntesis de proteínas de la matriz celular y aumento del estrés oxidativo.

## Atrofia neuronal

BENES *et al.* (2001) encontraron un menor número y densidad de las neuronas no piramidales de la capa CA2 del hipocampo en pacientes bipolares y en esquizofrenia, cambios que se acompañaban de un aumento en la densidad (*Up regulation*) de los receptores GABA-A (que correlacionó en forma positiva con la exposición a los neurolépticos y la inmunoreactividad de la enzima GAD65), reducción en la inmunoreactividad de la tirosina hidroxilasa (que correlacionó negativamente con la exposición a los antipsicóticos) y de reducción en la densidad de las subunidades 5,6 y 7 de los receptores de glutamato y de los receptores de kainato en las dendritas apicales de las neuronas piramidales.

Estos cambios sugieren un déficit celular en las inter-neuronas inhibitorias que se observa, con frecuencia, en las enfermedades mentales graves, y que es compensado por la terapia con antipsicóticos.

## Alteración de las proteínas cerebrales

KNABLE *et al.* (2004) observaron disminución de la densidad de la parvalbúmina, una proteína de unión al calcio, en la capa CA2 del hipocampo en los cerebros de pacientes con TB y esquizofrenia y de las concentraciones de reelina en la capa molecular del giro dentado y en la capa CA4 en los pacientes bipolares y en los

esquizofrénicos. Otros autores consideran que la disminución de la densidad de la parvalbúmina en la capa CA1 se observa exclusivamente en pacientes con TB.

La reelina es una proteína de la matriz extracelular, responsable de la localización y migración de las células durante el desarrollo cerebral y de la laminación correcta del SNC durante el período embriogénico. En ratones se ha observado que la proteína alcanza niveles máximos en el período postnatal pero su producción persiste en menores niveles en la adolescencia y la adultez. Su gen se ha localizado en el cromosoma 7q22, gen que en los análisis de ligaje ha mostrado asociación con la esquizofrenia y el TB (KNABLE *et al.*, 2004).

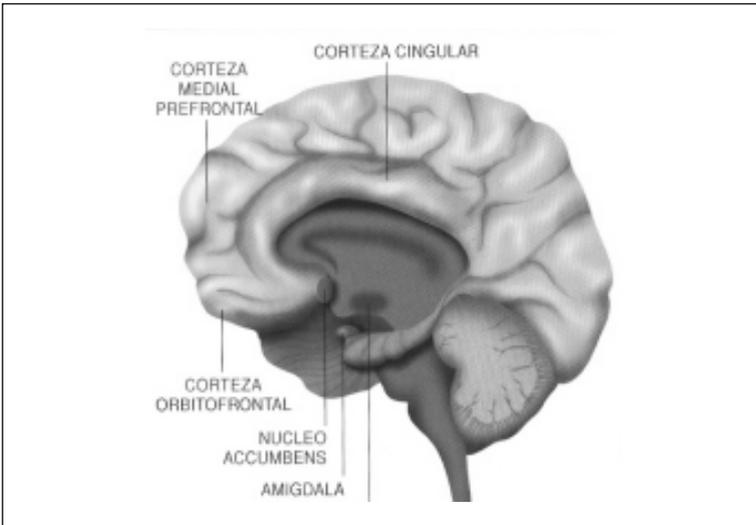
El déficit de reelina afecta la organización sináptica y los procesos cognoscitivos como la memoria y el aprendizaje.

En el cerebro de los enfermos con esquizofrenia o TB hay disminución del receptor de la tirosinkinasa A (trkA) en las capas CA2 y CA4 del hipocampo y de su ligando el factor de crecimiento neural (NGF) y disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro -BDNF- (KNABLE *et al.*, 2004).

La similitud de los fenotipos en los individuos con TB y esquizofrenia puede explicar el solapamiento de la neuropatología a nivel molecular que se observa en los dos trastornos (KNABLE *et al.*, 2004).

## Glutamato y funciones cognoscitivas

La corteza del cíngulo anterior (CCA), área 24 de Brodmann, posee conexiones con el sistema límbico, la corteza dorsolateral prefrontal (CDLP) y las cortezas motora y premotora. Participa en la regulación del afecto, la motivación, la atención selectiva, el control ejecutivo y la planeación motora, mediante su capacidad de detectar el error y monitorear el conflicto (SOARES y MANN, 1997). (Figura 4).



**FIGURA 4**  
Diagrama que muestra la localización de la corteza del cíngulo anterior.

Las interneuronas gabaérgicas juegan un papel primordial en el procesamiento de la información en la corteza cerebral. Su actividad es modulada por vía de retroalimentación y *feedforward* por los impulsos glutamatérgicos de las neuronas piramidales situadas en las áreas corticales y subcorticales. Este mecanismo permite regular el flujo de la información en la corteza cerebral mediante el ajuste temporo-espacial de la arquitectura de la transmisión gabaérgica (MESULAN, 1983).

Los estudios con neuroimágenes y *post mortem* reportan alteraciones en la CCA en los pacientes con esquizofrenia y TB. Investigaciones recientes sugieren que la función gabaérgica está alterada en los pacientes con TB, alteración que es mayor en estos pacientes que en quienes presentan esquizofrenia (CHANA *et al.*, 2003). Este grupo de investigadores ha observado que la densidad de las células no piramidales de la CAA, que son gabaérgicas, y sus terminaciones sinápticas están disminuidas en los pacientes con TB y esquizofrenia, alteración que es más extensa en los

enfermos bipolares y se acompaña de disminución de las concentraciones de GAD65 en la CCA de los bipolares pero no en los esquizofrénicos.

Wood *et al.* (2004) encontraron menor concentración de GAD67 en la capa 2 que en las otras capas de la CCA en pacientes con TB o esquizofrenia, reducción que es mayor en los esquizofrénicos. Las neuronas de la capa 2 de la CCA reciben proyecciones cortico-corticales provenientes de la corteza prefrontal, las áreas subcorticales y el sistema límbico, incluyendo la amígdala, conexiones que son indispensables para el procesamiento de la información que proviene de los dominios cognoscitivo y emocional.

La reducción de las concentraciones de GAD67 sugiere la pérdida de neuronas, que al parecer es mayor en pacientes bipolares que en esquizofrénicos. La pérdida de neuronas y las alteraciones en estos circuitos neurales contribuye a la presentación de los síntomas cognoscitivos y afectivos en los pacientes con TB y esquizofrenia, síntomas que se observan aún en los períodos intercríticos de la enfermedad (FATEMI *et al.*, 2005).

## GLUTAMATO Y PSICOSIS

Durante décadas la teoría dopaminérgica ha tratado de explicar la patofisiología de los trastornos psicóticos pero recientemente ha retomado importancia la llamada teoría glutamatérgica.

Es bien conocido que el bloqueo de los receptores NMDA por sustancias como la fenciclidina o la ketamina produce síntomas psicóticos. Estudios posteriores han demostrado que el déficit en la actividad del GABA ocasiona hiperactividad de los circuitos dopaminérgicos, especialmente en los receptores D2, que es responsable de la aparición de los llamados síntomas positivos del trastorno esquizofrénico (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

El disparo de la dopamina (firing) en las neuronas dopaminérgicas es regulado por el GABA. La activación de los receptores GABA-B reduce la liberación de dopamina, en tanto que la disminución de la enzima GAD67 estimula su liberación (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

Como se comentó anteriormente se ha encontrado disminución de la expresión de la GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo de pacientes con esquizofrenia y en la corteza prefrontal en bipolares pero no en el cerebro de depresivos unipolares sin psicosis (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; FATEMI *et al.*, 2005).

Las concentraciones de la GAD67 pueden ser modificadas por diferentes fármacos. La anfetamina, que estimula la liberación de dopamina, disminuye los niveles de GAD67 y las concentraciones de GABA dentro de la neurona. Iguales resultados se han observado con la administración crónica de quinpirole, un agonista del receptor D2. Por el contrario, los antagonistas de este receptor incrementan los niveles de GAD67 después de la depleción de las concentraciones de dopamina (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

La administración crónica de haloperidol, sertindol u olanzapina a ratas, incrementa los niveles del RNA mensajero de la GAD67 en los núcleos estriados, en el tálamo y en la corteza entorrinal.

Estos resultados indican que el glutamato y la dopamina actúan sobre los niveles de la GAD67, de forma distinta: la estimulación de los receptores D2 y el bloqueo de los receptores NMDA disminuyen la expresión de la GAD67, mientras que si se bloquea el receptor D2 se estimula la expresión de la enzima (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

Los cuadros psicóticos se producen con una sola dosis del agente que bloquea los receptores NMDA (fenciclidina, por ejemplo) en tanto que los síntomas psicóticos observados al bloquear los receptores D2, son debidos a la administración crónica de sustancias como la anfetamina.

Si se tienen en cuenta estos hechos, que no implican causalidad, se puede correlacionar la disminución de la GAD67 con la aparición de las psicosis, que puede ser explicada de la siguiente manera: el *firing* de la dopamina en el cerebro medio es regulado por la neuronas gabaérgicas del núcleo estriado y la activación de los receptores GABAA y GABAB reduce el disparo y, por ende, la liberación de dopamina. Si existe reducción de la GAD67 disminuye la concentración extracelular de GABA y por consiguiente, se inhiben los disparos de dopamina, lo cual produce hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio y la aparición del cuadro psicótico (KALKMAN y LOETSCHER 2003; FATEMI *et al.* 2005).

El GABA influye también sobre las neuronas no dopaminérgicas. Cuando los receptores NMDA son bloqueados se elevan los niveles extracelulares de glutamato produciendo neurotoxicidad, hiperactividad motora y activación de los receptores glutamatérgicos no NMDA, como el receptor AMPA. La estimulación del receptor AMPA por agonistas del receptor 5HT2A (como la psilocibina o el LSD) produce alucinaciones (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; FATEMI *et al.*, 2005).

En circunstancias normales la actividad del GABA y del glutamato está equilibrada por el control mutuo que ejercen entre sí los dos neurotransmisores, pero si disminuye la expresión de la GAD67 el control inhibitorio sobre las células piramidales se torna insuficiente, a tal punto que la hiperactividad de las neuronas piramidales produce exceso de glutamato en la áreas corticales, activación de los receptores AMPA y aparición de síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios. (Figura 5).

Es sorprendente que poseamos tan escasos conocimientos sobre la patofisiología de las crisis maníacas, comparados con el acervo de información que se tiene sobre el trastorno depresivo. Las investigaciones clínicas relacionan a la CDLP izquierda y a la hiperestimulación glutamatérgica con las crisis de manía. En

estudios funcionales de neuroimágenes se ha observado zonas de hiperactividad metabólica y en investigaciones *post-mortem* se ha observado disminución del número de neuronas y células gliales en la CDLP izquierda y normalidades en los marcadores de la neurotransmisión glutamatérgica, hallazgos que sugieren un aumento del flujo del glutamato (DREVETS *et al.* 1997).

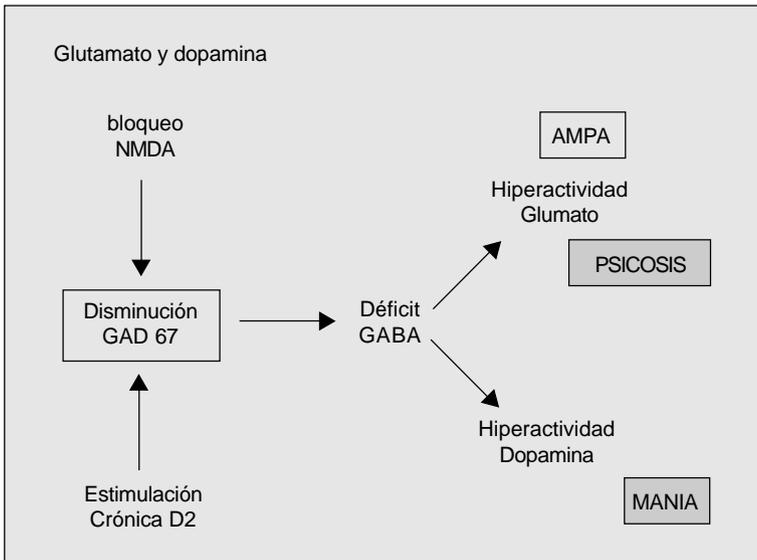


FIGURA 5

Esquema que muestra la interacción entre el glutamato y la dopamina en la producción de los cuadros clínicos de manía y psicosis, de acuerdo con las observaciones de Kalkman & Loetscher (2003)

MICHAEL *et al.* (2003) analizaron los niveles de la relación glutamato/glutamina, creatina/fosfocreatina y NAA en la CDLP izquierda de ocho pacientes con manía comparados con un grupo control de individuos sanos sin antecedentes de enfermedad mental. Los investigadores encontraron incremento de la relación glutamato/glutamina que fue estadísticamente significativa, resultado que refleja hiperactividad del sistema glutamatérgico.

## ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO, NEUROGÉNESIS Y NEUROPROTECCIÓN

Las altas concentraciones de glutamato producen atrofia neuronal e inhiben los procesos de neurogénesis. Los estudios con neuroimágenes funcionales y *post mortem* han puesto en evidencia cambios en los cerebros de los pacientes con TB como disminución del volumen de la sustancia gris y dilatación de los ventrículos laterales, cambios que se asocian con el número de episodios maníacos y la severidad de la enfermedad (KNABLE *et al.*, 2004).

En la corteza cerebral prefrontal se ha observado disminución del número de neuronas piramidales, especialmente de las gabaérgicas. En el hipocampo las neuronas de la capa CA2 contienen menor cantidad del RNA mensajero relacionado con la transcripción de las enzimas GAD65 y GAD67, y como se expuso anteriormente, hay disminución de la reelina, proteína que se expresa específicamente en las interneuronas gabaérgicas. Estos cambios sugieren que hay atrofia y pérdida neuronal como consecuencia del TB (KALKMAN y LOETSCHER, 2003; KNABLE *et al.*, 2004).

En la clínica diaria, las dosis de los estabilizadores del ánimo, tipo litio y valproato, deben ser suministradas durante varios días para lograr cambios adaptativos en los sistemas de señales intracelulares y en la fisiología de la neurona, que son indispensables para ejercer su efecto terapéutico.

Estos fármacos atenúan la distribución de la subunidad GluR1 de los receptores AMPA en la sinapsis, especialmente en el hipocampo, acción que es contraria a la ejercida por los antidepresivos, que como la imipramina, pueden originar cuadros de manía (viraje o *switching*) y los psicoestimulantes, como las anfetaminas (LI *et al.* 2002).

Du *et al.* (2004) afirman que estos cambios se producen únicamente con la administración crónica de los antirrecurrentes

y son producto de la fosforilación de los sitios de la protein-quinasa A (PKA) y la protein-quinasa II calmodulina dependiente (CaMKII), sitios que son claves para la distribución de la subunidad GluR1 en las sinapsis.

## Carbonato de litio

El litio actúa sobre la transducción de señales, regula la expresión genética y modula la función de los neurotransmisores excitadores. En forma aguda aumenta las concentraciones de glutamato y en forma crónica produce *up-regulation* de la actividad del transportador del glutamato. Utiliza la vía del fosfoinositol y en forma crónica ocasiona supresión de la producción del inositol fosfato y del calcio e inhibe el receptor acoplado a la proteína G y la proteinkinasa C (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

El litio disminuye la atrofia celular y posee un efecto neurotrófico. Regula factores de transcripción como el AMP cíclico y los factores CREB y estimula la actividad de la proteína activadora -1 (PA-1) al inhibir la enzima GSK-3 $\beta$  (Glycogen sintetasa kinasa), factores que son responsables de la expresión genética de proteínas neuronales como la bcl-2 y el NLRG (novel lithium regulated gene) (O'DONNELL *et al.*, 2003; SASSI *et al.*, 2002; SCHATZBERG 2004).

El litio protege a la neurona de la neurotoxicidad excitatoria y de la muerte celular al inhibir al receptor NMDA y evitar el ingreso de calcio al espacio intracelular.

Estudios recientes, como los llevados a cabo por SASSI *et al.* (2002) han reportado que en los pacientes tratados con litio no se observa atrofia celular y es posible apreciar zonas con aumento de la densidad celular. Aunque no se conoce el mecanismo de estos cambios, se supone que son debidos a un incremento en la neurogénesis. El litio incrementa la proliferación de células madre en el hipocampo de ratas y estimula la proliferación de células *nestin-positivas* en cultivos de neuronas.

Como lo comentamos anteriormente, el litio y el valproato incrementan los niveles de glutatión, el mayor antioxidante cerebral e inhiben el peróxido de hidrógeno, un metabolito del oxígeno reactivo, que induce la muerte celular (Cui *et al.*, 2007).

## Ácido valpróico

En un principio se consideró al ácido valpróico como un potenciador de la respuesta gabaérgica de las neuronas pero hoy se sabe que incrementa las concentraciones del GABA en plasma, LCR y cerebro al inducir la GAD e inhibir la GABA aminotransferasa (FATEMI *et al.*, 2005).

El valproato de sodio incrementa las concentraciones de glutamato en cultivos de neuronas mediante la regulación de la glutaminasa y la glutamina sintetasa (COLLINS *et al.*, 1998) y estimula la liberación de glutamato en la corteza cerebral de ratones. Al incrementar las concentraciones de glutamato induce, en forma crónica, mecanismos que permiten mantener el balance glutamato/Gaba en la sinapsis y modular la respuesta de los receptores glutamatérgicos.

LAENG *et al.* (2004) estudiaron la acción neurogénica del valproato de sodio en cultivos de neuronas del neocórtex de ratas y observaron que el fármaco aumenta la proliferación y diferenciación de las neuronas a expensas de los astrocitos al estimular *el up-regulation* del mRNA y la ciclina D2, proteína que estimula la producción de neuroblastos.

Además, estimula la expresión de la prostaglandina E, producida por acción de la prostaglandina E-sintetasa durante el sueño, como respuesta inflamatoria o en el proceso de plasticidad sináptica en el hipocampo e incrementa los niveles del factor BDNF y de la neurotrofina-3 (LAENG *et al.*, 2003).

Se ha observado que el valproato de sodio disminuye las concentraciones de calcio intracelular y la neurotoxicidad producidas por la proteína beta amiloide y el glutamato y que posee acción antiapoptosis al inducir el gen de la bcl-2.

## Lamotrigina

La lamotrigina reduce los niveles de glutamato extracelular al bloquear los canales de sodio y potasio. FRYE *et al.* (2007) observaron que la lamotrigina disminuye los niveles de glutamina que se encuentran elevados en los pacientes con depresión no melancólica e incrementa los niveles de glutatión, que protegen del estrés oxidativo (Cui *et al.*, 2007).

## CONCLUSIONES

Las alteraciones en el metabolismo del glutamato se relacionan con diferentes cuadros clínicos, que incluyen la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno bipolar, producen no solamente fenómenos fisiológicos sino también alteraciones estructurales en la corteza prefrontal, como atrofia neuronal y alteraciones en los oligodendrocitos.

Afortunadamente, estas alteraciones son modificadas por los fármacos estabilizadores del ánimo (litio, valproato, lamotrigina) que poseen un efecto anti-glutamato y estimulan la neurogénesis.

Estos hallazgos hacen más promisorio el horizonte terapéutico del trastorno bipolar e invitan a diagnosticar en forma precoz el trastorno para iniciar el tratamiento oportuno que permita limitar los efectos deletéreos del estrés oxidativo y de las concentraciones elevadas de glutamato.

## REFERENCIAS

- Benes FM, Todtenkopf MS, Kostoulakos P. GluR5,6,7 subunit reactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus* 11:482-491,2001.
- Collins RM, Zielke HR, Woody RC. Valproate increases glutaminase and decrease glutamine synthetase activities in primary cultures of rat brain astrocytes. *J Neurochem* 62:1137-1143, 1994.

- Cui J, Shao L, Young LT, Wang JF. The role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drug lithium and valproate. *Neuroscience* 144(4):1447-1453, 2007.
- Chana G, Landau S, Beasley C, Everall I, Cotter D. Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal soma size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry* 53:1086-1098, 2003.
- Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:450-458, 2004.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827, 1997.
- Du J, Gray NA, Falke CA, Chen W, Yuan P, et al. Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: The role of AMPA glutamate receptor sbunit 1 synaptic expression. *J Neurosci*;24(29)65-78, 2004.
- Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Nikman M, Eagan E. (2005) GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected levels of glutamic decarboxylase 65 and 67 kDA and reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 72:109-122, 2005.
- Frye MA, Watzl J, Banakar S, Mintaz J, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, 2007.
- Gass P, Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays* 29(10):957-61, 2007.
- Hamidi M, Drevets W, Price J. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry* 55:563-569, 2004.
- Kalkman H, Loetscher E. GAD67: The link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic-and glutamatergic theories of psychosis. *J Neural Trans* 110:803-81,2003.
- Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, et al. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neurophatology consortium. *Mol Psychiatry* 9:609-620, 2004.
- Laeng P, Pitts R, Lemire A, Drabik C, Weiner A, et al. The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem* 91:238-251,2004.

- Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanism of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord* 69:1-14, 2002.
- Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zannatto V, Kapczinski F, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated subjects with bipolar disorder during initial manic episode: A possible role of lithium antioxidant effects. *Neurosci Letter* 421(1):33-36, 2007.
- Mesulam M. The functional anatomy and hemispheric specialization for directed attention. *TINS* 6:384-397,1983.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, Arolt V, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacol* 168:344-346, 2003.
- Nudmamud-Thanoi S, Reynolds GP. The NR 1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci Letters* 372:173-177, 2004.
- O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M, Hanstock CC, Nakashima TT, Silverstone PH. Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain aminoacids. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:220-227, 2003.
- Pralog E, Magistretti P, Stoop R. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Progress Neurobiology* 67:172-202, 2002.
- Ranjekar PK, Finge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrana essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 121(2):109-122, 2003.
- Sabas HA, Gegerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutasa in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 7(1):51-55, 2006.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, et al. Increased gray matter volumen in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 329:243-245, 2002.
- Schatzberg AF. Employing pharmacologic treatment of bipolar disorder to greatest effect. *J Clin Psychiatry* 65(supl 15):15-20, 2004.
- Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney MI, Wrber JT. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr Med Chem* 15(4):404-14, 2008.

- Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders: Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41:86-106, 1997.
- Tkachev D, Mimmack M, Ryan M, Wayland M, Freeman t, *et al.* Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia nad bipolar disorder. *Lancet* 362:798-805, 2003.
- Wood T, Walsh JP, Benes F. Density of glutamic acid decarboxilase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-Methyl-D-Aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:649-657, 2004.
- Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 67:269-275, 2004.
- Yildiz A, Sachs GS, Dorer DJ, Renshaw PF. 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 106:181-191, 2001.

# Disfunción mitocondrial en el trastorno bipolar

*Ana Cristina Andreazza, MSc  
Benicio Frey,  
Flavio Kapczinski, MD*

La mitocondria es reconocida por su papel en la producción de energía mediante el proceso de fosforilación oxidativa. Se trata de un organelo altamente especializado que es responsable de varias e importantes actividades fisiológicas, como contrarrestar el exceso de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular y la regulación de la cascada de apoptosis celular (PASSOS *et al.* 2007).

El grupo del profesor TADAFUMI KATO fue el primero en proponer que en la fisiopatología del Trastorno Bipolar (TB) subyace una alteración en la actividad mitocondrial. Su propuesta estaba basada en los estudios de espectroscopia por resonancia magnética con fósforo-31 ( $^{31}\text{P}$ ) que mostraron una disminución significativa de la fosfocreatinina en la corteza prefrontal de individuos con TB *in vivo* (KATO *et al.* 1994, 1995). Años después, el mismo grupo demostró que el polimorfismo en los genes mitocondriales estaba asociado con el TB, observación que llevó a los investigadores a postular que la disfunción mitocondrial forma parte de la fisiopatogenia del TB (KATO y KATO, 2000).

Estudios más recientes que utilizaron la espectroscopia por resonancia magnética con protones ( $^1\text{H}$ ) encontraron una disminución de la creatinina+fosfocreatina en el hipocampo (DEICKEN *et al.*, 2003) y un aumento de la creatinina+fosfocreatina en la corteza del cíngulo anterior y en la corteza prefrontal medial en los pacientes bipolares (FRYE *et al.*, 2007).

Si tenemos en cuenta que la creatinina y la fosfocreatina forman un sistema que transporta la energía producida en la matriz mitocondrial por el citoplasma neuronal, con el objeto de restituir el ATP consumido por la célula, los resultados comentados anteriormente, indican que el TB se asocia con alteraciones en el metabolismo energético en las distintas regiones prefrontales y no en el hipocampo.

De hecho, un estudio reciente sugiere que los niveles de creatinina+fosfocreatina en la corteza prefrontal dorsolateral pueden ser regulados genéticamente. En dicho estudio, FREY *et al.* (2007) demostraron que los pacientes que poseen un polimorfismo en el gen que codifica el BDNF (val66met) presentan niveles más bajos de creatinina+fosfocreatina comparados con los individuos que no poseen el polimorfismo. Se requiere, entonces, nuevos estudios para comprobar que esta alteración puede estar asociada con una diferencia en la respuesta farmacológica a los estabilizadores del ánimo, lo cual nos permitiría un mejor entendimiento de este fenómeno y la posibilidad de aplicar los resultados en la práctica clínica.

Existen evidencias que sugieren que alteraciones en el sistema glutamatérgico pueden estar asociadas a la disfunción mitocondrial observada en el TB.

Uno de los mecanismos de neurotoxicidad del glutamato es el exceso de influjo de  $\text{Ca}^{++}$  como resultado de la hiperestimulación de los receptores iónicos, que frente a la existencia de la disfunción mitocondrial, pueden llevar a disminución de la

capacidad de la mitocondria para contrarrestar el exceso de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular (SIMPSON y RUSSEL, 1997).

Por último, una crisis energética puede alterar el gradiente de  $\text{Na}^+$  necesario para la captación del glutamato por el astrocito y, por ende, ocasionar un transporte inverso que causa un eflujo del glutamato almacenado dentro del astrocito (SZATKOWSKI *et al.*, 1990). De hecho, diversos estudios *in vivo* con neuroimagen reportan un incremento en los niveles de glutamato y de glutamato+glutamina en varias regiones de la corteza prefrontal en pacientes con TB (MICHAEL *et al.*, 2003; DAGER *et al.*, 2004; FRYE *et al.*, 2007).

Estos resultados concuerdan con las evidencias clínicas que muestran que la lamotrigina, que posee acción glutamatérgica, es considerada, actualmente, como uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión bipolar (YATHAM *et al.*, 2006). Además, estudios preclínicos han comprobado que el litio ejerce un efecto neuroprotector contra la serie de daños producidos por el exceso de glutamato (CHUANG *et al.*, 2002).

Además de la producción de energía, una de las funciones primordiales de la mitocondria es regular el estado redox intracelular.

La principal fuente generadora de radicales libres es la cadena transportadora de electrones (CTE) cuya función central es la producción de energía mediante la fosforilación oxidativa (ADAM-VIZI y CHINOPOULOS, 2006). En situaciones patológicas o ante un exceso de radicales libres se pueden desencadenar reacciones intracelulares que aumentan la liberación del citocromo C o que pueden activar la cascada de apoptosis (muerte programada) celular. El exceso de radicales libres en el citoplasma puede dañar en forma permanente las estructuras lipídicas y proteicas, la membrana celular y el ADN.

Varios estudios realizados con tejidos cerebrales *post mortem* concuerdan con los estudios de neuroimagen, descritos

anteriormente, y corroboran la hipótesis de la existencia de una disfunción mitocondrial en el TB. Por ejemplo, KONRADI *et al.* (2004) demostraron que la expresión de genes mitocondriales está disminuida en el hipocampo de pacientes bipolares comparados con voluntarios sanos, pero otros autores han observado el mismo fenómeno en la región prefrontal dorsolateral (IWAMOTO *et al.*, 2005, SUN *et al.*, 2006). Además, BENES *et al.* (2006) observaron que la expresión de genes que codifican las principales enzimas antioxidantes, el sodio y las catalasas, está disminuida en el hipocampo de los enfermos con TB. Finalmente, BUTNER *et al.* (2007) encontraron un aumento en la fragmentación en neuronas localizadas en la corteza del cíngulo anterior, hecho que puede constituir un nuevo indicador del daño oxidativo cerebral.

En resumen, los estudios de neuroimagen y de tejidos *post mortem* señalan que las alteraciones en el metabolismo energético y, en particular, de genes que codifican las funciones mitocondriales parecen estar alterados en los individuos con TB. Si tenemos en cuenta que la disfunción mitocondrial está íntimamente relacionada con el envejecimiento precoz (PASSOS *et al.*, 2007) y con alteraciones cognoscitivas en el aprendizaje y la memoria (VAYNMAN y GÓMEZ-PINILLA, 2006), es posible que las anomalías mitocondriales estén asociadas, por lo menos en parte, con el deterioro clínico observado en un buen porcentaje de los pacientes bipolares.

Es necesario la realización de nuevos estudios que confirmen la relación entre las alteraciones del metabolismo energético y la respuesta al tratamiento farmacológico.

## REFERENCIAS

- Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol Sci* 27(12):639-45, 2006
- Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J, Benes FM. DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res* 93(1-3):33-41, 2007.

- Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, Kanai H, Hough C, Hiroi T, Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord.* 4(2):129-36, 2002.
- Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, Stoll AL, Lyoo IK, Dunner DL, Renshaw PF. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.*61 (5):450-8, 2004.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 160(5):873-82, 2003.
- Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, et al. Abnormal cellular energy metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. *Bipolar Disord* 9(Suppl 1): 119-27, 2007.
- Frey BN, Walss-Bass C, Stanley JA, Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects prefrontal energy metabolism in bipolar disorder. *NeuroReport* 2007b (In press)
- Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'neill J, Mintz J, Davanzo P, Fischer J, Chirichigno JW, Ventura J, Elman S, Tsuang J, Walot I, Thomas MA. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007 (In press)
- Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet* 14(2):241-53, 2005.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord.* 31(2):125-33, 1994.
- Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Takahashi Y, Inubushi T, Takahashi S. Lateralized abnormality of high energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with bipolar disorder detected by phase-encoded 31P-MRS. *Psychol Med.* 25(3):557-66, 1995.
- Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2(3 Pt 1):180-90, 2000.

- Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61(3):300-8, 2004.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gossling M, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 168(3):344-6, 2003.
- Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H, Wappler I, Birket MJ, Harold G, Schaeuble K, Birch-Machin MA, Kirkwood TB, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biol*. 5(5):1138-51, 2007.
- Simpson PB, Russell JT. Role of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> regulation in neuronal and glial cell signaling. *Brain Res Rev* 26:72-81, 1997.
- Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. *Nature* 348:443-6, 1990.
- Sun X, Wang JF, Tseng M, Young LT. Down regulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 31(3):189-96, 2006.
- Vaynman S, Gomez-Pinilla F. Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res*. 84(4):699-715, 2006.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Beaulieu S; Guidelines Group, CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*. 8(6):721-39, 2006.

# Neurogénesis y trastorno bipolar

*César Arango-Dávila, MD PhD*

El primer reporte sobre la evidencia de la generación de nuevas neuronas en el cerebro adulto, específicamente en el hipocampo, fue hecho por JOSEPH ALTMAN en 1962. MICHEL KAPLAN y HINDS en 1977 reportaron que la neurogénesis del cerebro adulto podía darse también en el bulbo olfatorio. Sin embargo, solo hasta la década pasada se identificaron claramente las células madre en el cerebro adulto y su participación en la fisiología del sistema nervioso en circunstancias normales o patológicas (REYNOLDS y WEISS 1992; KILPATRICK y BARTLETT 1993; PALMER *et al.*, 1995), lo cual abrió las puertas para interpretar estos hallazgos asociados a la enfermedad mental.

Las investigaciones de la neurogénesis, en lo referente al proceso fisiológico, sus alteraciones y la incidencia de los fármacos se han realizado en animales experimentales. En los roedores adultos, se han identificado claramente dos zonas básicas de neurogénesis, la zona subgranular (SGZ) del hipocampo y la zona subventricular (SVZ) del sistema olfativo en la pared temporal de los ventrículos laterales. Hay evidencias de que el proceso de la neurogénesis en el humano, difiere en forma importante de lo observado experimentalmente (BREMNER *et al.*, 2008); si bien, la citoarquitectura y celularidad de los equivalentes en el humano de las SGZ y la SVZ es diferente de las de los roedores, en el humano también se ha demostrado en

estudios anatomopatológicos y postmortem neurogénesis en el cerebro adulto.

BARRY JACOBS *et al.* (2000) fueron los primeros en desarrollar la hipótesis de que la falla de la neurogénesis en el hipocampo podría ser el fundamento de la patogénesis de la depresión. Estudios con resonancia magnética nuclear (RMN) y análisis postmortem confirman que la apariencia del hipocampo de individuos con trastorno depresivo mayor es de características “atróficas” (RAJKOWSKA *et al.*, 1999; SHELIN, 2000; RAJKOWSKA 2000). Congruente con esto, se ha mostrado clásicamente que las formas clínicas de la depresión se corresponden con una “disfunción hipocámpica”; reconocida especialmente por defectos en la memoria declarativa, dificultades en el aprendizaje, lentitud del proceso cognoscitivo y limitación de la expresión emocional; de hecho, en los ancianos se reconoce la denominada pseudodemencia depresiva, la cual muestra claramente la relación entre la disfunción hipocámpica y la cognición.

Situaciones experimentales como la restricción de la movilidad de ratas de laboratorio, generan un estado de estrés que provoca manifestaciones comportamentales que sugieren de síndrome depresivo: hiporexia o anorexia, pérdida de la motivación para acicalarse o tener actividad sexual, pérdida de peso, retraimiento social y bradicinesia. Las observaciones anatomopatológicas en estas circunstancias muestran una disminución de la celularidad en el hipocampo. Es llamativo, que la manifestación conductual y la alteración morfológica en el hipocampo pueden ser revertidas con el uso de psicofármacos como los antidepresivos, los antipsicóticos de nueva generación o los moduladores del estado de ánimo, fármacos que mejoran las manifestaciones conductuales en animales de experimentación incluso en circunstancias en las que persiste la restricción de la movilidad (CZÉH *et al.*, 2001; LUO *et al.*, 2005; XU *et al.*, 2006; QIU *et al.*, 2007).

La observación a finales del siglo pasado, de que los antidepresivos tenían un efecto en la neurogénesis hipocampal afianzó más la hipótesis de la relación entre neurogénesis y trastornos afectivos. Los fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) como la fluoxetina o los inhibidores de recaptura mixtos como la venlafaxina, incrementan la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo adulto, los ISRS como la paroxetina incrementan la neurogénesis además en la ZSV de la región rinal en ratas (MALBERG y DUMAN, 2003; XU *et al.*, 2006; LAU *et al.*, 2007; ARANGO-DÁVILA, 2004). La relación entre el incremento de serotonina y otros neurotransmisores, o el efecto específico de las drogas psicotrópicas sobre diferentes tipos de receptores, han originado discusiones sobre los procesos neuroquímicos subyacentes a la estimulación de la neurogénesis hipocampal; el receptor de serotonina 5HT1A parece ser uno de los principales mediadores del efecto estimulante de la división celular, pues se ha observado que al antagonizarlo se disminuye significativamente la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo (RADLEY y JACOBS, 2002). Ratones manipulados genéticamente con abolición del receptor de serotonina 5HT1A no muestran la mejoría conductual o la estimulación de la neurogénesis que se observa con fluoxetina en ratones normales (SANTARELLI *et al.*, 2003). Si bien los ISRS han sido estudiados extensamente desde que se descubrió su papel en la neurogénesis, los antidepresivos tricíclicos clásicos como la desipramina o la imipramina también han mostrado un efecto sobre la neurogénesis en el cerebro adulto (MALBERG *et al.*, 2000; SANTARELLI *et al.*, 2003).

Los argumentos experimental, conductual, clínico, neuropsicológico, imagenológico y psicofarmacológico han afianzado la teoría de que la depresión es el resultado de una alteración en la neurogénesis del hipocampo; JACOBS *et al.* (2000) plantearon que las fluctuaciones características de las manifestaciones depresivas podrían tener relación con procesos de “creciente y menguante en la neurogénesis del hipocampo

adulto”. Sin embargo, los argumentos no son tan claros cuando nos referimos a la manía y a las manifestaciones generales de la bipolaridad. Por simple disensión, como se observa en la clínica, pareciera que la manía fuera una manifestación opuesta a la depresión; si nos remontamos a la “disfunción hipocámpica”, encontramos aumento de la memoria declarativa, facilitación del aprendizaje, celeridad del proceso cognoscitivo y vigorización de la expresión emocional. Si la depresión se relaciona con un fenómeno de atrofia hipocámpica, entonces ¿la manía es un fenómeno de hipertrofia hipocámpica?: la hipótesis no parece ser tan sencilla.

Los estudios imagenológicos y los análisis postmortem del cerebro de los individuos con trastornos del afecto en general, incluyendo el trastorno bipolar, muestran que las anomalías morfológicas y citoarquitectónicas no se limitan al hipocampo (BAUMANN *et al.*, 1999; MANJI *et al.*, 2000; SHELINE, 2003; BEZCHLIBNYK *et al.*, 2007). En el trastorno bipolar se encuentran cambios sistemáticos en la citoarquitectura de la corteza cerebral como disminución del tamaño del soma e incremento de la densidad neuronal. Los estudios postmortem al comparar cerebros de individuos normales con cerebros de pacientes bipolares encuentran alteraciones que se observan prácticamente en todas las láminas corticales: reducción en la densidad de neuronas piramidales de la lámina II y de la lámina IV, disminución del tamaño del soma de las neuronas piramidales en la lámina V e incremento de la densidad neuronal en la lamina VI (CHANA *et al.*, 2003; TODTENKOPF *et al.*, 2005).

Clásicamente se ha señalado que los circuitos que se inician en neuronas glutamatérgicas piramidales o estrelladas de la neocorteza y la corteza límbica, hacen sinapsis con las neuronas gabaérgicas espinosas medianas del estriado, las cuales se conectan con neuronas fusiformes gabaérgicas del globo pálido y la sustancia negra reticulata, para producir un efecto de desinhibición sobre neuronas glutamatérgicas del tálamo, las cuales

regresan a inervar la corteza a través de las proyecciones talamocorticales (PARENT y HAZRATI 1995; TUNSTALL *et al.*, 2002). Se propone que la coincidencia o el acople entre las regiones tálamo-corticales desinhibidas y las regiones corticales que iniciaron la actividad, es esencial para el funcionamiento apropiado de los sistemas motor, cognositivo y emocional; función que es modulada por el hipocampo. Un desacople en el circuito puede ocasionar alteraciones ya sea del movimiento, de la conducta o de las emociones (PARENT y CICCETTI, 1998; ALEXANDER y CRUTCHER, 1990; ARANGO-DÁVILA, 2004).

Es interesante señalar que mediante estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) tridimensional en pacientes bipolares, se ha observado disminución del volumen y anormalidades estructurales en los ganglios basales, el tálamo y la corteza cerebral (SHELINE, 2003; MANJI *et al.*, 2000), además, de las alteraciones del hipocampo (CHEN *et al.*, 2000; YUCEL *et al.*, 2008) lo cual indica una posible disfunción de los circuitos cortico-estriato-palido-talamo-corticales, los cuales en el caso de la modulación afectiva parten de la paleocorteza o archicorteza límbica, se dirigen al núcleo accumbens, que es la vertiente límbica de los ganglios basales, se proyectan al globo pálido y a la sustancia negra reticulata, de allí al tálamo y regresan a la corteza límbica. Alteraciones de estas estructuras han sido corroboradas por estudios postmortem, en los que se observa disminución del número de células del fenotipo neuronal y en la citoarquitectura (BAUMANN *et al.*, 1999; CHANA *et al.*, 2003; TODTENKOPF *et al.*, 2005; BEZCHLIBNYK *et al.*, 2007).

El tratamiento crónico con litio a pacientes bipolares y la evaluación morfométrica del cerebro mediante RMN cuantitativa tridimensional, encuentra un incremento significativo del total de la sustancia gris cerebral e igualmente un incremento del N-acetilaspártato que es un marcador de viabilidad neuronal (MANJI *et al.*, 2000). Por otro lado, el litio ocasiona un aumento bilateral del volumen del hipocampo en pacientes con trastorno bipolar el

cual se observa desde los primeros días del tratamiento (YUCEL *et al.*, 2008). En circunstancias experimentales *in vivo* se ha observado estímulo de la neurogénesis con los moduladores del estado de ánimo clásicos como el ácido valproico y el carbonato de litio y con los nuevos moduladores como la lamotrigina y los antipsicóticos atípicos (WAKADE *et al.*, 2002, WANG *et al.*, 2004, FUMAGALLI *et al.*, 2004).

Se desconoce el mecanismo mediante el cual los moduladores del estado de ánimo pueden modificar la citoarquitectura cerebral e incrementar el número de neuronas en el hipocampo y en otras estructuras cerebrales. Los estudios más recientes se han dirigido a evaluar proteínas específicas que tienen que ver con procesos de supervivencia y trofismo neuronal. Entre estas, se destacan las proteínas de la familia Bcl-2, que son un grupo de proteínas con funciones antiapoptóticas y proapoptóticas, las cuales mientras permanezcan en equilibrio permiten una estabilidad en la supervivencia de la neurona, pero si por circunstancias patológicas se altera este equilibrio, pueden desencadenar procesos tróficos anormales (KRAMER y MYTILINEOU, 2004) o procesos de muerte celular como nosotros lo hemos reportado (ARANGO-DÁVILA y cols., 2004). Por otro lado, se han señalado las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) que hacen parte de las proteinquinasas de actividad mitogénica (MAPK) como la proteína Ras, la cual es activada regularmente por factores tróficos y otras vías de señalización especialmente relacionadas con receptores de tiroxinquinasa. La Ras tiene la capacidad de activar varios factores de transcripción y otras proteinquinasas (MERIGH *et al.*, 2006).

En situaciones experimentales el litio y el valproato han demostrado un incremento importante de la proteína antiapoptótica bcl-2 en el SNC. El ácido valproico promueve el crecimiento neurítico, la neurogénesis y la supervivencia neuronal por efecto sobre la ERK (MANJI *et al.*, 2000). Estas quinasas se han relacionado con los trastornos del afecto y especialmente la manía; los cambios en la modulación de las ERK producen en los animales

de experimentación alteraciones conductuales que recuerdan lo síntomas maníacos (CHEN *et al.*, 2006). Por otro lado, se ha demostrado que los antipsicóticos atípicos incrementan claramente la división celular en la SVZ y en la corteza prefrontal (MANJI *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2004; FUMAGALLI *et al.*, 2004).

Al tratar de explicar los aspectos relacionados con la capacidad que tienen los psicofármacos para desencadenar el fenómeno de la neurogénesis, se ha invocado sistemáticamente el incremento de factores tróficos con capacidad neuritogénica, dendritogénica y neurogénica (GARCÍA GALLOWAY *et al.*, 2003; ARANGO-DÁVILA *et al.*, 2004). Dentro de estos, el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) ha sido uno de los más estudiados, pues se ha demostrado que se incrementa en el cerebro en presencia de antidepresivos, neurolepticos y ácido valpróico (MALBERG *et al.*, 2000; FUMAGALLI *et al.*, 2004; XU *et al.*, 2006). En experimentos *in vivo* ejerce una actividad antidepresiva al parecer por incremento de la neurogénesis, al inyectarse en el hipocampo de ratas (SHIRAYAMA *et al.*, 2002). Sin embargo experimentos posteriores en ratas, a las cuales se les modificó genéticamente la producción del BDNF o se les bloqueó el receptor tiroxinquinasa respectivo, continúan presentando el fenómeno de la neurogénesis por estímulos de antidepresivos como la imipramina o la fluoxetina (SAIRANEN *et al.*, 2005) lo que descarta que el BDNF sea el único factor asociado al incremento de la neurogénesis. Hasta el momento se desconoce el mecanismo mediante el cual los antidepresivos y otros medicamentos desencadenan procesos de división celular y neurogénesis en el cerebro adulto.

Es importante finalizar esta revisión destacando, que si bien, algunos psicofármacos pueden incrementar los procesos de neurogénesis en diferentes estructuras cerebrales, de igual manera hay mecanismos compensatorios que incrementan la muerte celular. SAIRANEN *et al.* (2005) muestran como al igual que se incrementan factores tróficos (BDNF) y hay evidencia de procesos de división celular (incremento de neuronas marcadas con bromodeoxiuridina

BrdU) en el hipocampo de ratas expuestas a imipramina y fluoxetina, de igual manera hay un incremento significativo de marcadores de muerte celular (TUNEL, test marcador de la apoptosis). De esta manera, el cerebro activa procesos compensatorios que finalmente confluyen en el rediseño de la citoarquitectura cerebral.

Aun queda mucho por entender, como la nueva realidad estructural se asocia a la mejoría sintomática de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Alexander G, Crutcher M. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13: 266-271, 1990.
- Altman J. Autoradiographic study of degenerative and regenerative proliferation of neuroglia cells with tritiated thymidine. *Exp Neurol* 5: 302-318, 1962.
- Arango C.A., Escobar M., Pimienta H. Fundamentos moleculares y celulares de la depresión y de los mecanismos antidepresivos. *Rev Col Psiqu* 33 (Suplemento No.1): 165-185, 2004.
- Arango-Dávila C, Cardona-Gomez G, Gallego-Gomez J, Garcia-Segura L, Pimienta H. Down-regulation of Bcl-2 in rat substantia nigra after focal cerebral ischemia. *Neuroreport* 15(9): 1437-1441, 2004.
- Arango-Dávila C. El cerebro, de la estructura y la función a la psicopatología. Segunda Parte: la microestructura y el procesamiento de la información. *Rev Col Psiqu* 33 (Suplemento No.1): 126-154, 2004.
- Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein H, Bogerts B. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(1):71-8, 1999.
- Bezchlibnyk Y, Sun X, Wang J, MacQueen G, McEwen B, Young L. Neuron somal size is decreased in the lateral amygdalar nucleus of subjects with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 32(3): 203-210, 2007.
- Bremner J, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res* 167: 171-186, 2008.

- Chana G, Landau S, Beasley C, Everall I, Cotter D. Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. *Biol Psychiatry* 53(12): 1086-1098, 2003.
- Chen G, Manji HK. The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. *Curr Opin Psychiatry* 19(3): 313-323, 2006.
- Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji H. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 75(4): 1729-1734, 2000.
- Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci* 98(22): 12796-12801, 2001.
- Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Pérez J, Racagni G, Riva M. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport* 15(13):2109-2112, 2004.
- García-Galloway E., Arango-Dávila C., Pons S., Torres-Aleman I. Glutamate excitotoxicity attenuates insulin-like growth factor-I prosurvival signalin. *Mol Cel Neuroscience* 24 (4): 1027-1037, 2003.
- Jacobs B, Praag H, Gage F. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5(3): 262-269, 2000.
- Kaplan MS, Hinds J. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 197(4308): 1092-1094, 1977.
- Kilpatrick T, Bartlett P. Cloning and growth of multipotential neural precursors: requirements for proliferation and differentiation. *Neuron* 10(2): 255-265, 1993.
- Kramer B, Mytilineou C. Alterations in the cellular distribution of bcl-2, bcl-x and bax in the adult rat substantia nigra following striatal 6-hydroxydopamine lesions. *J Neurocytol* 33(2): 213-223, 2004.
- Lau W, Qiu G, Helmeste D, Lee T, Tang S, So K, Tang S. Corticosteroid decreases subventricular zone cell proliferation, which could be reversed by paroxetine. *Restor Neurol Neurosci* 25(1):17-23, 2007.
- Luo C, Xu H, Li X. Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 1063(1): 32-39, 2005.

- Malberg J, Duman R. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 28(9):1562-1571, 2003.
- Malberg J, Eisch A, Nestler E, Duman R. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20(24): 9104-9110, 2000.
- Manji H, Moore G, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 48(8): 740-754, 2000.
- Merighi S, Benini A, Mirandola P, Gessi S, Varani K, Leung E, MacLennan S, Baraldi P, Borea P. Modulation of the Akt/Ras/Raf/MEK/ERK pathway by adenosine receptor. *Purinergic Signal* 2(4): 627-632, 2006.
- Palmer T, Ray J, Gage F. FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci* 6(5):474-86, 1995.
- Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement Disorders* 13: 199-202, 1998.
- Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortical-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 20: 91-127, 1995.
- Qiu G, Helmeste D, Samaranyake A, Lau W, Lee T, Tang S, So K. Modulation of the suppressive effect of corticosterone on adult rat hippocampal cell proliferation by paroxetine. *Neurosci Bull* 23(3):131-136, 2007.
- Radley J, Jacobs B. 5-HT1A receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res* 955(1-2): 264-267, 2002.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman D, Meltzer Y, Overholser C, Roth L, Stockmeier A. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45(9): 1085-1098, 1999.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48(8):766-77, 2000.
- Reynolds B, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255(5052): 1707-1710 1992.
- Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but

- coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 25(5):1089-1094, 2005.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301(5634): 805-809, 2003.
- Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48(8): 791-800, 2000.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54(3): 338-52, 2003.
- Shirayama Y, Chen A, Nakagawa S, Russell D, Duman R. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22(8):3251-3261, 2002.
- Todtenkopf M, Vincent SL, Benes F. A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. *Schizophr Res.* 73(1):79-89, 2005.
- Tunstall M, Oorschot E, Kean A, Wickens J. Inhibitory interactions between spiny projection neurons in the rat striatum. *Journal of Neurophysiology* 88: 1263-1269, 2002.
- Wakade C, Mahadik S, Waller J, Chiu F. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 69(1):72-79, 2002.
- Wang H, Dunnivant F, Jarman T, Deutch A. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 29(7):1230-1238, 2004.
- Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus* 16(6):551-559, 2006.
- Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology* 33(2) 361-367, 2008.



# Monitoreo médico en los pacientes con trastorno bipolar

*Jorge Téllez-Vargas, MD*

La comorbilidad en el trastorno bipolar (TB) es la regla y no la excepción. Se calcula que el 60% de los pacientes presentan un diagnóstico comórbido, ya sea de tipo psiquiátrico o médico.

Varias de las enfermedades comunes en la población general, como el sobrepeso y los trastornos cardiovasculares y endocrinos, son frecuentes en los pacientes con TB e incrementan las cifras de morbilidad y mortalidad.

KILBOURNE *et al.* (2004) encontraron en una muestra de 4310 pacientes con TB comorbilidad con trastornos cardiovasculares (hipertensión, 35%), endocrinos (hiperlipidemia, 23%; diabetes, 17%), abuso de alcohol (25%), lumbalgia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al comparar los cifras obtenidas con los datos nacionales de prevalencia en Estados Unidos, observaron que la prevalencia de diabetes es mayor en la cohorte de pacientes bipolares (17.2% versus 15.6%;  $p = 0.0035$ ). Además, observaron que la hepatitis C (5.9% versus 1.1%;  $p < 0.001$ ), la lumbalgia (15.4% versus 10.6%;  $p < 0.0001$ ) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10.6% versus 9.4%;  $p = 0.005$ ) son más frecuentes en el grupo de pacientes bipolares que en la población general.

En el estudio de meta-análisis desarrollado por *McINTYRE et al.* (2007) se encontró que los pacientes con TB presentan mayor frecuencia de trastornos circulatorios, obesidad, diabetes mellitus, trastornos respiratorios e infecciones.

Otros investigadores han observado que los individuos con epilepsia, esclerosis múltiple y migraña, presentan con relativa frecuencia, patología bipolar. En los pacientes con patología neurológica que presentan episodios maníacos es preciso diferenciar si las crisis son secundarias a la enfermedad neurológica o si se trata de un TB, dado que el tratamiento es diferente para cada caso (*SCHNECK, 2002*).

*ARNOLD et al.* (2006) observaron correlación significativa entre el TB y la fibromialgia ( $p < 0.001$ ).

Las enfermedades médicas y los trastornos mentales mantienen una relación de doble vía, en la cual una enfermedad médica puede exacerbar o empeorar un trastorno psiquiátrico y viceversa, hecho que es necesario tener en cuenta al evaluar el TB y postular el esquema terapéutico. Del mismo modo, los fármacos empleados para el tratamiento del TB y de las entidades médicas asociadas pueden modificar el curso de la enfermedad bipolar al incrementar, por ejemplo el riesgo de obesidad, o desencadenar nuevos episodios agudos ya sea de tipo depresivo o maníaco.

En el presente capítulo revisaremos la prevalencia y los aspectos clínicos relevantes de las diferentes entidades médicas que el psiquiatra debe tener en mente al prescribir el tratamiento para la patología bipolar.

## Obesidad

Comparados con la población general la prevalencia de obesidad en los pacientes con TB es mayor.

El estudio de prevalencia de la obesidad en la población general en Estados Unidos (National Health Examination Survey, National Health Examination Survey y National Health and Nutrition Examination Surveys I, II, III 1999-2000) mostró que existe un dramático incremento en las cifras que pasaron de 13.4% en el período 1960-1962 a 30.9% en el lapso 1999-2000 (FLEGAL *et al.*, 2002). Del mismo modo, los estudios de obesidad en los enfermos bipolares muestran incremento en la prevalencia que ha variado de 26% en los años 1995-2000 (FLEGAL *et al.*, 2002) a 49% en el período 2003-2004 (FAGLIONI *et al.*, 2005).

La obesidad es el resultado del desequilibrio entre la ingesta de energía calórica y su consumo diario y está íntimamente ligada al estilo de vida del individuo. Diferentes factores están relacionados con la producción de la obesidad y entre ellos destacan la herencia, el sedentarismo, los malos hábitos alimenticios y el dejar de fumar (FLEGAL *et al.*, 2002).

En los pacientes bipolares los factores principales son el sedentarismo, las medicaciones que provocan aumento de peso, como los antipsicóticos atípicos o el litio, y la comorbilidad con los trastornos del comportamiento alimentario, especialmente con la presencia de atracones, en tanto que el tabaquismo y el abuso de alcohol presentan una correlación negativa (MCELROY *et al.*, 2002). Este mismo grupo de investigadores observó que los bipolares estadounidenses tienen un mayor índice de masa corporal ( $p < .0001$ ), mayor tasa de obesidad ( $p < .0001$ ) y mayor frecuencia de obesidad extrema ( $p > .0001$ ) que los enfermos europeos (MCELROY *et al.*, 2002).

McELROY *et al.* (2004) al revisar la literatura médica publicada en MEDLINE sobre la relación entre obesidad y trastornos afectivos en el lapso 1966-2003 observaron que los estudios con riguroso diseño metodológico sugieren que:

- Los niños y adolescentes con trastornos afectivos tienen un riesgo alto de presentar obesidad

- Los pacientes con TB poseen un riesgo mayor de padecer sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal
- Los obesos que hacen tratamiento para reducir su peso presentan mayores tasas de depresión y TB
- En mujeres la obesidad se asocia con el Trastorno Depresivo Mayor
- La depresión con síntomas atípicos en mujeres se asocia más frecuentemente con obesidad que el trastorno depresivo sin rasgos de atipicidad
- La obesidad abdominal se asocia con síntomas depresivos tanto en mujeres como en hombres
- En la población general, la mayoría de los obesos, sean hombres o mujeres, no padecen trastornos afectivos

Como lo comentamos anteriormente, las enfermedades médicas y los trastornos mentales mantienen una relación de doble vía, en la cual una enfermedad médica puede exacerbar o empeorar un trastorno psiquiátrico y viceversa. La obesidad, por ejemplo, provoca grandes variaciones en el curso clínico del TB, porque aumenta el número de episodios depresivos y maníacos (FAGLIONI *et al.* 2003), aumenta la duración de los recaídas clínicas (FAGLIONI *et al.*, 2003), acorta la duración de las fases de eutimia (FAGLIONI *et al.*, 2003) e incrementa el riesgo de intentos de suicidio (FAGLIONI *et al.*, 2004; FAGLIONI *et al.*, 2005). De otra parte, el TB empeora la obesidad porque refuerza en el paciente bipolar los malos hábitos dietéticos y el sedentarismo y porque algunos psicofármacos utilizados en el tratamiento ocasionan aumento de peso.

Sin lugar a dudas, la obesidad es un factor de riesgo para el síndrome metabólico y debe ser evaluada adecuadamente en todo paciente bipolar. Tan pronto como sea posible, se debe estimular al enfermo para modificar los malos hábitos alimenticios y combatir el sedentarismo.

En el tratamiento de la obesidad en pacientes bipolares se han empleado varios fármacos, entre ellos el topiramato y la sibutramina que han mostrado resultados muy discretos (MCELROY et al., 2007) e inclusive, han sido reportados casos de manía e hipomanía desencadenados por la sibutramina (CORDEIRO y VALLADA, 2002; BENAZZI, 2002).

En un estudio reciente, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, con orlistat, con pacientes tratados con clozapina u olanzapina, se observó un efecto modesto en pacientes masculinos obesos y mínimos resultados en las mujeres (JOFFE et al., 2008).

## Síndrome metabólico

En los últimos años el término síndrome metabólico ha cobrado relevancia al observar los efectos colaterales producidos por algunos antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la clozapina, que con frecuencia son utilizados en el tratamiento el TB.

El síndrome metabólico se describe como la agrupación de factores de riesgo originados por problemas metabólicos y cardiovasculares que aumentarían la mortalidad del enfermo. El paciente con síndrome metabólico presenta obesidad central, hipertensión arterial, elevación de los niveles de glucosa sanguínea y dislipidemia (incremento en las cifras de colesterol y triglicéridos). La obesidad abdominal se asocia con alteración de la función endotelial, ocasionada por mecanismos directos, como el aumento de la resistencia a la insulina, la asociación con factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia y la producción de adipocinas y de citocinas que favorecen los procesos inflamatorios e inducen el estrés oxidativo, fenómenos que a su vez, disminuyen la disponibilidad del óxido nítrico (TADDEI *et al.*, 2006).

Los pacientes con TB y obesidad tienen un riesgo del 30% de presentar síndrome metabólico (FAGLIONI et al., 2005)

Los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP, 2002) consideran que un individuo padece síndrome metabólico cuando presenta tres o más de los siguientes factores:

- Circunferencia abdominal mayor de 24 pulgadas en hombres y de 35 pulgadas en mujeres
- Cifra de trigliceridemia mayor a 150 mg/ml o que esté recibiendo medicación para reducir el colesterol sérico
- Cifra de lipoproteínas de alta densidad menores de 40 mg/dl en hombres y menores de 50 mg/dl en mujeres
- Cifras de presión diastólica igual o mayor a 85 mm de mercurio o sistólica igual o mayor de 130 mm de mercurio o que esté recibiendo medicación antihipertensiva
- Glicemia basal igual o mayor a 110 mg/ml o que esté recibiendo medicación hipoglicemiante

Recientemente, la American Heart Association (AHA, 2005) modificaron estos criterios, con el fin de detectar en forma más precoz el síndrome metabólico y para ello, modificaron el criterio de la glicemia basal y consideran como factor de riesgo la cifra igual o mayor de 100mg/ml.

Los antipsicóticos producen aumento de peso y síndrome metabólico. (Tabla 1)

La Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, y otras asociaciones científicas (2004) han aceptado por consenso que existe una relación entre el uso de antipsicóticos y la obesidad, la diabetes, la hiperglicemia y la dislipidemia.

La clozapina y la olanzapina con frecuencia producen aumento del peso corporal, incrementan el riesgo para la diabetes y empeoran el perfil lipídico. Aunque en menor grado, la risperidona y la quetiapina también se asocian con aumento ponderal pero han mostrado resultados contradictorios en relación con el riesgo de

diabetes o alteración en los lípidos plasmáticos. Por último, la ziprasidona y el aripiprazol presentan un bajo riesgo de incrementar el peso corporal y no han mostrado asociaciones con diabetes o hiperlipidemia (ALLISON et al., 1999; COHN y SERNYAK, 2006).

**TABLA 1**  
Efectos adversos de las medicaciones en el Trastorno Bipolar

Antipsicóticos	Litio y Anticonvulsivantes
Aumento de peso	Aumento de peso
Somnolencia	Somnolencia
Diabetes	Hepatotoxicidad
Hiperlipidemia	Trastornos hematológicos
Hiperprolactinemia	Hipotiroidismo
Síntomas extrapiramidales	Rash
Discinesia tardía	

## Diabetes

Los enfermos bipolares constituyen una población en riesgo de padecer diabetes; en ellos el riesgo es tres veces mayor que en la población general y concurren varios factores de riesgo como la obesidad, el tabaquismo, los malos hábitos alimenticios y la falta de medidas saludables de prevención (McINTYRE et al., 2005).

KECK y McELROY (2003) consideran que los atracones (*binge-eating*), el número de episodios depresivos, las medicaciones que se asocian con incremento del peso corporal y el sedentarismo son factores que aumentan el riesgo de padecer diabetes en los enfermos bipolares.

De otra parte, las enfermedades médicas que se asocian al TB, por ejemplo, la diabetes, pueden ser exacerbadas por los fármacos empleados para el manejo del TB (KRISHNAN, 2005).

La cetoacidosis es la mayor complicación de la diabetes y debe ser tenida en mente por el psiquiatra que trata un paciente bipolar

con sobrepeso o diabetes. El riesgo de presentarse es individual y no depende de la edad, peso, raza o duración del tratamiento con antipsicóticos atípicos (ROSACK, 2003).

Para evitar la presentación de la cetoacidosis es necesario solicitar, con relativa frecuencia, un parcial de orina y sospecharla cuando el paciente presenta, en forma súbita, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, deshidratación, hiperpnea, náuseas, vómito o dolor abdominal (SEYMARK *et al.*, 2002).

Se recomienda que todo paciente con diabetes, sea bipolar o no, asista a un programa de autocuidado y participe, junto con sus familiares más cercanos en un programa de educación para diabéticos.

## Trastornos cardiovasculares

Un riesgo potencial del tratamiento con algunos antipsicóticos es la presentación de arritmias cardíacas debidas a la prolongación del intervalo QT corregido (QTc).

HARRIGAN *et al.* (2004) observaron que la tioridazina y la ziprasidona prolongan el QTc en 30.1 milisegundos y 15.9 milisegundos respectivamente, aumento que no es suficiente para producir el fenómeno de Torsades de Pointes, que puede resultar fatal.

El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness -CATIE-* (KARAGIANIS *et al.*, 2007) no mostró diferencias significativas en los cambios producidos por los diferentes antipsicóticos en el intervalo QTc (1.2±1.8 para la olanzapina a dosis de 7.5-30 mg diarios; 1.4±2.0 para la perfenazina con dosis de 8-32 mg día; 5.9±1.9 para la quetiapina con dosis de 200-800 mg día; 0.2±1.8 para la risperidona a dosis de 1.5- 6.0 mg diarios y 1.3±2.2 para la ziprasidona a dosis de 40-160 mg diarios).

Aunque los resultados del estudio CATIE son tranquilizadores se recomienda practicar un electrocardiograma al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y repetirlo con relativa frecuencia mientras el paciente este recibiendo antipsicóticos.

## **Función tiroidea**

En la práctica médica es frecuente encontrar la coexistencia de los trastornos afectivos, especialmente depresivos, con alteraciones en el funcionamiento de la glándula tiroides. Durante muchos años se consideró al hipotiroidismo como el gran simulador de la enfermedad depresiva, pero comunicaciones recientes informan sobre la presencia de síntomas depresivos en pacientes eutiroideos y de alteraciones cognoscitivas tanto en enfermos hipo como hipertiroideos.

El hipotiroidismo produce alteraciones importantes en las funciones cognoscitivas. Los pacientes hipotiroideos presentan disminución de la capacidad de concentración, aumento del tiempo de reacción y trastornos en la memoria que sugieren un compromiso funcional del lóbulo frontal. Con frecuencia el paciente no tiene conciencia de estas alteraciones, que sin duda disminuyen su rendimiento laboral y académico.

Las evaluaciones neuropsicológicas en pacientes deprimidos han demostrado que el aumento en los niveles de la hormona TSH está relacionado con un menor desempeño en pruebas de aprendizaje verbal y memoria de trabajo, e, inversamente, con la disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo de la glucosa a nivel del lóbulo frontal (MARANGELL *et al.*, 1997).

Las alteraciones cognoscitivas del hipotiroidismo subclínico y la enfermedad depresiva son más frecuentes e intensas en los pacientes bipolares que reciben sales de litio y en los cicladores rápidos, especialmente en pacientes femeninos.

Tanto los cambios a nivel metabólico como cognoscitivo mejoran cuando los pacientes reciben tratamiento para su hipotiroidismo. BUNEVICIUS y PRANGE observaron que la terapia de reemplazo hormonal mejoraba el rendimiento psicomotor (Digital Symbol Test), la flexibilidad mental (Digital Span Test), la distractibilidad (Visual Scanning Test) y la puntuación en el Inventario de Depresión de Beck.

La tiroiditis post-parto se presenta en el 5% de las puérperas y se acompaña de síntomas depresivos prominentes en el 51% de los casos, aunque la mayoría de las pacientes son eutiroideas (LUCAS *et al.*, 1999).

En la psicosis puerperal, la forma más grave de la depresión post-parto, que con frecuencia corresponde a un episodio maniaco del TB, se ha observado hipotiroidismo en el 60% de los casos. Las pacientes han mostrado niveles elevados de muestran que el 75-87% de las pacientes se tornan eutiroideas (KENT *et al.*, 1999).

Las mujeres con alto riesgo de presentar crisis depresivas en el posparto pueden ser monitorizadas cuidadosamente mediante la evaluación de los títulos de anticuerpos antitiroideo peroxidasa para iniciar el tratamiento antidepresivo cuando se eleven los valores de estos anticuerpos, que pueden ser considerados como un marcador de riesgo (KUIJPENS *et al.*, 2001; MCCOY *et al.*, 2003).

La normalidad en la función tiroidea es necesaria para mantener la estabilidad clínica en el TB. El curso del TB en general, y de la depresión bipolar, en particular, es modificado en forma adversa por la hipofunción tiroidea. COLE *et al.* (2002) en un estudio con 65 pacientes, en fase depresiva de un TB-I observaron que el índice de tiroxina libre (T4) y los valores elevados de la TSH se asocian en forma significativa con una pobre respuesta terapéutica y un mayor tiempo para alcanzar la remisión clínica, en tanto que los pacientes con función tiroidea normal alcanzaron la mejoría cuatro meses antes.

Resultados similares fueron obtenidos por FAGLIONI *et al.* (2006) quienes evaluaron durante dos años a 135 pacientes tratados con litio. Los autores observaron que el 38% desarrolló alteraciones en las concentraciones de T4 libre y TSH, requirieron mayor tiempo para alcanzar la mejoría clínica ( $t=3.6$ ,  $df=133$ ,  $p=.0004$ ) y obtuvieron puntuaciones más altas en la escala de Hamilton para Depresión ( $t=2.3$ ;  $df=71.6$ ,  $p=.03$ ).

Al evaluar al paciente bipolar es necesario, además de valorar la función tiroidea, tener en cuenta los fármacos que pueden modificarla, como el litio, los andrógenos, los anitinflamatorios no esteroideos (AINES), clofibrato, diazepam, y fenitoina, entre otros (TELLEZ-VARGAS, 2001). (Tabla 2).

BOCCHETTA y LOVISELLI (2006) en una revisión de la literatura médica encontraron que el litio altera la función tiroidea al bloquear el transporte del yodo, inhibir la secreción de las hormonas tiroideas, aumentar la concentración sérica de la TSH y alterar la respuesta de la prueba TRH-TSH. Sin embargo, se ha observado mecanismos compensatorios que previenen el desarrollo de hipotiroidismo en la mayoría de los pacientes, mecanismos que fallan cuando se presentan factores ambientales como déficit de yodo o intrínsecos como una tiroiditis auto inmune.

La tiroiditis auto inmune se observa frecuentemente en individuos con trastornos afectivos aunque no hayan recibido tratamiento con litio. De otra parte, la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes bipolares tratados con litio por largo tiempo es similar a la observada en la población general.

El hipertiroidismo y el cáncer de tiroides se observa raramente en pacientes en tratamiento con litio (BOCCHETTA y LOVISELLI, 2006). El paciente debe ser remitido al endocrinólogo si las concentraciones de TSH son repetidamente anormales o si presenta nódulos en el tiroides. Las alteraciones en la función tiroidea no constituyen una contraindicación para el uso del litio. Al fin y al cabo, la

evidencia sugiere que el litio es el único fármaco capaz de disminuir la mortalidad excesiva que se observa en los pacientes bipolares.

Algunos anticonvulsivantes, como la difenilhidantoina, la carbamazepina y el fenobarbital, disminuyen los valores de las hormonas tiroideas al estimular su degradación hepática y su excreción renal.

Se ha observado que algunas fenotiazinas, como la perfenazina o la clorpromazina, aumentan la concentración sérica de la tiroglobulina (TBG) o aumentan las concentraciones plasmáticas de la hormona tiroestimulante (TSH).

Los antipsicóticos como el haloperidol, el pimozide y el sulpiride aumentan la secreción de TSH y la respuesta TRH-TSH, por un mecanismo desconocido.

La clomipramina inhibe la conversión de T4 a T3, en tanto que la heroína y la metadona aumentan la concentración de tiroglobulina sérica.

**TABLA 2**  
Fármacos que modifican la función tiroidea

Psicofármacos	Otros Fármacos
Clomipramina	Andrógenos
Anfetaminas	Antinflamatorios no esteroideos
Heroína	Cimetidina
Metadona	Clofibrato
Carbamazepina	Dopamina
Difenilhidantoina	Estrógenos
Fenobarbital	Furosemina
Clorpromazina	Gama interferón
Haloperidol	Glucocorticoides
Pimozide	Heparina
Perfenazina	Ketoconazol
Sulpiride	Propanolol
Sales de litio	Salicilatos
	Sulfonilureas
	Yodo

## Hiperprolactinemia

Los neurolépticos y algunos antipsicóticos atípicos como el amisulpride, la risperidona y su metabolito activo la paliperidona, producen aumento de las concentraciones de prolactina por su acción sobre la vía dopaminérgica tubero-infundibular, que proyecta desde el hipotálamo hasta la hipófisis anterior (STAHL, 1999).

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en esta vía produce hiperprolactinemia que en un buen número de casos permanece asintomática pero que puede manifestarse como ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, infertilidad, oligomenorrea y amenorrea (HADDAD y WIECK, 2004; BYERLY *et al.*, 2007).

BUSHE y SHAW (2007) encontraron cifras altas de prolactina en el 38% de una cohorte de 194 pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, fenómeno que fue más común en mujeres (52% vs. 26%).

## Osteoporosis

La osteoporosis es frecuente en los trastornos mentales y ocasiona morbilidad significativa. La mayoría de los neurolépticos producen hiperprolactinemia que se asocia con pérdida ósea.

MISRA *et al.* (2004) revisaron 160 artículos publicados en MEDLINE entre 1976-2004 encontrando que la esquizofrenia y los trastornos afectivos se asocian con alteraciones en el metabolismo óseo que se relaciona con otros factores como alteraciones nutricionales, tabaquismo e hipogonadismo hipogonadotrópico que pueden acompañarse o no de hiperprolactinemia.

La hiperprolactinemia puede ocasionar pérdida ósea si se asocia con amenorrea no tratada o con deficiencia de testosterona en el hombre. Además, el litio, la carbamacepina y el valproato pueden impactar en forma negativa el metabolismo óseo.

## MONITOREO CLÍNICO Y PSICOFÁRMACOS

Los pacientes con TB deben ser monitoreados periódicamente de acuerdo con los fármacos prescritos. El clínico debe estar atento a detectar en forma temprana fluctuaciones o cambios en el peso corporal, la presión arterial, la glicemia y el perfil lipídico.

### Carbonato de litio

Cuando se tratan pacientes con litio se debe realizar una historia clínica y un examen físico adecuados. Se recomienda solicitar al iniciar el tratamiento las siguientes pruebas: electrolitos incluyendo calcio, cuadro hemático completo, parcial de orina, nitrógeno ureico y urea, creatinina y pruebas de la función tiroidea que incluya hormona tiroide estimulante (TSH), tiroxina (T4) y triiodotironina (T3).

Si el paciente es mayor de 40 años se debe solicitar un electrocardiograma y depuración de creatinina si se sospecha compromiso de la función renal. En las mujeres es preciso solicitar una prueba de embarazo antes de iniciar las sales de litio.

En los pacientes que toman litio se debe monitorear cada mes, durante los primeros cuatro meses y después cada seis meses, los niveles de litemia, los electrolitos, el cuadro hemático completo, el parcial de orina, el nitrógeno ureico, la urea, la creatinina y las pruebas de la función tiroidea.

### Valproato

Los exámenes basales en los pacientes a quienes se prescribe valproato incluyen: pruebas de función hepática, tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT), recuento de plaquetas, cuadro hemático completo y prueba de embarazo. Cuando se estabiliza la dosis terapéutica se deben monitorear estos mismos exámenes cada seis meses.

## Carbamazepina

Antes de iniciar este fármaco es necesario solicitar pruebas de función hepática, tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT), recuento de plaquetas, cuadro hemático completo y prueba de embarazo.

Los niveles séricos de carbamazepina y el cuadro hemático completo deben ser monitoreados cada 7-14 días durante los primeros cuatro meses. Cuando se logre alcanzar la dosis terapéutica se repetirán las pruebas de función hepática, tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT), recuento de plaquetas y el cuadro hemático completo cada seis meses.

## Antipsicóticos atípicos

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Norteamericana para el Estudio de la Obesidad, publicaron sus guías para monitorear al paciente que recibe antipsicóticos atípicos (2004).

Al iniciar el tratamiento se debe obtener una historia médica completa, valorar el peso corporal, medir la circunferencia abdominal y valorar la presión arterial, la glicemia en ayunas y el perfil lipídico. Al realizar la historia clínica es preciso indagar por antecedentes como historia personal o familiar de obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Estas valoraciones deben ser realizadas a las 4, 8 y 12 semanas después de iniciado el tratamiento y después cada 4 meses. En algunos casos es necesario solicitar un electrocardiograma y electrolitos.

Si el paciente gana más del 5% del peso inicial el clínico debe contemplar la posibilidad de cambiar el antipsicótico. Igual medida

debe tomarse si el paciente aunque se encuentre mentalmente estable presenta dislipidemia o aumento de peso.

## Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida son imprescindibles para mantener la estabilidad clínica.

COLOM y VIETA (2004) recomiendan

- El paciente bipolar debe modificar los hábitos que le impidan dormir unas 7-9 horas diarias, llevar una dieta adecuada, hacer ejercicio o practicar un deporte en forma regular y nunca durante una fase maniaca o hipomaniaca, porque empeora la situación debido al exceso de estimulación.
- Pasar una noche en vela porque está trabajando, estudiando o bailando por el alto riesgo de desencadenar un episodio maniaco.
- Los pacientes que toman litio no deben iniciar en forma brusca una dieta hiposódica por el riesgo de presentar síntomas de intoxicación por litio.
- El paciente debe aprender a afrontar el estrés, evitando realizar atribuciones excesivamente simplistas o psicologistas, para evitar las recaídas.
- Para muchos pacientes será útil aprender una técnica de relajación o una técnica de respiración controlada o diafragmática.

Si el enfermo bipolar presenta diabetes o hipertensión debe enrolarse y participar en programas de autocuidado dirigidos al tratamiento de estas patologías.

## CONCLUSIONES

Varias enfermedades médicas ocurren o tienen comorbilidad en los pacientes bipolares influyendo en el curso, tratamiento y pronóstico de este trastorno, que de por sí, es uno de los trastornos que más incapacidad ocasiona.

Incorporar los cuidados médicos al tratamiento del TB constituye un aspecto importante y permite un mejor seguimiento del enfermo bipolar.

Las pruebas paraclínicas solicitadas al iniciar el tratamiento y monitoreadas en forma periódica durante el transcurso del mismo, varían de acuerdo con los psicofármacos prescritos pero, sin lugar a dudas, permiten el tratamiento integral del individuo con TB y estimulan su adherencia al tratamiento.

## REFERENCIAS

- Allison DB, Fontaine KR, Heo M, *et al.* The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60:215-220, 1999.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004.
- Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Javaras K, Hess E. Comorbidity of Fibromyalgia and Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry* 67:1219-1225, 2006.
- Benazzi F. Organic hypomania secondary to sibutramine-citalopran interaction. *J Clin Psychiatry* 63(2):165, 2002.
- Boccheta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 12:2-23, 2006.
- Bunevicius R, Prange AJ Jr: Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Psychopharmacol* 3:167-174, 2000.

- Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 21(7):768-73, 2007.
- Byerly M, Suppes T, TRan QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorder: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 27(6):639-61, 2007.
- Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 51:492-501, 2006.
- Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry* 159:116-121, 2002.
- Colom F, Vieta E. *Manual de psicoeducación para el trastorno bipolar*. Ars Medica, Barcelona, 2004.
- Cordeiro Q, Vallada H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 5(3):283-4, 2002.
- Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 7:424-430, 2005.
- Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 160:112-117, 2003.
- Faglioni A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 27:424-430, 2005.
- Faglioni A, Kupfer DJ, Scott J, et al. Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc* 15:123-127, 2006.
- Faglioni A, Kupfer DJ, Rucci P, et al. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65:509-514, 2004.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-1727, 2002.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005.

- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, *et al.* A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:62-69.
- Joffe G, Takala P, Tchoukhine E, Hakko H, *et al.* Orlistat in clozapine or olanzapine treated patients with overweight or obesity: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 11:150-8, 2008.
- Karagianis J, Rosenbluth M, Tohen M, Ascher-Svanum H, *et al.* Reviewing CATIE for clinicians: balancing benefit and risk using evidence-based medicine tools. *Curr Med Res Opin* 23(10):2551-57, 2007.
- Keck PE, McElroy S. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 64(12):146-135, 2003.
- Kent GN, Stuckey BG, Allen JR, *et al.* Post-partum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol Oxf* 51(4):429-438, 1999.
- Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, *et al.* Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6(5):368-73, 2004.
- Krishnan R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Medicine* 67:1-8, 2005.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, *et al.* Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 145(5):579-84, 2001.
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, *et al.* Post-partum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a non selected population. *Thyroid* 10(1):71-77, 2000.
- Marangell LB, Ketter TA, George MS, *et al.* Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry* 154:224-230, 1997.
- McCoy SJ, Beal JM, Watson GH. Endocrine factors and postpartum depression. A selected review. *J Reprod Med* 48(6):402-408, 2003.
- McElroy SL, Frye MA, Altshuler LL, Suppes T, Helleman G, Black D, *et al.* A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramato in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord* 9(4):426-354, 2007.
- McElroy SL, Frye MA, Suppes T, *et al.* Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:207-213, 2002.

- McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 65(5):634-651, 2004.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 17(2):83-93, 2005.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Beber JL, Woldeyohannes Ho, Law CW, *et al.* Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 20(4):406-416, 2007.
- Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 65(12):1607-18, 2004.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-342, 2002.
- Rosack J. FDA to require diabetes warning on antipsychotics. *Psychiatr News* 38:1-2, 2003.
- Schneck CD, Miklowitz DJ, Calabrese JR, Allen MH, Thomas MR, Wisniewski SR, *et al.* Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systemic Treatment Enhancement Program. *Am J Psychiatry* 161(10):1902-8, 2004.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, *et al.* Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:561-566, 2002.
- Stahl SM. *Psicofarmacología de los antipsicóticos*. Martin Dunitz, Londres 1999.
- Taddei S, Dhiadoni L, Salvetti G, Viridis A, Salvetti A. Obesity and endothelial dysfunction. *G Ital Cardiol* 7(11):715-723, 2006.
- Téllez-Vargas J. Tiroides y enfermedad afectiva. *Avances* 2:136-152, 2001.

# Antidepresivos en el trastorno bipolar

*Manuel Ortega Sánchez, MD  
Pastor Oropeza Herrera, MD*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha dado cada vez más importancia al tratamiento de la Depresión Bipolar (DB) debido, en buena parte, a la toma de conciencia de los largos períodos de tiempo que pasan los pacientes en esta fase de la enfermedad. Los trabajos de Judd *et al.* (2002) sobre la evolución del Trastorno Bipolar (TB), han tenido una amplia difusión y repercusión. Los autores observaron que los pacientes con TB-I seguidos por más de 12 años presentan síntomas en el 47 % de las semanas, pasando 3.4 veces más tiempo en depresión que en manía. De otra parte, los pacientes con TB-II pasan el 54 % de las semanas con síntomas, siendo el tiempo en depresión 37 veces más frecuente (Judd *et al.*, 2003).

Entre los psiquiatras, la utilización de antidepresivos (AD) en el TB es una práctica frecuente. KUPFER *et al.* (2002) al analizar el registro del Centro Stanley de Trastorno Bipolar, hallaron que de los 2,839 pacientes incluidos, aproximadamente el 70% utilizaba más de una medicación, siendo los antidepresivos los de mayor uso (54%) seguidos por los anticonvulsivantes (42.7 %). Por su

parte los datos del registro del Medicaid en California (SHI *et al.*, 2004) muestran que de los 3,797 pacientes bipolares que consultaron entre 1993 y 1999, el 47 % recibió antidepresivos sin un estabilizador del humor (EH). Esta práctica, que a la luz de los conocimientos actuales luce inadecuada, ha sido revisada recientemente por BALDESARINI *et al.* (2007), quien observó que la medicación más prescrita a un grupo de 7,760 con TB-I de la base de datos del U.S. National MarketScan eran los antidepresivos (50%) seguidos de los EH (25%), sedantes (15%) y antipsicóticos (11%). El hallazgo más sorprendente es que el 55% de los TB-I y el 65% de los TB-II tenían indicados los antidepresivos en monoterapia.

Estas cifras varían si se comparan con los datos de ingreso de los primeros 500 pacientes al “Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder” (STEP-BD). De ellos el 73.6% tenían TB-I, 23% TB-II y 3.4% un TB no especificado (NE). En esta serie las medicaciones más utilizadas fueron los EH (71.9%) seguido por los antidepresivos (40.6%). El 11% de los pacientes estaban siendo tratados con EH en monoterapia y no se reporta el porcentaje de pacientes en monoterapia con AD (GHAEMI *et al.*, 2006)

El “Consenso de Expertos en el Tratamiento del TB del año 2000” recomienda la combinación de EH y AD como alternativa de primera línea en el tratamiento de la DB severa y como estrategia alternativa para las depresiones leves y moderadas (SACHS *et al.*, 2000). Para el año 2004, en Venezuela el 50% de 259 psiquiatras preferían como estrategia de entrada para DB moderadas el tratamiento conjunto de EH y AD (ORTEGA *et al.*, 2007).

Al aproximarnos a la evidencia científica sobre el uso de AD en el TB encontramos que para julio de 2007 el número total de artículos encontrados en Medline bajo los descriptores de “bipolar AND “antidepressants” -en el título y el resumen- fue de 689. En los últimos 10, 5 y 2 años encontramos 412, 332 y 135

respectivamente lo que da un promedio aproximado de 65 artículos por año.

Estos datos que destacan la frecuencia con la que son utilizados los AD en la DB y el interés científico que despiertan pudieran llevar a la conclusión de que existe un amplio acuerdo sobre el tema. Nada más lejos de la realidad; es difícil que exista un área dentro de esta compleja enfermedad en la que existan más y mayores controversias.

## DOS VISIONES CONTRAPUESTAS

Las particularidades del uso de los AD en el TB se remontan a los inicios del uso de estos fármacos. KUHN (1958), en su clásico trabajo sobre la eficacia de la imipramina en el tratamiento de la depresión, al reportar su experiencia con 500 pacientes, señala: “...en individuos predispuestos puede dar origen a una condición semejante a un estado maniaco o precipitar una verdadera manía, por ejemplo, actuar como estimulante y producir una sensación de euforia... En psicosis maniaco-depresivas definidas... el efecto es menos favorable. Tales depresiones parecen responder menos bien y existe la tendencia a virar a una fase maniaca. El clorhidrato de imipramina no es la droga de elección para la manía y puede, incluso, incrementar la agitación maniaca.”

En la actualidad existen dos posiciones sobre el uso de los AD en el TB. Un grupo de psiquiatras sostienen que estas medicaciones son de vital importancia en el tratamiento de la DB mientras que otros estiman que no deberían indicarse por los importantes riesgos que su uso conlleva.

La polémica se agudiza a raíz de la aparición en el año 2002, de la segunda edición de las Guías de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) sobre el TB las cuales modificaron las pautas existentes desde 1994 recomendando un uso más conservador y restringido de los AD en la DB (HIRSCHFELD *et al.*, 2002). Este hecho

generó una fuerte respuesta de un grupo de psiquiatras ingleses y, especialmente, alemanes liderados por MÖLLER y GRUNZE conocidos como “El grupo Munich” quienes consideraron exagerada esta restricción. La réplica no se hizo esperar y en *Bipolar Disorder* de diciembre de 2003 bajo el título de “Antidepressants in bipolar disorders: the case for caution” GHAEMI *et al.* publican una exhaustiva revisión del tema y puntualizan las diferencias de ambas posturas. En la Tabla 1 se resumen las principales áreas de conflicto.

**TABLA 1**  
**Áreas de conflicto del uso de antidepresivos en el TAB.**

Aspecto	En pro de los antidepresivos	En contra de los antidepresivos
Viraje a manía	Bajo	Alto
Riesgo suicida	Lo disminuyen	No hay pruebas El Litio sí las tiene
Efectividad en la DB	Son efectivos	No son mejores que los EH
Efectividad de los EH	Poca en Depresión Bipolar	Litio y Lamotrigina son buenos antidepresivos
Riesgo de los AD	Se han exagerado	Riesgos de viraje y de inducción de ciclos rápidos
Indicación de AD	Frecuente con EH	Sólo en depresiones severas
Tiempo de uso	Largo tiempo, no menos de 12 meses	Descontinuar al mejorar, salvo en antecedente de recaídas al descontinuar

Fuente: Ghaemi *et al.* Antidepressants in bipolar disorders: the case for caution. *Bipolar Disorder*; 5;421-433, 2003. Modificado.

Esta controversia se mantiene vigente, siendo los principales puntos en discusión:

- Dudas sobre la efectividad de los antidepresivos en la DB
  - i. Efectividad en la depresión aguda
  - ii. Duración del efecto antidepresivo

- Los posibles riesgos del uso de antidepresivos
  - i. Viraje a manía
  - ii. Inducción de ciclos rápidos (CR)

## **EFFECTIVIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN BIPOLAR (LAS EVIDENCIAS)**

Existe amplia diferencia entre el número de ensayos clínicos en los que se utilizan antidepresivos en depresiones unipolares y bipolares. Para julio de 2007 se encuentran en Medline un total de 960 ensayos del uso de AD en depresión, de los cuales menos del 10% (86) corresponden a DB. Una de las razones de esta marcada diferencia es la exclusión de los pacientes bipolares en la mayoría de los estudios con AD. Esta práctica se traduce en la escasa evidencia con la que se cuenta a la hora de evaluar la efectividad de los antidepresivos en la DB.

## **¿SON EFECTIVOS LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN BIPOLAR?**

A primera vista la respuesta podría parecer obvia dada la gran evidencia que existe en relación con la eficacia de los antidepresivos en la depresión. La hipótesis más lógica pareciera ser: “si los antidepresivos han demostrado ser útiles en la depresión unipolar deberían serlo también en la depresión bipolar”.

GHAEMI y HSU (2005) revisaron los trabajos publicados hasta el año 2003 sobre el uso de AD en la DB, cuyos resultados se resumen en la Tabla 2.

**TABLA 2**  
**Antidepresivos utilizados en el tratamiento de la depresión bipolar**

Fármaco	N° de estudios	Total pacientes	Hallazgos
Imipramina	8	829	Equivalente al litio en eficacia Alto índice de viraje
Desipramina	2	27	Equivalente al litio en eficacia Equivalente al bupropion al usar con litio Alto índice de viraje
Tranilcipromina	1	56	Más efectivo que la imipramina cuando se combina con litio Viraje equivalente a la imipramina
Moclobemida	2	537	Bajo índice de viraje Datos sólo en TAB-II sin EH
Bupropión	3	99	Equivalente a la desipramina Bajo viraje a manía
Fluoxetina	3	225	La deficiente metodología dificulta la evaluación de los resultados Probablemente similar a tricíclicos en efectividad y viraje
Paroxetina	2	144	Equivalente al litio (niveles >0.8meq/lit) Bajo viraje a manía
Sertralina	1	64	No hay resultados
Venlafaxina	1	64	No hay resultados
Total	23	2,045	

Fuente: Ghaemi SN, Hsu DJ. Evidence-based pharmacotherapy of bipolar disorder. En: Evidence-Based Psychopharmacology. Editado por Stein D, Lerer B y Stahl S. Cambridge University Press. Cambridge 2005. Modificado

Como podemos apreciar la información disponible en 2003 se reducía a 23 estudios que incluían aproximadamente unos 2000 pacientes. El análisis de los resultados nos permite concluir que sobre el uso de AD en la DB:

- Existe poca evidencia científica.
- Los antidepresivos tricíclicos son los más estudiados, teniendo una eficacia similar al litio pero con un alto riesgo de viraje.

- Los IMAO son medicaciones efectivas.
- Hay pocos datos sobre los ISRS. La paroxetina es la más estudiada con una eficacia equivalente al litio y bajo riesgo de viraje. La fluoxetina parece ser igualmente efectiva pero la poca solidez metodológica de los estudios no permite confirmarlo.
- El bupropion es una alternativa válida por su eficacia y bajo viraje a la manía.

Un año después, GIJSMAN *et al.* (2004) publican una revisión sistemática y un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorios, doble ciego de la eficacia y seguridad de los antidepresivos en el tratamiento agudo de la DB. Se toman como criterios la respuesta al tratamiento y el porcentaje de viraje a manía. De los 23 estudios publicados sólo 12 cumplían con los criterios preestablecidos: 5 comparan antidepresivos con placebo, 4 comparan dos antidepresivos entre sí y 3 con otro tipo de medicación. En estos trabajos se incluyeron un total de 1088 pacientes de los cuales el 75% recibían junto con el AD un EH o antipsicóticos atípicos. Los resultados en relación con la eficacia fueron los siguientes:

- Antidepresivos vs. placebo:
  - Respuesta: se incluyeron 4 trabajos con resultado a favor del uso de antidepresivos. Riesgo Relativo = 1.86, IC (95%) = 1.49-2.30; NNT = 4.2, IC (95%) = 3.2-6.4.
  - Remisión: se evaluaron 2 trabajos. Se obtuvo un Riesgo Relativo = 1.41, IC (95%) = 1.11-1.80. NNT = 8.4, IC (95%) = 4.8-33. Igualmente a favor de los antidepresivos.
- Tricíclicos vs. otros antidepresivos
  - Respuesta: se incluyeron 4 estudios. Los resultados favorecieron a los antidepresivos no tricíclicos sin alcanzar significación estadística. Riesgo Relativo = 0.84, IC (95%) = 0.67-1.06.

- Remisión: se tomó en cuenta un solo estudio que comparó imipramina con paroxetina sin encontrar diferencias. Riesgo Relativo = 0.84, IC (95%) = 0.47-1.48.

El resultado del metanálisis favorece ampliamente la utilización de antidepresivos en la DB, ya que serían casi 2 veces más eficaces que el placebo. Además, todos los fármacos estudiados (ADT, IMAO, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, bupropion) demostraron igual eficacia. Este estudio tuvo gran repercusión debido a que inclinaba la balanza hacia la utilización de los antidepresivos en la DB.

Un año más tarde, GHAEMI y GOODWIN (2005) hacen una serie de observaciones al metanálisis de Gijzman. Sus principales críticas son:

- Se incluyen solamente 5 estudios que comparan AD versus placebo siendo éste un número muy reducido para un metanálisis.
- Al estudio de TOHEN *et al.* (2003), en el cual se investiga la eficacia de la combinación Fluoxetina/Olanzapina vs. Olanzapina vs. placebo, se le adjudicó el 70% del peso del metanálisis, lo cual genera un claro desequilibrio. Además, este estudio que fue la base de la aprobación por la FDA de esta combinación en DB aguda, no contiene ningún brazo de fluoxetina dado que se comparó Fluoxetina/Olanzapina con Olanzapina/Placebo.
- En el estudio de COHN *et al.* (1989) algunos pacientes se encontraban en tratamiento con litio y su distribución en los dos grupos (fluoxetina o placebo) no fue aleatoria, lo cual ocasionó que en el grupo de fluoxetina, el 37% estuviera con litio y sólo el 21% en el brazo con placebo, resultado que puede explicar el mejor comportamiento del grupo con AD.
- El estudio de NEMEROFF *et al.* (2001) compara la eficacia de paroxetina, imipramina y placebo como coadyuvantes del

tratamiento con litio. El resultado demuestra que si los niveles de litio se encuentran por encima de 0.8 meq/lt, no hay diferencia entre el litio administrado en monoterapia o en combinación con paroxetina. En otras palabras, el antidepresivo fue mejor que el litio si sus concentraciones se encontraban por debajo de sus niveles óptimos.

Como se puede apreciar la controversia sobre la utilidad de los antidepresivos en la DB vuelve a retomarse. En estos últimos dos años han sido publicados varios artículos que aportan información valiosa sobre el tema.

- SCHAFFER *et al.* (2006) compararon lamotrigina (LTG) vs citalopran como coadyuvantes a EH en un ensayo aleatorio doble ciego con 20 pacientes (12 TB-I, 8 TB-II; 4 CR) por 12 semanas. Las variables fueron: mejoría en los síntomas depresivos y viraje a manía. Los instrumentos utilizados: HAMD, MADRS, YMRS, CGI. Todos los pacientes se encontraban con EH (litio, divalproato, carbamacepina) solos o en combinación. La dosis promedio de citalopram fue de 21 mg/día y la de lamotrigina 100 mg/día para los que no estaban con divalproato y 81.3 para los que sí. Los resultados obtenidos muestran una mejoría similar de los síntomas depresivos en ambos grupos con una respuesta global de 31.6% a las 6 semanas y 52.6% a las 12 semanas. En los dos grupos el 10% de los pacientes viraron a manía. En relación con el abandono 7 de los 10 pacientes con LTG terminaron el estudio y 5 del grupo con citalopram. Los autores concluyen que los estudios deben prolongarse a 12 semanas para poder apreciar el verdadero efecto terapéutico y que ambas medicaciones pueden ser de utilidad en el tratamiento agudo de la DB y recomiendan realizar nuevos estudios con mayor número de pacientes.
- FONSECA *et al.* (2006) publicaron un ensayo abierto en el que se utilizó escitalopram en pacientes con DB. Se enrolaron 20 pacientes por 12 semanas a quienes se les aplicó HAMD, YMRS

y CGI. Se evidenció una disminución en la escala de Hamilton de Depresión de 12 puntos y en la CGI de 3.3 puntos. El 75% de los pacientes tuvo eventos adversos de leve a moderada intensidad con 4 abandonos 3 por viraje a manía o hipomanía y 1 por ideación suicida. Es el primer trabajo reportado de escitalopram en BD y deja abierto el campo para estudios controlados.

- Post *et al* (2006) publicaron los primeros datos de un estudio multicéntrico, controlado con placebo, aleatorio, doble ciego, de 10 semanas de duración que tuvo como objetivo estudiar el viraje a manía y la eficacia de 3 antidepresivos: bupropion (N=51), sertralina (N=58) y venlafaxina (N=65) en la DB. Se estudiaron 184 pacientes (TB-I 76%, TB-II 23%, NE 1%, CR 27%) que se encontraban en tratamiento con uno o dos EH y se les administró de manera coadyuvante uno de los 3 antidepresivos o placebo. Los instrumentos utilizados fueron: IDS, CGI-BP, YMRS. Las dosis promedio fueron: bupropion 286 mg/día, sertralina 192 mg/día y venlafaxina 195 mg/día. Se observó un alto porcentaje de retiros del estudio: bupropion 31%, sertralina 41% y venlafaxina 45%. Las tasas de respuesta (bupropion 49%, sertralina 53% y venlafaxina 51%.  $p=0.68$ ) y de remisión (bupropion 41%, sertralina 36% y venlafaxina 34%.  $p=0.29$ ) muestran una eficacia similar para los 3 antidepresivos, cercanas al 50%.
- Sin duda el estudio más importante de estos últimos años es un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorio, doble ciego, de 26 semanas realizado por SACHS *et al.* (2007) quienes estudiaron 366 pacientes del proyecto STEP-DB en 22 centros en Estados Unidos. El objetivo fue determinar si en pacientes con DB el uso de antidepresivos con EH es más efectivo y menos riesgoso que el uso de estabilizadores con placebo. Se admitieron 366 pacientes (TB-I = 68%, TB-II = 32%) de los cuales 93 recibieron EH más paroxetina (rango de dosis: 10-40 mg/día), 86 EH y bupropion (rango de dosis: 150-375 mg/día), y

187 EH con placebo. Como instrumento se utilizó el Clinical Monitoring Form con sus dos subescalas: SUM-D (para depresión) y SUM-ME (para hipomanía y manía). La variable de estudio primaria fue “Recuperación duradera” que fue definida como la permanencia por lo menos durante 8 semanas en eutimia. Se incluyeron otras medidas secundarias de eficacia de las cuales las más importantes fueron: “Recuperación Transitoria” (de 1-7 semanas de eutimia), “Respuesta Efectiva” (disminución del 50% o más en la subescala de SUM-D sin viraje a hipomanía/manía). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3  
Porcentaje de recuperación en el estudio de Sachs et al. 2007

Variable	EH +AD	EH + Placebo	P
Recuperación duradera	42 (23.5 %)	51 (27.3 %)	0.40
Remisión transitoria	32 (17.9 %)	40 (31.4 %)	0.40
Respuesta efectiva	58 (32.4 %)	71 (38 %)	0.27

Como se puede apreciar no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables de eficacia utilizadas, lo cual permite concluir que la utilización de EH con antidepresivos no es más útil que el uso de EH solos.

Este estudio tiene características particulares que hacen que sus resultados puedan ser generalizados. Se incluyeron pacientes con trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias y síntomas psicóticos debido a la alta prevalencia de estas condiciones en los pacientes bipolares. Además, les permitía decidir si no deseaban ser aleatorizados a alguno de los dos antidepresivos lo que es más parecido a lo que acontece en el trabajo cotidiano y, por último, la variable primaria que se seleccionó fue diferente a las que tradicionalmente se utilizan. En este sentido, las medidas frecuentemente usadas son cortes transversales que reflejan la mejoría de los síntomas en las escalas seleccionadas.

En el estudio se incorporó un criterio de tiempo que implicaba la necesidad de preservar la mejoría durante 8 semanas que es congruente con las expectativas de los clínicos, quienes deseamos que el fármaco no solo disminuya la sintomatología sino que mantenga la mejoría.

## ¿ES ÚTIL MANTENER LOS ANTIDEPRESIVOS POR LARGO TIEMPO EN LA DB?

Si la evidencia para la eficacia del tratamiento agudo de la DB es escasa es fácil imaginar que los datos sobre la duración de los efectos a largo plazo es aún más restringida. No obstante, tanto las Guías de la APA (HIRSCHFELD *et al.*, 2002) como el consenso de expertos del 2000 (SACHS *et al.*, 2000) sostienen que la duración del tratamiento antidepressivo en pacientes bipolares debe ser más breve que en los unipolares, estimándose que no es conveniente que sobrepase los 6 meses.

GHAEMI *et al.* (2001) realizaron una revisión sistemática que abarcó el período 1966-2000 que tuvo como objetivo seleccionar los ensayos controlados, aleatorios, doble ciego con una duración mayor de 6 meses que comparan antidepressivos entre ellos o contra placebo. El resultado de la búsqueda mostró que sólo 7 estudios cumplían con los requisitos. Veamos la síntesis de estos trabajos hecha por los revisores:

- PRIEN *et al.* (1973) siguieron durante 2 años a 44 pacientes bipolares hospitalizados por un episodio depresivo y compararon litio, imipramina y placebo. Resultado: litio mejor que el placebo y placebo igual a imipramina.
- WEHR y GODDWIN (1979) siguieron 5 mujeres bipolares por 27 meses, en promedio, comparando litio *versus* litio con desipramina. Las pacientes con desipramina presentaron menos síntomas depresivos pero el tiempo para la aparición de episodios de manía o depresión fue menor en el grupo de

desipramina y litio (33 días) que en el de litio solo (127 días).

- QUITLIN (1981) estudió 75 pacientes aleatorizados a litio o litio con imipramina durante 19 meses. La recaída en depresión fue igual en ambos grupos. La aparición de episodios maníacos fue 2 veces mayor en el grupo con imipramina.
- KANE *et al.* (1982) compararon en un estudio prospectivo controlado con placebo pacientes con depresión unipolar (N=27) con pacientes con TB-II (N=22) en un estudio con tres brazos: litio, imipramina y litio más imipramina seguidos por 11 meses. Cuando se utilizó litio bien sea en monoterapia o con imipramina las recaídas en depresión fueron menores que las del grupo placebo. En depresión unipolar fueron estadísticamente significativas pero no en las DB ( $p=0.12$ ). La imipramina no fue eficaz en ninguno de los grupos.
- PRIEN *et al.* (1984) estudiaron 117 pacientes bipolares que se mantuvieron estables durante 2 meses con litio e imipramina. Un grupo continuó con la combinación, otro solamente con litio y el tercero con imipramina fueron seguidos durante 2 años. El grupo de litio y el de litio con imipramina no se diferenciaron en el número de recaídas depresivas o maníacas. El grupo con imipramina presentó más virajes a manía (53%) en comparación con la combinación de litio e imipramina (28%) y con el brazo de litio (26%).
- SACHS *et al.* (1994) compararon bupropion (N=9) contra desipramina (N=10). En este estudio no hubo un brazo con placebo ni se determinó claramente la duración que estuvo cercana al año. La efectividad de ambos grupos fue similar (alrededor del 50%), pero la tasa de viraje fue de 50% para el grupo con desipramina y de 11% para el de bupropion.
- ÁMSTERDAM *et al.* (1998) realizan un estudio retrospectivo de 80 pacientes con TB-II comparando fluoxetina contra placebo por

52 semanas y con un grupo de 89 pacientes con depresión unipolar. El riesgo de recaída en depresión con fluoxetina fue de 50% en los pacientes TB-II versus 69% en los unipolares. El viraje a manía fue de 5% en los TB-II contra 0% en los unipolares. Los datos contra placebo presentan importantes inconsistencias metodológicas.

La interpretación de estos trabajos no es fácil de hacer por las diferencias en los estudios y las dificultades metodológicas de algunos de ellos. No obstante, ninguno de los trabajos respalda el beneficio de utilizar tratamiento antidepresivo a largo plazo en los pacientes bipolares. Hay que hacer la salvedad de que la mayoría de los estudios fueron realizados con antidepresivos tricíclicos dejando abierta la pregunta si los nuevos antidepresivos se comportarían de la misma manera y es clara la necesidad de nuevos y mejores estudios.

ALTSHULER *et al.* (2001) publicaron un trabajo de tipo retrospectivo cuyo objetivo era estudiar el impacto de la suspensión de los antidepresivos en pacientes con TB que han respondido al tratamiento combinado con EH y antidepresivos. Se evaluaron los datos de las historias de 44 pacientes bipolares (TB-I = 39; TB-II = 5) usando como criterio el puntaje en el CGI-BP el cual fue adjudicado *a posteriori* por los investigadores, basándose en las notas de evolución de las historias. La variable estudiada fue la recaída en depresión o manía. Los antidepresivos utilizados fueron: ISRS (17), tricíclicos (14), bupropion (9) e IMAO (4). Después de un año se compararon los pacientes que suspendieron el antidepresivo antes de los seis meses (N=25) y los que lo continuaron (N=19). En el grupo que suspendió la medicación, el 68% había recaído versus el 32% de los que continuaron. A pesar de su diseño retrospectivo y, por consiguiente, de no haber aleatorizado a los pacientes, este trabajo generó mucha expectativa al mostrar la conveniencia de mantener los antidepresivos por largo tiempo en pacientes con DB.

Años más tarde, ALTSHULER *et al.* (2003) publican un estudio prospectivo, abierto, no controlado, ni aleatorio en el que se evalúa la repercusión que tiene la continuación o suspensión del tratamiento antidepresivo en pacientes con DB que han alcanzado una remisión con el uso combinado de EH y antidepresivos. Se estudiaron 84 pacientes (TB-I 63%, TB-II 29%, NE: 6%, esquizoafectivos: 2%) utilizando el CGI-BD por un año. Se dividieron en dos grupos aquellos que suspendieron el antidepresivo antes de los 6 meses (grupo de discontinuación) y los que lo mantuvieron más allá de ese tiempo (grupo de continuación). El 70% de los que discontinuaron recayeron antes del año, cifra que contrastó con el 36% del grupo de continuación. Otro dato para tener en cuenta, es que de los que continuaron con el antidepresivo, de aquéllos que lo suspendieron entre los 6 y 12 meses, recayó el 53% en comparación con los que se mantuvieron por los 12 meses en los que la recaída sólo sucedió en el 24%.

JOFFE *et al.* (2005) realizaron un estudio con una metodología parecida a la de Altshuler (abierto, no controlado, no aleatorio, naturalístico), en el cual siguen por 1 año a 59 pacientes bipolares tipo I y II que habían respondido a un tratamiento combinado de antidepresivos con EH por un mínimo de 4 semanas. Como instrumentos utilizaron una modificación de la carta de vida del NIMH y las escalas de HAMD y YMRS. Analizaron dos grupos: uno en el que se mantuvo el tratamiento antidepresivo por menos de 6 meses y el otro por más de 6 meses. A su vez este último se subdividió en los que continuaron por menos de 12 meses y los que cumplieron los 12 meses del estudio. La tasa total de recaída en depresión al año fue de 66%, pero hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que discontinuó antes de los 6 meses (90%) y los que la mantuvieron (54%). Al subdividir el grupo que se mantuvo observaron que los que estuvieron entre 7-11 meses el 75% recayeron en depresión *versus* el 44% de los que se mantuvieron por 1 año. Las recaídas en manía no fueron estadísticamente significativas.

Los resultados fueron similares a los reportados por ALTSHULER en sus dos trabajos y a pesar de tratarse de estudios abiertos inclinaban la balanza hacia la utilidad de mantener los antidepresivos por tiempo prolongado (más de 1 año).

## RIESGOS DEL USO DE ANTIDEPRESIVOS

CRANE (1956) en un análisis de los efectos psiquiátricos de la iproniacida en 22 pacientes, reporta que 19 de ellos han presentado alguna manifestación psiquiátrica y que 1 de ellos ameritó hospitalización psiquiátrica por 2 años: “La iproniacida genera agresividad e hiperactividad aún en personas que eran tranquilas y aisladas... La respuesta típica es hiperactividad y euforia.”

A partir de estas primeras experiencias con el uso de AD se generó la preocupación por la presentación de un efecto deletéreo en los pacientes bipolares bien por la precipitación de episodios de manía o por inducir un cambio en el patrón de la enfermedad que intensificara la inestabilidad afectiva con un mayor número de episodios afectivos, lo que conocemos como Ciclos Rápidos (CR).

Precisar el efecto desestabilizador de los AD no ha sido tarea fácil por las características propias de la enfermedad. El TB se caracteriza por la aparición espontánea de episodios maníacos y depresivos, por consiguiente, el paso de depresión a manía es un fenómeno esperable. De la misma manera, la historia natural del trastorno presenta tendencia al acortamiento de los periodos de eutímia a medida que transcurren los años de enfermedad.

Ante este panorama aparecen varios interrogantes: ¿Las manifestaciones que observamos son efecto de los AD o forman parte del proceso morboso? ¿Existen diferencias entre los episodios maníacos por AD y los episodios espontáneos? ¿Cómo los diferenciamos? ¿Usamos un criterio cronológico, por ejemplo, el tiempo que transcurre entre el inicio del AD y la manía? ¿Es mejor

un criterio clínico como las diferencias en la sintomatología o la gravedad del episodio? ¿O un criterio evolutivo, por ejemplo, los cambios en el patrón de viraje previo? ¿Las manías por AD se consideran efectos secundarios de la medicación o son la inducción de un proceso intrínseco al TB? ¿El tratamiento se basa en la suspensión del AD y esperar que pase su acción euforizante o debemos tratarlo como una manía endógena? ¿Es igual el porcentaje de viraje en los diferentes subtipos de la enfermedad (TP I y TP II)? ¿El efecto de los antidepresivos es igual para todos ellos o depende de las características farmacodinámicas y/o farmacocinéticas? ¿Existen factores de riesgo que nos permitan reconocer los pacientes que son más vulnerables? Muchas de estas preguntas aún no tienen respuesta.

### **¿EXISTE UNA MAYOR TENDENCIA AL VIRAJE A MANÍA CON EL USO DE AD?**

A lo largo de estos 40 años se han publicado varios estudios que señalan los riesgos del viraje a manía con los AD. EL-MALLAKH y GHAEMI (2006) recomiendan que para evaluar este riesgo resultan más útiles los estudios naturalísticos que los estudios controlados debido, en parte, a que no se excluyen pacientes de alto riesgo como los abusadores de sustancias psicoactivas. Además, en los estudios controlados ante el inicio de los síntomas de manía los pacientes son discontinuados y muchas veces se reportan como un evento adverso por efecto colateral de la medicación y no como viraje.

En la Tabla 4 se muestra un resumen de los principales estudios no controlados presentados por GOODWIN y JAMISON en las dos ediciones de su importante libro (1990, 2007).

**TABLA 4**  
**Porcentaje de viraje a manía producida por antidepresivos**

Autor	Año	N	Tipo	% Manía/ Hipomanía	Observaciones
Prien *	1973	9	Prospectivo	67	Imipramina > Litio
Akiskal *	1977	40	Retrospectivo	35	Sólo estudió pacientes BP I
Wheeler *	1979	26	Prospectivo	70	En BP I manía e hipomanía. BP II sólo hipomanía
Quiylin *	1981	37	Prospectivo	24	Pacientes con Imipramina y Litio
Prien *	1984	72	Prospectivo	72	Imipramina (53%) > Litio + Imipramina (28%)
Kupfer *	1988	33	Prospectivo	3	Imipramina en unipolar (0.9%)
Altshuler †	1995	51	Retrospectivo	35	ADT > IMAO
Boerlin †	1998	79	Prospectivo	28	ISRS > ADT o IMAO
Bottlender †	1998	158	Retrospectivo	25	Hipomanía (16%) > Manía (10%)
Ghaemi †	2000	85	Prospectivo	55	Pacientes Dx como unipolares. No EH
Henry †	2001	95	Prospectivo	27	BP I = BP II. ADT (11%), Pcbdo (4%), ISRS (4%)
Goldberg †	2002	53	Retrospectivo	40	Mayor viraje abuso/dependencia OR=6.99
Joffe †	2002	113	Prospectivo	12	BP I > BPII
Post †	2003	127	Prospectivo	13	El grupo que se siguió por 1 año = 17.9 %
Ghaemi †	2004	78	Retrospectivo	48	BP sin EH (84%) > BP con EH (32%) > UNIP (=%)

Fuente: \* Goodwin y Jamison (1990); † Goodwin y Jamison (2007). Modificado

Se observa que el rango de viraje es del 3-72%, observándose en casi todos los estudios por encima del 25%. Si estimamos que con placebo se encuentra cercano al 5% podemos pensar que el riesgo de viraje es un peligro real y frecuente.

Por su parte GIJSMAN *et al.* (2004) en el metanálisis ya citado, revisaron el tema e incluyen 5 estudios con un total de 779

pacientes no encontrando diferencias en el porcentaje de viraje entre el grupo tratado con AD (3.8%) y el de placebo (4.7%). Riesgo relativo = 1.00, IC (95%) = 0.47-2.13.

A estos resultados se le han hecho importantes críticas, la de mayor peso es que 456 pacientes pertenecían al estudio de TOHEN *et al.* (2003), en el que se comparó olanzapina/fluoxetina vs. olanzapina vs. placebo y no se utilizaron antidepresivos sin antipsicóticos. Por consiguiente, este metanálisis permitiría afirmar que el riesgo de viraje es menor si se usan antidepresivos en combinación con antipsicóticos pero no se puede concluir que existe un riesgo igual al placebo.

LEVERICH *et al.* (2006) con el objetivo de evaluar la eficacia y el porcentaje de viraje a manía, compararon 159 pacientes que habían recibido 228 ensayos con bupropion (66), sertralina (76) y venlafaxina (86) por 10 semanas y un grupo de ellos (87) se siguió por 1 año. Como instrumentos se utilizaron: HAMD, YMRS, CGI y la carta de vida del NIMH. Fue un estudio aleatorio en el cual la evaluación de los virajes a manía e hipomanía fue ciega. Las dosis utilizadas fueron: bupropion (286 mg/día), sertralina (192 mg/día) y venlafaxina (195 mg/día). Los autores observaron que a las 10 semanas el 19.3% habían virado a manía o hipomanía y al año había aumentado al 36.8% siendo más frecuentes en pacientes con TB-I (30.8%) que en los pacientes con TB-II (18.6%). Este trabajo, que es uno de los estudios mejor diseñados para la evaluación del viraje, indica que 1 de cada 5 pacientes en el tratamiento agudo y 1 de cada 3 pacientes al cabo de un año harán un viraje con el uso de AD.

## **¿TODOS LOS ANTIDEPRESIVOS TIENEN EL MISMO RIESGO DE INDUCIR VIRAJE A MANÍA?**

A diferencia de la pregunta anterior la mejor forma de evaluar este problema es mediante estudios clínicos controlados, aleatorios, doble ciego y con criterios definidos

de lo que se considera como hipomanía y manía desencadenada por los AD.

En la Tabla 5 se resumen los datos de los estudios controlados, aleatorios (la mayoría son de tipo abierto) presentados por GOODWIN y JAMISON (2007).

**TABLA 5**  
**Riesgo de viraje a manía**

Autor	Año	N	Tiempo	Resultados en % de viraje
Cohn y col	1989	89	3-6 sem	Imipramina (7%) > Placebo (3%) > Fluoxetina (0%)
Himmelhoch y col	1991	32	6 sem	Imipramina (25%) > Tranylcipromina (21%)
Thase y col	1992	16	4-12 sem	Imipramina (25%) > Tranylcipromina (17%)
Sachs y col	1994	19	1 año	Desipramina (50%) > Bupropión (11%)
Nemeroff y col	2001	117	10 sem	Imipramina (7.7%) > Pcbo (2.3%) > Paroxetina (0%)
Silkverston	2001	156	8 sem	Imipramina (11%) Moclobemida (3.7%)
Vieta y col	2002	60	6 sem	Venlafaxina (13%) > Paroxetina (3%)

Fuente: Goodwin y Jamison (2007). Modificado

Estos resultados muestran que los antidepresivos tricíclicos tienen un alto riesgo de producir viraje a manía al igual que los IMAO. Los ISRS parecen tener un riesgo menor.

Desde el punto de vista práctico es muy importante determinar cuál es el comportamiento de los nuevos antidepresivos debido a que hoy en día aproximadamente el 75% de las indicaciones corresponden a este grupo. En este sentido se destaca el estudio de VIETA *et al.* (2002) por ser el primero que compara dos antidepresivos de nueva generación con mecanismos de acción diferentes. A pesar de que la eficacia para ambos fármacos fue similar y cercana al 45%, el viraje a manía fue menor con paroxetina (3%) que con venlafaxina (13%).

LEVERICH *et al.* (2006) observaron que las tasas de viraje son similares en el corto y largo plazo para bupropion (16.7% / 29.2%), sertralina (19.7% / 31.3%) y venlafaxina (19.3% / 36.8%) pero que en los pacientes cicladores rápidos la evaluación al año muestra una clara diferencia a favor del bupropion (16.7%, 40%, 62.5%).

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO?

Se han estudiado diversas características de los pacientes bipolares para identificar cuáles de ellos podrían predecir una mayor propensión al viraje a manía. Las que han demostrado más probabilidad son: uso de AD sin EH (SERRETTI *et al.*, 2003), historia de episodios de viraje (GOLDBERG y TRUMAN 2003), consumo de sustancias psicoactivas (GOLDBERG y WHITESIDE, 2002), número de tratamientos con antidepresivos (HENRY *et al.*, 2001) y temperamento hipertímico (HENRY *et al.*, 2001).

## ¿LOS AD INDUCEN CICLOS RÁPIDOS?

WHER y GOODWIN (1979) publicaron un trabajo de gran importancia para la comprensión de este problema. Estudiaron el efecto del uso de tricíclicos (ADT) en 5 pacientes bipolares que se encontraban en tratamiento con litio en un ensayo controlado con placebo, aleatorio, doble ciego con la modalidad de que los pacientes cambiaban de AD a placebo y viceversa, estrategia que permitía evaluar la influencia de su uso y retiro constituyéndose en su propio grupo control. Cuando recibían AD, los pacientes tenían ciclos 4 veces más cortos. Los autores concluyeron que “el mantenimiento con ADT induce ciclos rápidos entre la manía y la depresión,... el carbonato de litio no previene los ciclos rápidos inducidos por los tricíclicos y la acción de los ADT se puede considerar que acelera más que contrarrestar los ciclos de la enfermedad en todas sus fases”.

KUKOPULOS (1980) reporta el seguimiento de 434 pacientes bipolares por 18 años (5 años prospectivo y 13 retrospectivo); de

ellos 115 (26 %) aceleraron sus ciclos, especialmente las mujeres, con el uso de antidepresivos tricíclicos.

Como ha sido costumbre en el desarrollo de los conocimientos sobre el uso de los AD en el TB ante la preocupación inicial por la intensificación de la enfermedad aparece la visión contraria y es así como LEWIS y WINOKUR (1982), basándose en un estudio retrospectivo afirman: "... el llamado efecto de ciclado reportado con los antidepresivos tricíclicos es un proceso aleatorio de la propia enfermedad y no es mayor que el que se pueda esperar por la historia natural de ella" (WHER *et al.*, 1988).

WHER *et al.* (1988) publicaron un ensayo en el que comparan 51 pacientes cicladores rápidos (92% mujeres) con no CR. El objetivo era estudiar posibles factores predisponentes y observaron que al momento del inicio de los CR el 73% de los pacientes estaban en tratamiento con AD y que esta inestabilidad se podía atribuir a ellos en el 51% de los casos.

Estos trabajos que constituyen la fase inicial del estudio de los CR dejaron un claro mensaje: los ADT son capaces de empeorar la historia natural de la enfermedad.

ALTSHULER *et al.* (1995) realizaron un estudio retrospectivo basado en la reconstrucción de una hoja de vida de 51 pacientes hospitalizados en el NIMH, encontrando que en el 26% se podía comprobar una aceleración de los ciclos como consecuencia del uso de AD (ADT e IMAO) y que un factor de riesgo era el inicio del TB a temprana edad.

En este mismo orden de ideas, GHAEMI *et al.* (2000) estudiaron durante un año los pacientes que asisten a una consulta de trastornos del humor a quienes se hizo el diagnóstico según el DSM-IV y posteriormente se precisaron retrospectivamente los datos de la enfermedad. De los 90 pacientes, 34% sufrían depresiones unipolares y el resto eran bipolares. De los 19 pacientes bipolares que habían tenido un episodio maníaco o

hipomaniaco antes de consultar por primera vez a un médico, el 37% fueron diagnosticados como unipolares y se utilizaron AD. El 23% de los pacientes bipolares tratados con AD desarrollaron CR o se agravaron los CR.

GHAEMI *et al.* (2004) evaluaron 78 pacientes ambulatorios con diagnóstico de depresión de los cuales 41 (52%) eran bipolares. Los AD recibidos fueron fundamentalmente ISRS, venlafaxina y bupropion. La aceleración de los ciclos se produjo en el 25.6% de los pacientes bipolares y en ninguno de los unipolares. No hubo diferencias en relación con el tipo de AD.

Desde los trabajos de KUKOPULOS (1980) se había apreciado que las mujeres poseen mayor propensión a entrar en periodos de CR. YILDIZ y SACHS (2003) al interesarse en conocer si la utilización de AD en pacientes deprimidos que no han desarrollado episodios maníacos o hipomaniacos puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de CR en el futuro diseñaron un estudio retrospectivo de tipo casos y controles en el que analizan una serie de 129 pacientes bipolares cicladores rápidos del Hospital General de Massachussets y observaron que, en el grupo de quienes utilizaron AD previos al primer episodio maníaco, 56% sufren de CR vs. 42 % en los que no los utilizaron, resultado que no fue estadísticamente significativo. Pero al evaluarlos por sexo encontraron que el sexo femenino se convierte en un factor de riesgo (77 % vs. 41 %  $p=0.02$ ).

## ¿ES IGUAL EL VIRAJE EN LOS CON PACIENTES TB-I Y TB-II?

Existen pocos estudios que puedan responder a este interrogante porque la mayoría de ellos no discriminan los resultados según los subtipos de la enfermedad.

HENRY *et al.* (2003) y BAUER *et al.* (2005), no encuentran diferencias entre estos dos grupos; por su parte SERRETI *et al.* (2003)

sorprendentemente reportan que los TB-II viraron más que los TB-I y JOFFE *et al.* (2002) obtuvieron un resultado opuesto.

ALTSHULER *et al.* (2006) al estudiar 184 pacientes (TB-I = 134, TB-II = 48) por 10 semanas tratados con bupropion, sertralina o venlafaxina, observaron que el viraje a manía utilizando como criterio un puntaje > 13 en la YMRS fue de 12% en los TB-I en comparación con el 2% en TB-II ( $p < 0.04$ ). Usando un criterio más laxo (CGI = 3), las cifras de viraje fueron de 22 % en BP I y 8 % en BP II ( $p < 0.05$ )

El mismo grupo de investigadores (2003) al estudiar el viraje en el tratamiento a largo plazo (1 año) de 87 pacientes obtuvieron tasas de viraje en TP-I de 30.8% en comparación con los TP-II que fue del 18.6% ( $p < 0.03$ ).

Estos dos estudios hacen suponer que los pacientes con TB-II muestran una respuesta a los AD diferente a los pacientes con TP-I, lo que se podría traducir en lineamientos diferentes en el uso de AD en esos dos subtipos del TB.

## DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA: LOS CONSENSOS Y LAS GUÍAS

Hemos revisado la evidencia en relación con la utilización de antidepresivos en la DB. A continuación analizaremos las recomendaciones que se han hecho para la utilización de estos fármacos por parte del psiquiatra clínico. Para ello nos basaremos en los consensos y guías que se han publicado a partir del año 2000 presentándolas en orden cronológico y precisando los siguientes aspectos:

- Primera estrategia de tratamiento: EH solos o en combinación con antidepresivos.
- Importancia de los antidepresivos.

- Medicaciones de primera línea para la DB.
- Tiempo de uso recomendado.

Los consensos y guías a desarrollar son (Tabla 6):

**The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. 2000.**

Divide las estrategias según la gravedad de la depresión. Para las depresiones leves o moderadas la alternativa de inicio son los EH, mientras que para las depresiones severas se prefiere la combinación de EH y antidepresivos y si hay síntomas psicóticos se recomienda adicionar antipsicóticos.

Los AD recomendados son bupropion e ISRS, se incluye la venlafaxina en el caso de depresiones severas y se estima que los que producen menos viraje son el bupropión y la paroxetina.

La duración del tratamiento es menor a 6 meses.

Las medicaciones de elección son el litio y el divalproato (SACHS *et al.*, 2000).

**Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA) 2000.**

El primer paso consiste en el uso y optimización de un EH (litio o divalproato). Los antidepresivos se incluyen en la segunda etapa prefiriéndose el bupropion o los ISRS.

Se recomienda suspenderlos antes del tercer mes después de la remisión del cuadro, a menos que exista una historia de recaídas por discontinuación de los antidepresivos (Suppes *et al.*, 2002).

**Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. American Psychiatric Association. 2002.**

Como primera línea se recomienda el uso y optimización de los EH (litio y lamotrigina).

Los antidepresivos se recomiendan en depresiones severas y como fármacos de segunda línea, prefiriéndose el bupropion y la paroxetina, pero se incluyen otros ISRS y la venlafaxina.

En los pacientes con TB-II se puede emplear los antidepresivos con menos cautela que en los pacientes con TB-I.

Aun cuando recomienda el mantenimiento del tratamiento no especifica el tiempo de uso de los antidepresivos. (HIRSCHFELD *et al.*, 2002)

#### **World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2002.**

Recomienda el uso en primera línea de tratamiento combinado con EH y antidepresivos.

Los estabilizadores con más evidencia son el litio y la lamotrigina.

Los antidepresivos recomendados son los ISRS y el bupropion.

No aporta datos acerca del tiempo en que se deben mantener los antidepresivos. (GRUNZE *et al.*, 2002)

#### **The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. 2004.**

Diferencia las recomendaciones para TB-I y TB-II. Para los primeros si la depresión es leve o moderada el tratamiento de elección es la monoterapia con litio o lamotrigina.

Los AD se incluyen en las depresiones severas en combinación con litio y cuando hay psicosis en conjunto con antipsicóticos atípicos.

En pacientes TB-II se recomienda la monoterapia con lamotrigina o la combinación de litio con AD.

Los antidepresivos recomendados son bupropion, citalopram, escitalopram y sertralina.

La duración del tratamiento va de las 9 a las 31 semanas (KECK *et al.*, 2004).

**Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder. 2004.**

Diferencia las depresiones en las que el paciente no está recibiendo tratamiento (de novo) de las que está con un estabilizador. En las depresiones de novo la estrategia varía según la gravedad de la depresión de forma que recomiendan utilizar sólo EH a menos que el paciente tenga manifestaciones psicóticas, presente riesgo suicida o se encuentre hospitalizado, en cuyo caso se recomienda la combinación de EH y antidepresivos.

En las depresiones que se encuentran tratadas se debe optimizar el EH y si no se obtiene un buen resultado recomienda añadir antidepresivos.

Los antidepresivos recomendados son los ISRS y la venlafaxina.

En relación con los EH la primera línea la constituyen el litio y la lamotrigina.

Los antidepresivos deben mantenerse por un máximo de 3 meses después de la remisión.

**Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA) 2005.**

En esta nueva versión se proponen cambios importantes de manera que los AD quedan relegados a la cuarta línea de opciones.

Como alternativas iniciales seleccionan el uso de lamotrigina en monoterapia o en combinación con fármacos antimaniacos.

No hay datos del tiempo de uso de los antidepresivos (SUPPES *et al.*, 2005).

**TABLA 4**  
**Guías y consensos para el tratamiento de la depresión bipolar**

Guía / Consenso	EH / EH + AD	Papel de los antidepresivos	Medicaciones de 1ª línea	Tiempo
Guía de expertos 2000	EH (Leves y moderadas) EH + AD (severas)	1ª línea	Litio Divalproato	< 6 meses
Texas 2000	EH	2ª línea	Litio Divalproato	< 6 meses
APA 2000	EH EH + AD (Severas)	2ª línea	Litio Lamotrigina	SD
WFSBP 2002	EH + AD	1ª línea	Litio Lamotrigina	SD
Guía de expertos 2004	EH (Leves y moderadas) EH + AD (severas)	1ª línea	Litio Lamotrigina	SD
Australia y Nueva Zelandia 2004	EH EH +AD (severas)	2ª línea	Litio Lamotrigina	3 meses
			Litio Lamotrigina	SD
Texas 2005	EH	4ª línea	Litio Lamotrigina Olz/fluox DVP + Adep Quetiapina	Disminuir a los 2 meses
CANMAT 2006	EH EH + AD	1ª Línea		

**Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder. 2006.**

La versión original fue publicada en el año 2005 (YATHAN *et al.*, 2005), pero ante los progresos que se presentaron en los últimos dos años decidieron hacer una actualización para ser utilizada a partir del 2007 (YATHAN *et al.*, 2006).

El punto más novedoso es la ampliación de las medicaciones consideradas de primera línea para la DB aguda en TB-I: litio,

lamotrigina, litio o divalproato + ISRS o bupropion, olanzapina + ISRS, Litio + divalproato y la monoterapia con quetiapina.

Los antidepresivos recomendados son los ISRS y el bupropion.

En pacientes con TB-II consideran que no hay suficiente evidencia para considerar ninguna medicación como de primera elección.

El tiempo recomendado para comenzar a reducir los antidepresivos es de 2 meses, tratando de suspenderlos lo antes posible.

Las conclusiones que se pueden extraer del análisis de las guías y consensos para la DB son las siguientes:

- Existe un interés general en mejorar las estrategias de tratamiento.
- Se evidencia y se mantiene la controversia sobre la utilidad del uso de los antidepresivos.
- En los consensos que abordan el tema del tiempo de uso de los antidepresivos se recomienda hacerlo por corto tiempo, menos de 6 meses.
- Existe un cambio en la preferencia de los EH en la DB con una disminución de la importancia del divalproato con la cada vez mayor aceptación de la lamotrigina en monoterapia o combinada
- En los últimos dos años aparecen nuevas medicaciones entre ellas la combinación de fluoxetina con olanzapina y la quetiapina como coadyuvante o en monoterapia, que son estas las dos únicas opciones aceptadas por la FDA para el tratamiento de la DB aguda.

## NORMAS PARA LA UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

Basándonos en los datos que se han expuesto plantearemos algunas consideraciones sobre el uso de estas medicaciones en pacientes bipolares:

- Antes de indicar un AD en pacientes unipolares debe hacerse una evaluación exhaustiva de los antecedentes de manía e hipomanía personal y familiar, especialmente en jóvenes. Es necesario tener mayor cuidado al prescribirlos en mujeres por el riesgo de presentar CR .
- Los antidepresivos en pacientes bipolares deben prescribirse siempre acompañados con EH.
- En depresiones leves y moderadas debe iniciarse con un EH y dejar la terapia combinada con AD para las depresiones severas o aquellas refractarias al tratamiento. Queda abierta la posibilidad de que en TB-II el uso de AD pueda hacerse con menos restricciones.
- El tiempo de uso de los AD debe ser breve, disminuyéndolos al poco tiempo de la remisión. Hay un grupo de pacientes, en los que existe historia de recaídas por suspensión del AD, que podrían beneficiarse de un tratamiento prolongado.
- Al indicar AD debe alertarse al paciente y sus familiares sobre la posibilidad de viraje
- En pacientes bipolares debe evitarse la utilización de ADT prefiriendo el uso de bupropion e ISRS.
- Es preciso extremar la precaución en los pacientes con historia de viraje con AD.
- Debe tenerse especial cuidado en pacientes bipolares con abuso/dependencia de sustancias porque tienen un mayor riesgo de viraje a manía.

- La combinación de AD con antipsicóticos atípicos puede prevenir la aparición de episodios maníacos e hipomaníacos.

## CONCLUSIONES

El uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar es todavía un área de grandes controversias en relación con su eficacia y seguridad. En los últimos años se ha ido pasando de una utilización amplia a un uso más restringido de los antidepresivos tratando de discriminar en que tipo de pacientes y situaciones pueden ser de mayor utilidad estos fármacos.

Los primeros antidepresivos (tricíclicos e IMAO) han sido desplazados por los ISRS y el bupropion, pero faltan pruebas sobre su utilidad.

A pesar del auge de nuevos trabajos de investigación, aún quedan abiertas muchas preguntas que requieren de nuevas evidencias.

## REFERENCIAS

- Altshuler LL, Kiriakos L, Calcagno J, *et al.* The impact of antidepressants discontinuation versus antidepressants continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 62:612-616, 2001.
- Altshuler LL, Suppes T, Black D, *et al.* Impact of antidepressants discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160:1252-1262, 2003
- Altshuler LL, Suppes T, Black DO, *et al.* Lower switch rates in depressed patients with bipolar II than bipolar II disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 163:313-315, 2006.

- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, *et al.* Antidepressants-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152:1130-1138, 1995.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, *et al.* Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorder. *Psychiatric Services* 58:85-91, 2007.
- Bauer M, Rasgon N, Grof P, *et al.* Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatric Res* 133:73-80, 2005
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, *et al.* (1989) A comparison of fluoxetine, imipramine and Placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 47:313-322.
- Crane GB. The psychiatric side effect of iproniazid. *Am J Psychiatry* 494-501, 1956.
- El-Mallakh, Ghaemi SN. Bipolar depression: a comprehensive guide. *American Psychiatric Publishing Inc. Washington, 2006.*
- Fonseca M, Soares JC, Hatch JP, *et al.* An open trial of adjunctive escitalopram in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 67:81-86, 2006.
- Ghaemi NS, Hsu DJ, Thase ME, *et al.* Pharmacological treatment pattern at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatric Services* 57:660-665, 2006.
- Ghaemi SN, El-Mallakh RS, Baldassano CF, *et al.* A randomized clinical trial of efficacy and safety of long-term antidepressant use in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(suppl 2):33, 2005.
- Ghaemi SN, Goodwin FK. Antidepressant for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1545-1546, 2005.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F y Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorders: the case for caution. *Bipolar Disord* 5:421-433, 2005.
- Ghaemi SN, Hsu DJ. Evidence-based pharmacotherapy of bipolar disorder. En *Evidence-Based Psychopharmacology*. Stein D, Lerer B y Stahl S. (eds) *Cambridge: Cambridge University Press, 2005.*
- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressants treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62:565-569, 2001.

- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, *et al.* Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:163-165, 2004.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalist study. *J Clin Psychiatry* 61:804-808, 2000.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, *et al.* Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161:2537-1547, 2004.
- Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressants-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 63:791-795, 2002.
- Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressants-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5:407-420, 2003.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. *New York: Oxford University Press, 1990.*
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd Edition. *New York. Oxford University Press, 2007.*
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of bipolar disorder, Part I: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 3:115-124, 2002.
- Henry C, Demotes-Mainard. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug safety* 26:337-353, 2003.
- Henry C, Sorbara F, Lacoste J, *et al.* Antidepressants-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62:249-255, 2001.
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Second edition. *Washington: American Psychiatric Association, 2002.*
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriot M, *et al.* Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressants. *Acta Psychiatr Scand* 105:427-430, 2002.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young LT. One-year outcome with antidepressants-treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 112:105-109, 2005.

- Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, *et al.* The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59:530-537, 2002.
- Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, *et al.* A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of Bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:261-269, 2003.
- Keck PE, Perlis RH, Otto MW, *et al.* The expert consensus guideline series: Treatment of bipolar disorder 2004. *Postgraduate Medicine* 1-116, 2004.
- Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (Imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115(5):459-464, 1958.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, *et al.* Demographic and clinical characteristic of individual in a bipolar disorder case register. *J Clin Psychiatry* 63:120-125, 2002.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, *et al.* Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163:232-239, 2006.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, *et al.* Double-blind, placebo-controlled comparison of Imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 168:906-912, 2001.
- Ortega M, Guevara F, Oropeza P, Talamo E, *et al.* Datos en archivo de Humana Docencia.
- Pardo TB, Ghaemi SN, El-Mallak RS, *et al.* Antidepressant discontinuation and mood episode relapse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(suppl 2):59, 2005.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, *et al.* Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189:124-131, 2006.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist Clinical Practice Guidelines team for bipolar disorder: Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Austr New Z J Psychiatry* 38:280-306, 2004.
- Sachs GS, Nieremberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, *et al.* Effectiveness of adjunctive antidepressants treatment for bipolar depression. *N Eng J Med* 357:1711-1722, 2007.

- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA. "The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. 2000". *Postgraduate Medicine* 1-104, 2000.
- Schaffer A, Zucker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 96:95-99, 2006.
- Serretti A, Artioli P, Zanardi R, et al. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:751-757, 2003.
- Shi L, Thiebaut P y McCombs JS. The impact of unrecognized bipolar disorder for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program. *J Affect Disord* 82:373-383, 2004.
- Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, et al. Report of the Texas consensus conference panel of medication treatment of bipolar disorder 2002. *J Clin Psychiatry* 63:288-299, 2002.
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, et al. The Texas implementation of medications algorithms: Update of the algorithms for treatment of bipolar disorder I. *J Clin Psychiatry* 66:870-886, 2005.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of Bipolar Depression I. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079-1088, 2003.
- Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine, venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63:508-512, 2002.
- Wehr TA, Goodwin FR. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144:1403-1411, 1987.
- Wehr TA, Goodwin FR. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 36:555-559, 1979.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment response in 51 patients. *Am J Psychiatry* 145:179-184, 1988.
- Yatham LN: Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: a consensus and controversies. *Bipolar Disord* 7(suppl 3):5.69, 2005.

Yathan LN: Kennedy SH, O'Donovan C, *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 8:721-739, 2006.

Yildiz A. Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 64:814-818, 2003.

## Carbonato de litio

*Juan Francisco Gálvez, MD  
Jorge Téllez-Vargas, MD*

El carbonato de litio (CBL) sigue siendo muy útil en la práctica clínica contemporánea a pesar de no ser considerado, por un buen número de psiquiatras, como primera opción terapéutica para los pacientes bipolares, razón por la cual, reservan su uso para complementar los esquemas de mantenimiento y prevención de recaídas, y potenciar respuestas parciales. Para muchos clínicos pasa desapercibido su acción protectora frente al suicidio y la impulsividad y hacen énfasis en sus efectos secundarios.

Es importante dejar en claro que el litio es la medicación psiquiátrica que más efectos benéficos y duraderos sobre la calidad de vida y atención de los pacientes bipolares ha producido y es el fármaco que tiene menor incidencia en los altos costos que implica el tratamiento del trastorno bipolar (TB).

El litio fue identificado en 1817 por el químico sueco Arfvedson pero fue su maestro el célebre barón Von Jacob Bezelius quien lo bautizó como litio y quedó maravillado con sus cualidades: es el más ligero de todos los elementos sólidos, el más duro de los metales alcalinos, la sustancia de un mayor calor específico, la de mayor estabilidad con el flúor y la que libera la mayor cantidad de energía cuando se combina con agua (THUILLIER, 1981).

Desde el siglo XIX ha sido utilizado con fines medicinales, diferentes a sus propiedades antimaniacas. Fueron famosas las fuentes termales ricas en litio en Escocia y el País de Gales y las bebidas, como los litinados del doctor Gustin en Francia que mejoraban y curaban los trastornos emocionales. Sus sales, como la litina (óxido de litio) fueron utilizadas para disolver los cálculos renales (uratos) y el bromuro de litio, descubierto en 1927, se prescribió “como el mejor de los hipnóticos” y se utilizó para el tratamiento de la epilepsia, pero se suspendió su uso porque desencadenó varios accidentes cardíacos y renales.

El australiano JOHN CADE fue el primero en utilizarlo en psiquiatría (1949), después de observar que producía letargo al administrarlo a cobayas. Esta observación lo llevó a fabricar el carbonato de litio para emplearlo en las excitaciones maniacas con agitación. Al cabo de un año, ya contaba con más de 50 observaciones exitosas, aunque había tenido que lamentar algunos accidentes e incluso un caso de muerte.

Sus trabajos fueron presentados en el Congreso Mundial de Psiquiatría en París en 1951, suscitando una encendida controversia, aunque años más tarde varios psiquiatras pudieron comprobar la eficacia de las sales de litio en el manejo de las crisis de manía.

A pesar de los buenos resultados terapéuticos, las sales de litio fueron abandonadas como consecuencia de sus complicaciones tóxicas que parecían imprevisibles y graves y, de otra parte, la industria farmacéutica no les prestó atención, porque eran sales de dominio público y porque estaba interesada en desarrollar nuevas moléculas neurolépticas y antidepresivas susceptibles de ser patentadas.

Sin embargo, fue la tozudez del psiquiatra danés MONGES SHOU (1954) la que permitió que continuaran las investigaciones con la sales de litio y, que hoy en día, sesenta años después, podamos

contar con un fármaco útil y bien estudiado para el tratamiento de las crisis de manía y para la profilaxis en el TB.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos del CBL en el tratamiento del TB.

## FARMACOCINÉTICA

El litio es el más liviano de los metales alcalinos, grupo que comparte con el sodio y el potasio. Su estructura electrónica y la alta densidad de carga positiva en su núcleo hacen que sea una sustancia extremadamente activa. Como metal, no se halla libre en la naturaleza, sino en forma de sales, es activo en forma de ión  $\text{Li}^+$ , por lo que todas las sales tienen la misma acción farmacológica. Se desconoce su función fisiológica en el organismo, pero se lo halla en concentración de 10-40 microgramos/litro.

La única vía de utilización del litio es la oral. Su absorción se realiza de forma completa en la mucosa digestiva como iones libres, completándose al cabo de 8 horas. Su biodisponibilidad es del 100%.

El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1-4 horas, a la cual se atribuye la aparición de algunos efectos secundarios como náuseas, irritación gastrointestinal, tenesmo rectal, temblor. Los preparados de liberación lenta permiten retardar la absorción y disminuir la intensidad de los efectos secundarios.

El litio se difunde en forma relativamente lenta a través de las membranas celulares y no se une a las proteínas plasmáticas. El paso por la barrera hematoencefálica es lento y lo hace por difusión pasiva. En el LCR, el litio tiene una concentración 40-50% menor que la plasmática.

La vida media en el adulto es, aproximadamente de 24 horas, y de 36 horas en el anciano. El equilibrio en la distribución se

alcanza entre 5-7 días, luego de instaurado el tratamiento en forma continua.

La eliminación se realiza en dos fases: una inicial, cuya duración es de 6-12 horas y corresponde al 30-60% y una lenta de 10-14 días. El litio pasa a la leche materna entre 30-100%. Al parecer, los cambios climáticos, la deshidratación y la pérdida de sodio incrementan los valores séricos de litio. Es necesario observar cuidadosamente a los pacientes que practican deportes o tienen una dieta con restricción de líquidos, dado que la eliminación de litio en el sudor es mayor que la de sodio y, por lo tanto, la concentración sanguínea de litio tiende a declinar. A diferencia de la mayoría de los psicofármacos, el litio no presenta metabolitos activos. La eliminación es renal en el 95% y el 5% restante se elimina por la saliva, heces y sudoración. Se ha intentado correlacionar los niveles de litio en saliva con su concentración plasmática, pero los resultados han sido controvertidos.

Cuando se interrumpe un tratamiento, el litio se elimina de forma rápida, los niveles plasmáticos caen en las primeras 12-24 horas, manteniéndose este ritmo de eliminación durante 5-6 días. Un aumento en la carga de sodio incrementa la eliminación de litio. Por esto ante niveles tóxicos de litio, las primeras medidas terapéuticas consisten en administrar sal común o soluciones salinas por vía parenteral.

En síntesis, la farmacocinética del litio es variable, pero es estable en un mismo individuo. Se deben tener en cuenta las modificaciones por cambios hidroeléctricos y las posibles interacciones con otros fármacos.

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

A pesar de la extensa literatura que considera el carbonato de litio (CBL) como la más eficaz y efectiva medida psicofarmacológica

para el manejo de los trastornos bipolares, las precisiones acerca de su mecanismo acción han sido difíciles de dilucidar. Sus efectos terapéuticos directos sobre los sistemas de neurotransmisión y cascadas de señal intracelular implicadas en el TB, son conocidos parcialmente. Las nuevas investigaciones aportan diferentes formas de entender y abordar los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos del carbonato de litio, acercando nuevamente tanto a los especialistas como a los pacientes bipolares, a las bondades de este medicamento (SHOU *et al.*, 2006).

## Acciones sobre la vía del inositol

El carbonato de litio es considerado como un inhibidor no competitivo del monofosfato de inositol, producto del catabolismo generado por la fosfolipasa C a partir del fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>), el cual genera la producción de dos segundos mensajeros esenciales en la transducción de las señales intrasinápticas: el inositol-1,4,5- trifosfato (IP<sub>3</sub>) y el diacilglicerol (DAG) que, a su vez, inducen importantes efectos sobre las cascadas de neurotransmisión y otros mensajeros íntimamente relacionados con el ciclo y síntesis del inositol a nivel del SNC.

Se postula que la depleción del inositol por parte del CBL es responsable de los efectos terapéuticos observados al administrarlo a pacientes bipolares en forma crónica, disminuyendo las tasas de recaídas y generando un efecto protector significativo sobre las tasas de suicidio (BERRIDGE *et al.*, 1989).

Algunos subtipos de receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y muscarínicos, se acoplan al ciclo del inositol por medio de la modulación alostérica ejercida por las vías neurotransmisoras dependientes de la acción de las proteínas G, ocasionando una regulación de la actividad de la proteincinasa C (PKC) por intermedio del segundo mensajero DAG. Por otro lado, el IP<sub>3</sub> se acopla a receptores en el retículo endoplásmico rugoso,

generando la liberación de calcio intracelular (LENOX *et al.*, 1998). Por medio de esta vía, el CBL produce una disminución en los niveles de las isoenzimas de PKC en la corteza prefrontal (CPF) y el hipocampo, áreas claramente implicadas en la fisiopatología de los trastornos del afecto (MANJI *et al.*, 1993; DREVETS *et al.*, 1997).

Este proceso bloquea la habilidad de la neurona para generar inositol a partir de la degradación del fosfaditilinositol (PIP<sub>2</sub>), disminuyendo los potenciales de descarga y excitabilidad neuronal que se asocian con la inestabilidad afectiva de los pacientes bipolares. BERRIDGE *et al.* (1989) sostienen que el carbonato de litio modifica sistemas activadores dependientes del inositol a partir de su depleción en el SNC, sin afectar el funcionamiento basal del ciclo neurobiológico, lo cual explica sus buenos efectos neuromoduladores en pacientes bipolares con predominio de la exaltación afectiva y en algunos estados depresivos mixtos, así como los pobres efectos que ejerce en personas sanas en quienes esta vía de neurotransmisión y transducción de señal intrasináptica no se encuentra comprometida (JUDD, 1979).

Se requieren varias semanas para que este proceso metabólico se regule y genere los cambios esperados a nivel clínico. Este modelo no explica los efectos del litio sobre los sistemas de neurotransmisión que se encuentran, por el contrario atenuados, en diferentes subtipos clínicos del TB, como el estupor maniaco, la depresión agitada, la manía depresiva, la depresión anérgica, la depresión posparto, los trastornos afectivos estacionales, y el síndrome disfórico premenstrual.

## **Inhibición de la glicógeno sintetasa-kinasa 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )**

La glicógeno sintetasa-kinasa 3 $\beta$  (GSK - 3 $\beta$ ) es una enzima que fosforila e inhibe a la glicógeno-sintetasa (RYLATT *et al.*, 1980). Posee una función proapoptótica, responsable de los cambios en factores de transcripción como las B-cateninas, la AP-1, el factor

nuclear Kappa-B (NFκB), el HSF-1, y las proteínas CREB responsables de la expresión génica determinante en la supervivencia neuronal (BOYLE *et al.*, 1991; BIJUR y JOPE, 2000).

El CBL al mismo tiempo que disminuye el inositol, ejerce control inhibitorio sobre la GSK - 3β, acciones que producen efectos sobre la actividad de la proteincinasa C (PKC), generando cambios en el flujo iónico y potenciales de acción de las membranas neuronales (DAVIES *et al.*, 2000).

La enzima está relacionada con los efectos teratogénicos producidos por el CBL, así como con la capacidad de lograr un adecuado proceso de regulación negativa de la actividad de las proteínas CREB a nivel del AMP cíclico neuronal (GRIMES *et al.* 2001). Estos procesos que implican a la GSK - 3β han sido claramente relacionados con la fisiopatología del TB, siendo determinante su inhibición para potenciar los procesos de neuroprotección y estabilizar los ritmos circadianos en los pacientes bipolares.

## **Reducción de la actividad de la proteincinasa C (PKC)**

La actividad de la PKC es necesaria para el crecimiento y diferenciación neuronal en áreas cerebrales implicadas en los subtipos clínicos del TB. Alteraciones en la distribución y activación de la PKC generan acoples anormales en los receptores dependientes de la proteína G, que se relacionan con algunos aspectos fisiopatológicos de los trastornos afectivos. HAHN *et al.* (2005) demostraron un aumento en la actividad y distribución de la PKC en las membranas neuronales, así como mayores fenómenos de traslocación en pacientes maníacos.

La hiperactividad de la PKC en la corteza prefrontal parece explicar los síntomas de manía. Los estudios de neuroimagen muestran disminución de la actividad cerebral en la corteza prefrontal derecha durante la crisis maníaca, y es bien sabido,

que lesiones a este nivel, ocasionan comportamientos desinhibidos, pobre control de impulsos, logorrea, distractibilidad, dificultad para mantener la atención y delirios (ARNSTEN y MANJI, 2008). Además, la hiperactividad de la PKC ocasiona pérdida neuronal especialmente en la corteza prefrontal. Los estudios de investigaciones con animales muestran que los inhibidores de la PKC, como el litio y al valproato, disminuyen la pérdida de sustancia gris (ARNSTEN y MANJI, 2008).

Tanto el CBL como el valproato parecen disminuir la expresión de la PKC por mecanismos distintos, mejorando la señal neurotransmisora generada por los acoples anormales a los complejos de receptores dependientes de la proteína G. La administración por dos semanas de cualquiera de los moduladores afectivos mencionados, en dosis terapéuticas, revierte los cambios descritos, produciendo mejoría clínica de los síntomas cardinales de la manía aguda.

## **Inhibición de la actividad de la adenilciclasa**

La actividad de la adenilciclasa se encuentra aumentada en el TB dando lugar a un incremento del AMP cíclico (AMPC) que actúa como segundo mensajero en múltiples procesos de fosforilación proteica y de señales intracelulares. Al inhibir la adenilciclasa el CBL, el valproato y la carbamazepina modulan la producción del AMPC y restablecen las funciones alteradas (MONTEZINHO *et al.*, 2007).

Aun cuando las concentraciones necesarias para inhibir adecuadamente la adenilciclasa son superiores a las requeridas para obtener la efectividad clínica, se considera que el efecto inhibitorio a nivel periférico, es responsable de algunos de los efectos secundarios producidos por el fármaco en pacientes susceptibles, como el hipotiroidismo y alteraciones en el funcionamiento renal al comprometer la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la vasopresina.

## Acción antioxidante

A partir de los estudios pioneros de KATO (1994) y el resultado de investigaciones posteriores se ha podido comprobar la existencia de alteraciones mitocondriales y de estrés oxidativo en la fisiopatogenia del TB. MACHADO-VIEIRA *et al.* (2007) demostraron en 75 pacientes, los efectos antioxidantes del CBL en los episodios maníacos de pacientes bipolares.

## Genotipos del transportador de serotonina

El polimorfismo a nivel de la longitud del gen promotor del transportador de serotonina (5-HTLPR) ha sido propuesto como un componente significativo en la patogénesis de algunos trastornos afectivos y de las respuestas a diversos medicamentos con acción serotoninérgica. RYBAKOWSKI *et al.* (2005) evaluaron la presencia del alelo largo del 5-HTLPR en 67 pacientes con TB que recibieron CBL por más de cinco años con fines profilácticos y los subdividieron en tres grupos: respuestas óptimas, parciales, y pobres. En aquellos con respuestas pobres, la presencia del genotipo s/s y el alelo corto (s) del 5-HTLPR fue significativamente mayor que aquellos que presentaban respuestas parciales y óptimas. El alelo corto, al parecer, es marcador de pobres respuestas a los medicamentos con predominio de acción serotoninérgica, como el litio.

## Efectos en la neurotransmisión

Los efectos del CBL sobre los sistemas de segundos mensajeros se traducen en cambios secundarios pero significativos a nivel de todos los sistemas mayores de neurotransmisión. La administración crónica de litio produce regulación gradual en los niveles de recaptura del glutamato, lo cual disminuye la excitabilidad de la neurona (DIXON *et al.*, 1998) y tiende a normalizar los niveles del GABA en pacientes bipolares, para recuperar el equilibrio en las

funciones neuronales controladas por estas dos importantes vías de neurotransmisión (BERRETINI *et al.*, 1983).

El efecto antidepresivo del CBL puede explicarse por sus acciones sobre los sistemas de neurotransmisión de norepinefrina y serotonina (STERN *et al.*, 1969). Su acción antagonista sobre los receptores 5HT1A es responsable de sus efectos terapéuticos sobre los síntomas depresivos, mientras que su actividad sobre el autoreceptor 5HT1B produce cambios a nivel del sueño, la función sensorio-motora y la locomoción (MASSOT *et al.*, 1999). Además, el CBL regula hacia la baja los receptores de la familia D2, lo que parece contribuir a la efectividad terapéutica de los pacientes bipolares (BASSELIN *et al.*, 2005).

## PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Para finales de los años setenta, el carbonato de litio se había posicionado como un tratamiento efectivo y específico para el manejo de los trastornos bipolares. ANANTH y PECKNOLD (1978) fueron los primeros en describir en la literatura indexada algunos de los predictores clásicos de respuesta al CBL. Los autores sostenían que existen poblaciones de pacientes bipolares que presentan periodos intercríticos prolongados en los cuales no recomendaban continuar el CBL como medida profiláctica en forma indefinida y resaltaban la necesidad de realizar combinaciones con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) para tratar los cuadros depresivos graves con predominio de síntomas atípicos.

Desde entonces se han llevado a cabo diferentes investigaciones con el objeto de identificar los predictores de respuesta clínica al CBL, con resultados variables, especialmente por la falta de adherencia al fármaco o por dificultades en el diseño metodológico de los trabajos de investigación.

MAJ *et al.* (1996) al evaluar los predictores de recurrencia tardía en 65 pacientes bipolares que habían respondido al CBL en forma

sostenida por más de cinco años, observaron que los pacientes que recurrieron tenían un mayor número de episodios afectivos previos, mayor número de hospitalizaciones, y en general curso más crónico de la patología afectiva, lo que les llevó a suponer que existen cambios neurobiológicos inherentes al TB que convierten en un momento dado a los pacientes respondedores a CBL en resistentes o refractarios.

YAZICI *et al.* (1999) para estudiar los pacientes que habían recibido CBL durante más de tres años subdividieron la muestra en dos grupos: pacientes con respuestas óptimas y pacientes con pobre respuesta clínica y los compararon. Los episodios previos severos, la presencia de un mayor número de episodios maníacos que depresivos, los síntomas psicóticos prominentes en el episodio índice del TB y el no encontrarse conviviendo en pareja en la actualidad fueron los factores predictores de pobre respuesta previos al inicio de tratamiento profiláctico con CBL, calculándose un poder predictivo de aproximadamente del 74%. Al final del sexto mes de seguimiento, cinco variables mostraron valores predictivos de pobre respuesta cercanos al 85% entre los cuales se encuentran los tres primeros mencionados anteriormente, además de la presencia de un diagnóstico de TB-I y una pobre respuesta inicial al tratamiento con CBL. Al año de tratamiento, el valor predictivo de pobre respuesta aumenta hasta un 91.37% y aparecen nuevos predictores como la severidad de los episodios, el predominio de cuadros maníacos, y la pobre respuesta longitudinal en el año de terapia continua con litio. A pesar de las limitaciones por tratarse de un trabajo retrospectivo, los autores concluyen que existen varios elementos clínicos que permiten predecir la respuesta al tratamiento con CBL.

En un interesante trabajo KETTER y WANG (2002) correlacionaron la evidencia de predictores clínicos con cambios observados a nivel de las imágenes en el SNC, y las respuestas terapéuticas a los moduladores del afecto clásicos. En la depresión bipolar observaron disminución de la actividad de la corteza prefrontal y aumento de la actividad en regiones subcorticales y paralímbicas

anteriores específicamente a nivel de la ínsula en el hemisferio izquierdo, cambios que pueden estar asociados con las respuestas terapéuticas a los estabilizadores del ánimo. Sostienen los autores que las concentraciones cerebrales del CBL son directamente proporcionales a su efecto antimaníaco y que las imágenes del SNC funcionales pueden ser consideradas como herramienta para predecir la respuesta al litio y otros medicamentos en el futuro.

Desde el punto de vista molecular, IKEDA y KATO (2003) consideran como predictores de respuesta biológica del CBL a las concentraciones del litio en el SNC, la disminución en la expresión del mRNA del inositol monofosfato (IMPase), una mayor movilización de la serotonina inducida por el calcio, el aumento en los picos de N-Acetyl Aspartato (NAA), las disminuciones en los niveles de Myo-inositol, la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca cerebral, la disminución en el pH intracelular neuronal, la mayor frecuencia de los alelos de la fosfolipasa Cã1-(PLCG1)-5, y PLCG1-8, así como polimorfismos a nivel de gen del inositol polifosfato. Así mismo, identificaron como predictores de respuesta negativa a las alteraciones electroencefalográficas (EGG) concomitantes, los antígenos tipo A3 del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA - A3), la disminución en los picos de fosfocreatina, y las variantes cortas del transportador de serotonina. Algunos de estos predictores biológicos de respuesta terapéutica al CBL, también han sido relacionados con el riesgo de desarrollar un TB a lo largo de la vida en personas vulnerables.

Recientemente KLEINDIENST *et al.* (2005) realizaron una revisión sistemática de la literatura, para integrar la evidencia disponible y poder definir los predictores de respuesta a carbonato de litio en el TB en forma más consistente. Se examinaron todas las variables que han sido consideradas en por lo menos un estudio clínico como un predictor de respuesta, encontrando 42 predictores potenciales, de los cuales solo cinco pudieron ser considerados como variables sólidas relacionadas con las respuestas terapéuticas efectivas al carbonato de litio: los patrones de ciclado maníaco-

depresión-eutimia y el inicio del TB posterior a la adolescencia son factores asociados con la profilaxis efectiva con carbonato de litio. Por el contrario, los patrones cíclicos depresión-manía-eutimia, un número alto de hospitalizaciones previas y el ciclado rápido son considerados como factores que predicen una pobre respuesta profiláctica del litio como monoterapia. Independientemente de los resultados, los autores son claros en concluir que estos predictores deben ser evaluados en el contexto de la clínica en cada paciente, porque el tamaño del efecto tiende a ser modesto en todos los estudios revisados. (Tabla 1).

**TABLA 1**  
Predictores clínicos de la respuesta al litio en el Trastorno Bipolar

Predictores positivos	Predictores negativos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedentes familiares de TB-I</li> <li>- Respuesta eficaz previa en el paciente y en familiares</li> <li>- Episodio de manía clásica</li> <li>- Sexo masculino</li> <li>- Menor número de episodios afectivos</li> <li>- Síntomas psicóticos en ambos polos afectivos</li> <li>- Síntomas melancólicos en la depresión bipolar</li> <li>- Pocas hospitalizaciones</li> <li>- Episodios con intensidad leve o moderada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comorbilidad en eje I, II, III</li> <li>- Ciclado rápido</li> <li>- Abuso de sustancias psicoactivas</li> <li>- Sexo femenino</li> <li>- Pobre respuesta inicial</li> <li>- Cronicidad</li> <li>- Más de 2 episodios de manía (disfórica, mixta o ansiosa)</li> <li>- Estados depresivos mixtos</li> <li>- Síntomas psicóticos durante el episodio índice</li> <li>- Episodios con intensidad moderada o severa</li> </ul>

## NEUROPROTECCIÓN

Como lo comentamos anteriormente, el litio actúa sobre la transducción de señales, regula la expresión genética y modula la función de los neurotransmisores excitadores. En forma aguda aumenta las concentraciones de glutamato y en forma crónica produce *up-regulation* de la actividad del transportador del glutamato. Utiliza la vía del fosfoinositol y en forma crónica

ocasiona supresión de la producción del inositol fosfato y del calcio e inhibe el receptor acoplado a la proteína G y la proteincinasa C (KALKMAN y LOETSCHER, 2003).

La hiperactividad de la PKC en la corteza prefrontal parece explicar los síntomas de manía. Los estudios de neuroimagen muestran disminución de la actividad cerebral en la corteza prefrontal derecha durante la crisis maníaca, y es bien sabido, que lesiones a este nivel, ocasionan comportamientos desinhibidos, pobre control de impulsos, logorrea, distractibilidad, dificultad para mantener la atención y delusiones (ARNSTEN y MANJI, 2008). Además, la hiperactividad de la PKC ocasiona pérdida neuronal especialmente en la corteza prefrontal. Los estudios de investigaciones con animales muestran que los inhibidores de la PKC, como el litio y al valproato, disminuyen la pérdida de sustancia gris (ARNSTEN y MANJI, 2008). La administración por dos semanas de cualquiera de los moduladores afectivos mencionados, en dosis terapéuticas, revierte los cambios descritos, produciendo mejoría clínica de los síntomas cardinales de la manía aguda.

El litio disminuye la atrofia celular y posee un efecto neurotrófico. Regula factores de transcripción como el AMP cíclico y los factores CREB y estimula la actividad de la proteína activadora 1 (PA-1) al inhibir la enzima GSK-3 $\beta$ , factores que son responsables de la expresión genética de proteínas neuronales como la bcl-2 y el NLRG (novel lithium regulated gene) (O'DONNELL *et al.*, 2003; SASSI *et al.*, 2002; SCHATZBERG, 2004).

El litio protege a la neurona de la neurotoxicidad y de la muerte celular al inhibir al receptor NMDA y evitar el ingreso de calcio al espacio intracelular.

MACHADO-VIEIRA *et al.* (2007) observaron en pacientes en primer episodio de manía, no medicados, un aumento de las TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), un marcador del estrés oxidativo, y de las enzimas antioxidantes (la superóxido dismutasa -SOB- y la catalasa -CAT-) y disminución de la enolasa neuro-

noespecífica (NSE), comparados con el grupo control. Este hecho sugiere que durante los episodios de manía se incrementa el estrés oxidativo y se estimula la actividad de las defensas antioxidantes. Los autores observaron que el tratamiento agudo con litio disminuyó las concentraciones de TBARS y de las enzimas antioxidantes, lo que refleja una actividad neuroprotectora, que merece ser evaluada en estudios posteriores.

Además, el litio y el valproato incrementan los niveles de glutatión, el mayor antioxidante cerebral e inhiben el peróxido de hidrógeno, un metabolito del oxígeno reactivo, que induce la apoptosis o muerte celular programada (Cui *et al.*, 2007).

Estudios recientes, como los llevados a cabo por Sassi *et al.* (2002) reportan que en los pacientes tratados con litio no se observa atrofia celular y es posible apreciar zonas con aumento de la densidad celular. Aunque no se conoce el mecanismo de estos cambios, se supone que son debidos a un incremento en la neurogénesis. El litio incrementa la proliferación de células madre en el hipocampo de ratas y estimula la proliferación de células *nestin-positivas* en cultivos de neuronas.

## EFICACIA EN EL MANEJO DEL TRASTORNO BIPOLAR

### Manía Aguda

EL CBL es el medicamento antimaniaco por excelencia dada su buena respuesta en pacientes bipolares con excitación maniaca leve a moderada, e inclusive ante la presencia de marcadores de severidad, como el ciclado rápido, los síntomas psicóticos y el comportamiento impulsivo (CALABRESE *et al.*, 2005; MACKIN y YOUNG, 2004).

Cuenta con varios estudios clínicos controlados que han sido replicados y comparados frente a neurolépticos, antipsicóticos

atípicos y anticonvulsivantes en coterapia, donde ha demostrado eficacia en el control de los síntomas maníacos (MAJ, 2003).

Los diferentes estudios muestran que es eficaz en la profilaxis a largo plazo para la prevención de recaídas a episodios maníacos, acción que es menor para los episodios depresivos o mixtos (KUKOPOULOS *et al.*, 1980). Los pacientes cuyos ciclos se inician con episodios maníacos o presentan predominio de episodios maníacos puros responden mejor a la terapia prolongada con litio (MAJ *et al.*, 1989; FAEDDA *et al.*, 1991; GOODWIN, 2002) así, como los pacientes con antecedentes de bipolaridad en familiares cercanos, o que presentan episodios eufóricos o clásicos, sin comorbilidad y con escasas recurrencias (YATHAM *et al.*, 2003).

Las desventajas de CBL son la necesidad de monitorear periódicamente los niveles plasmáticos, la función renal, tiroidea y cardiovascular, su pobre tolerancia gastrointestinal, su acción antimaniaca retardada al compararlo con otras moléculas, y la ausencia de una presentación parenteral, lo cual hace que sea necesario utilizar otros fármacos en el manejo de las manías agudas moderadas a severas (KUKOPOULOS *et al.*, 1980; GOODWIN, 2002).

## Depresión Bipolar

La eficacia del carbonato de litio en el tratamiento de la depresión bipolar, ha sido evaluada en ocho estudios controlados con diseño cruzado comparándolo contra placebo, que mostraron respuestas para el litio de 59% y de 48% para el grupo placebo (FIEVE *et al.*, 1968). El análisis del estudio resalta la gran respuesta al placebo en esta muestra, lo cual disminuye el tamaño del efecto e impide probar la eficacia antidepressiva del litio.

Tres estudios controlados que comparan el CBL vs. imipramina muestran eficacia similar en ambos medicamentos en términos de reducción de síntomas depresivos, siendo la respuesta terapéutica más sostenida, estable y duradera en los pacientes

que recibieron litio (FIEVE *et al.*, 1968, WATANABE *et al.*, 1975; WORRALL *et al.*, 1979). En dos estudios clínicos que evaluaron la respuesta de algunos antidepresivos que incluyeron al CBL como modulador del afecto de base en el tratamiento, se concluyó que el fármaco es eficaz para el manejo de la depresión bipolar en concentraciones plasmáticas superiores a 0,8 mEq/l (YOUNG *et al.*, 2000; NEMEROFF *et al.*, 2001).

## Estados Mixtos

No hay estudios que evalúen la eficacia del CBL en forma directa en los estados mixtos, razón por la cual se ha evaluado su eficacia como medida de desenlace secundario en varios estudios controlados comparándolo con el valproato (FREEMAN *et al.*, 1992; CLOTHIER *et al.*, 1992). En los dos estudios, los pacientes con puntajes significativos tanto en las escalas de depresión como de manía, fueron considerados, en forma errada, como población que presentaba episodios mixtos. Los resultados reportan menores respuestas al CBL frente al valproato, asociada con la presencia de un importante número de síntomas depresivos al ingreso del estudio.

El estudio abierto de SWANN *et al.* (1986) refiere resultados similares, con tasas de respuesta al litio inversamente proporcionales a la presencia de síntomas ansioso-depresivos en el paciente maniaco. GOLDBERG *et al.* (1998) en un estudio retrospectivo obtuvieron tasas de remisión similares entre litio, ácido valproico y carbamazepina, siempre y cuando se optimicen al máximo las concentraciones plasmáticas de litio al inicio del tratamiento, lo cual expuso a los pacientes a un mayor número de efectos adversos y riesgos potenciales de complicaciones médicas en el largo plazo. Los estudios con metodología adecuada para evaluar la eficacia del CBL en los episodios mixtos son escasos y solo permiten conclusiones parciales, entre ellas, que los pacientes con sintomatología mixta, atípica o disfórica responden pobremente al litio y muestran una mejor respuesta al valproato (KRUGER *et al.*, 2005).

## Ciclado rápido

CALABRESE *et al.* (2005) compararon la efectividad del CBL litio frente al valproato en el manejo de pacientes con ciclados rápidos durante veinte meses de seguimiento longitudinal. De 254 pacientes que participaron en este ensayo clínico en sus fases de tratamiento agudo, un 76% de ellos descontinuaron en forma prematura el tratamiento por falta de eficacia, pobre adherencia al régimen terapéutico y marcados efectos secundarios. Los 60 pacientes restantes fueron aleatorizados para mantenimiento longitudinal con litio o valproato, recayendo el 53% de los casos (59% presentaron depresiones clínicamente significativas y 41% recayeron a un episodio maníaco, hipomaniaco o mixto). Al finalizar el seguimiento, solo el 22% de los pacientes que ingresaron a la fase de mantenimiento continuaban tomando los medicamentos prescritos. Las tasas de recaída para presentar cualquier episodio afectivo fueron de 56% para el litio y 50% para el valproato. Un 34% de los pacientes que recibieron litio presentaron recaída a un episodio depresivo, mientras solo el 19% de ellos recayeron a la hipomanía o manía. Las tasas de recaída a la depresión o la hipomanía-manía de los pacientes cicladores rápidos aleatorizados a mantenimiento con valproato fueron de de 29% y 22% respectivamente. Se observaron diferencias solamente cuando se analizaron en forma aislada las tasas de discontinuación por efectos adversos de ambos medicamentos, siendo mayor el porcentaje de deserción en los pacientes con litio (16% vs. 4%).

El CBL ha sido evaluado tanto en monoterapia como en combinación con carbamazepina para el manejo de pacientes bipolares con predominio de ciclado rápido (DI CONSTANZO *et al.*, 1991). A pesar de ser un estudio abierto, con solo 16 pacientes cicladores rápidos, los resultados le permiten a los autores confirmar que ambos esquemas terapéuticos son igualmente efectivos para el manejo del cuadro clínico a 1, 2 y 5 años de seguimiento. La adición de carbamazepina al CBL parece producir

algunos beneficios modestos al principio del manejo agudo que con el tiempo perdieron eficacia.

## Terapias combinadas

Con relativa frecuencia algunos pacientes requieren un tratamiento combinado porque presentan resistencia, tolerancia o refractariedad a un modulador del afecto.

**Litio y carbamazepina.** Esta combinación fue evaluada en un estudio controlado durante el tercer año de seguimiento, después de haber recibido cada uno de los estabilizadores del ánimo por separado en forma aleatoria en el primer año y haberse cruzado al tratamiento opuesto en el segundo (DI CONSTANZO *et al.*, 1991; DENICOFF *et al.*, 1997). A pesar de permitir en el diseño la utilización de antipsicóticos, antidepresivos y benzodiazepinas a necesidad, las tasas de respuesta clínica para litio y carbamazepina fueron de solo de 41.2% y 53.8% durante los dos primeros años de seguimiento. La combinación de litio y carbamazepina evaluada durante el tercer año del protocolo mostró una respuesta clínica del 56% y en el subgrupo de pacientes cicladores rápidos pobre tasas de respuestas, con un 19% para la carbamazepina y el 28% para litio (DENICOFF *et al.*, 1997a). En el cuarto año de seguimiento se le permitió a los no respondedores tomar la combinación de litio + valproato y en el quinto la combinación de los tres moduladores (DENICOFF *et al.*, 1997b), observándose que el 37% de los pacientes continuaban sintomáticos al final del estudio.

**Litio y valproato.** La combinación fue estudiada en 272 pacientes cicladores rápidos que al remitir los síntomas fueron mantenidos, en forma aleatoria en monoterapia, observándose una pobre respuesta del 20% (CALABRESE *et al.*, 2003a).

**Litio y lamotrigina.** GHAEMI *et al.* (2006) realizaron un estudio abierto donde se combina lamotrigina con carbonato de litio en 21 pacientes con TB-I que habían presentado resistencia a un

primer estabilizador del ánimo en monoterapia, evaluando su efectividad a un año de tratamiento. En las fases agudas, se observó un beneficio terapéutico para cualquier tipo de episodio en el 29% de pacientes, pero al analizar la eficacia para los episodios depresivos, las respuestas terapéuticas estuvieron alrededor del 48%, que contrasta con un 14% de mejoría en pacientes que presentaban predominio de síntomas maníacos. El 48% de los pacientes descontinuaron el tratamiento en forma prematura por ausencia de eficacia, persistencia de síntomas maníacos o efectos adversos de corte predominantemente cognoscitivo.

La combinación parece ser efectiva y segura para tratar pacientes con episodios depresivos, pero posee un perfil pobre en el tratamiento de los síntomas de manía y modestos efectos profilácticos.

## PROFILAXIS Y MANTENIMIENTO CON LITIO

El carbonato de litio es la medicación psiquiátrica con mayor número de estudios de evaluación de su efectividad durante las fases de mantenimiento en el trastorno bipolar.

El objetivo terapéutico de administrar CBL en forma profiláctica es mantener la estabilidad clínica de la enfermedad bipolar que permita el control de los síntomas subsindromáticos, la prevención de las recaídas, que impida la presencia de episodios emergentes y disminuya el riesgo potencial de efectos secundarios, adversos e incapacitantes.

El primer estudio clínico fue realizado por BAASTRUP y SCHOU (1967) en Dinamarca, quienes en forma retrospectiva analizaron 68 pacientes bipolares, que recibieron litio por lo menos durante un año, habiendo observado menor frecuencia de nuevos episodios, definidos como una nueva hospitalización, en el 94% de los pacientes.

Desde los años sesenta del siglo pasado se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos en los cuales se demostró el efecto protector de litio en pacientes bipolares a seis meses y un año de seguimiento, al disminuir cuatro veces el riesgo de presentar crisis afectivas al ser comparados con los grupos de pacientes que no recibían medicaciones para la profilaxis (KECK *et al.*, 2000).

GOODWIN y JAMINSON (1967) en un análisis de diez estudios evaluaron las tasas de recurrencias a nuevos episodios afectivos en el TB comparando al CBL y el placebo, encontrando menores tasas de recurrencia a cualquier episodio afectivo y menor recurrencia de manía en los pacientes que recibieron litio. Los resultados son similares a los obtenidos en los grandes estudios poblacionales donde se demuestra un mejor efecto profiláctico para episodios maníacos que para las fases depresivas (GOODWIN y JAMINSON 2007), observaciones que han sido ratificadas en trabajos recientes (GHAEMI *et al.*, 2001; YATHAM *et al.*, 2002; BOWDEN *et al.*, 2003; CALABRESE *et al.*, 2003; GEDDES *et al.*, 2004). Llama la atención la baja adherencia de los pacientes tratados con litio (30%) en los estudios comentados anteriormente.

En un metanálisis realizado por BALDESSARINI *et al.* (2002) que incluye 26 estudios que evaluaron la efectividad del CBL en pacientes bipolares, se observó un efecto protector y positivo para la intervención con un riesgo relativo de 3.21.

BOWDEN (1995) identifica como predictores de pobre respuesta al litio como profiláctico a la existencia de episodios de ciclado rápido, de más de 8-10 episodios previos de síntomas depresivos, la historia familiar negativa para TB, el alcoholismo y abuso de sustancias psicoactivas y un patrón de ciclado depresión-manía-eutimia, que deben ser tenidos en cuenta en el momento de prescribir el fármaco.

El CBL es considerado actualmente por los diferentes algoritmos, como fármaco de primera línea en el manejo a largo plazo del TB, no solo por su efectividad en términos de prevenir recurrencias y

recaídas sino también por sus efectos sobre las conductas suicidas. Lamentablemente, su eficacia es menor en el manejo de los estados mixtos.

## Dosis y cifras de litemia

Las dosis y los niveles plasmáticos de CBL requeridos para mantener la profilaxis parecen ser inferiores a las requeridas en el manejo agudo de los episodios maníacos y depresivos (BOWDEN, 1998) pero los resultados obtenidos por SEVERUS *et al.* (2008) al revisar los trabajos referenciados en MEDLINE entre 1996-2006, enfatizan en la necesidad de mantener los niveles plasmáticos del litio por encima de 0.75 mEq/l y que una reducción abrupta de 0.2 mEq/l en los valores de la litemia incrementa el riesgo de recaída clínica.

## Descontinuación

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes muestran una adherencia muy pobre al tratamiento con CBL en el largo plazo. Aun cuando no existen estudios sistemáticos y controlados, se observa que la suspensión abrupta del CBL conlleva la aparición, en las primeras dos semanas, de los síntomas maníacos e hipomaníacos y un aumento del riesgo de suicidio (SUPPES *et al.*, 1991).

Estos hechos, aunque con menor intensidad, pueden presentarse cuando el psiquiatra tiene necesidad de disminuir las dosis o suspender la administración del CBL. Las llamadas manías emergentes responden bien a las medicaciones que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la manía aguda.

Los episodios depresivos no parecen estar afectados por los fenómenos de descontinuación y tienden a presentarse de acuerdo con los patrones de ciclado que el paciente bipolar ha presentado previamente a la iniciación de la profilaxis con CBL.

## Comparación con otros estabilizadores

Sin lugar a dudas, el CBL se ha convertido en el patrón más frecuentemente utilizado por los expertos en los protocolos que evalúan fármacos que tengan la posibilidad de obtener remisión clínica de los síntomas, mejoría en el funcionamiento psicosocial y profilaxis a largo plazo en el TB. Este hecho es el resultado obtenido en estudios comparativos con otros estabilizadores del ánimo.

**Valproato.** En varios estudios el CBL ha demostrado tener eficacia similar o menor al valproato como medicación profiláctica (BOWDEN *et al.*, 2000; KECK *et al.*, 2005). En el estudio aleatorio, paralelo, doble ciego, de BOWDEN *et al.* (2000) realizado con 372 pacientes en monoterapia con litio o valproato durante dos años, mostró una mejor respuesta clínica con el valproato (27% vs. 13%), con un poder estadístico muy bajo para ambos fármacos. La medida primaria de desenlace fue la recurrencia a cualquier episodio afectivo, mientras las medidas secundarias fueron recurrencias a un episodio maníaco, depresivo, cambios en el SADS y en el GAF.

Se acepta, por consenso, que el litio muestra un mejor desempeño frente al valproato cuando las crisis maníacas son frecuentes.

**Carbamazepina.** GREIL *et al.* (1997) en un estudio de seguimiento durante 32 meses a 144 pacientes bipolares observaron mejor desempeño en la prevención de recurrencias (28% vs 47%  $p=0.041$ ). Se definieron como medidas de desenlace primario las recurrencias a nuevos episodios afectivos, ingresos hospitalarios, necesidad de utilización de medicamentos concomitantes y efectos adversos causantes de la discontinuación del medicamento. La tasa de efectos adversos significativos que ameritaron la discontinuación fueron menores en el grupo que recibió CBL ( $p=0.007$ ), aun cuando este grupo reportó mayor frecuencia de efectos secundarios (61% vs 21%,  $p=0.0006$ )

**Lamotrigina.** El CBL ha sido comparado con la lamotrigina y el placebo en dos estudios aleatorios y controlados con el objeto de medir la capacidad de prevención de nuevos episodios de ambos comparadores activos por separado (BOWDEN *et al.*, 2003; CALABRESE *et al.*, 2003). Ambos fármacos mostraron diferencias significativas en la prevención de recurrencias a cualquier episodio comparados con el placebo, pero no se observaron diferencias importantes entre ellos. La lamotrigina mostró ser superior al placebo en la prevención de las recurrencias depresivas, mientras que el CBL fue superior al placebo en prevenir nuevos episodios de manía y no mostró diferencias con respecto al placebo en la prevención de nuevos episodios de depresión bipolar. La lamotrigina fue superior al placebo en prevenir nuevos episodios maníacos.

## LITIO, IMPULSIVIDAD Y SUICIDIO

Las ideas de autoeliminación y el comportamiento suicida son frecuentes en los enfermos bipolares. Se han identificado como factores de riesgo para el intento de suicidio en estos enfermos a la duración y severidad de los episodios depresivos, la desesperanza, los estados mixtos, la comorbilidad con abuso de alcohol o sustancias psicoactivas y la presencia de impulsividad o rasgos agresivos en el patrón de personalidad.

La impulsividad es un comportamiento prominente en el TB y está presente aún en los períodos eutímicos de la enfermedad. La impulsividad es un constructo complejo y se refiere a una acción que se realiza sin planificación o sin reflexión sobre las consecuencias de la acción realizada. Se asocia con fallas en el nivel de la conciencia que comprometen la habilidad para reflexionar e impedir los actos o en la inteligencia o el conocimiento para guiar el comportamiento (TELLEZ-VARGAS, 2006).

La impulsividad incrementa el riesgo de suicidio cuando se asocia con depresión o abuso de alcohol o sustancias psicoactivas, comorbilidad que es frecuente en el TB. La impulsividad parece

ser el componente más importante de la suicidalidad, a tal punto, que los individuos con altos niveles de impulsividad presentan un mayor riesgo de suicidio, aun cuando no padezcan un trastorno mental. Los estudios muestran que los factores genéticos relacionados con la impulsividad y la conducta suicida son distintos a los factores genéticos que predisponen a los trastornos mentales. COURTET *et al.* (2004) consideran que los factores genéticos relacionados con la impulsividad y el suicidio sugieren una alteración en el sistema serotoninérgico al haberse identificado como genes candidatos al gen que codifica la producción de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH), enzima que regula la cantidad de serotonina producida y al gen que codifica la proteína transportadora de serotonina. Sin embargo, aún falta por dilucidar la relación entre el genotipo (alteración en el metabolismo de la serotonina) y el fenotipo (impulsividad, incapacidad para controlar la ira, etc.).

HOYER *et al.* (2004) observaron en un estudio de seguimiento a 53446 pacientes diagnosticados con TB durante veinte años que el 6% se suicidó durante este período. El trabajo realizado por TSAI *et al.* (2002) mostró que los pacientes con TB que se suicidan habían hecho un intento previo en los siete años anteriores a su muerte.

SWANN *et al.* (2005) observaron que la historia de intentos previos de suicidio en pacientes bipolares a quienes se aplicó el Continuous Performance Test (CPT) se asocia con una mayor probabilidad de respuestas impulsivas en la prueba de memoria inmediata y una menor duración del período de latencia de la impulsividad, de tal manera, que a medida que aumenta la severidad de los intentos previos aumenta la frecuencia de respuestas impulsivas y disminuye la latencia de las mismas. Los resultados obtenidos en el CPT se correlacionaron positivamente con altos puntajes en la escala de impulsividad de Barratt y fueron más intensos en los pacientes que se encontraban maníacos o presentaban estados mixtos y en quienes presentaban las más severas secuelas físicas como consecuencia del intento de suicidio.

Los autores concluyen que el desempeño en la prueba memoria inmediata se relaciona con un mayor riesgo y severidad del comportamiento suicida.

Los resultados de las investigaciones de DOUGHERTY *et al.* (2004) con pacientes bipolares con abuso de sustancias psicoactivas indican que tanto el trastorno bipolar como el abuso de sustancias forman parte de espectro de la impulsividad que se incrementan cuando las dos entidades coexisten; que los enfermos bipolares presentan altos niveles de impulsividad y un alto riesgo para el abuso de sustancias y que el abuso de sustancias incrementa los niveles de impulsividad independientemente de las fases clínicas del trastorno bipolar.

Aún persiste la controversia sobre el papel protector del litio frente al comportamiento suicida, aun cuando la balanza parece inclinarse a reconocer que el litio protege frente al suicidio. MARANGELL *et al.* (2008) al analizar los datos en forma prospectiva de 4360 pacientes con diagnóstico de TB de acuerdo con el DSM-IV que participaron en el Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) en el período 1998-2004 no observaron el papel protector del litio ( $p=.041$ ) o del valproato frente al suicidio.

Estos datos difieren de los obtenidos por SØNDERGÅRD *et al.* (2008) quienes al revisar los egresos hospitalarios de 5926 pacientes con TB en Dinamarca durante el período 1995-2000, encontraron que las tasas de suicidio fueron menores en los pacientes tratados con litio (136 suicidios por 100.000) comparados con el grupo que recibió anticonvulsivantes (293 suicidios por 100.000), que la tasa de suicidio decrece con el número de prescripciones compradas por el paciente (rate ratio para anticonvulsivantes = 0.28, 95% CI = 0.19-0.41; RR para litio= 0.20, 95% CI = 0.10-0.38) y que el cambiar a litio a los pacientes que recibían anticonvulsivantes o agregar litio al esquema terapéutico se produce una reducción significativa del riesgo de suicidio (RR = 0.28, 95% CI = 0.20-0.40). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por COLINS y

McFARLAND (2008) al revisar la historia clínica de 12662 pacientes bipolares adscritos a Oregon Medicaid en el lapso 1998-2003, pudiendo observar que el litio posee mejor protección frente a los intentos de suicidio comparado con el valproato, aunque este último se prescribe más (33% vs 25%). De igual manera, BALDESSARINI *et al.* (2006) y SAKINOFSKY (2007) al revisar la literatura sobre el tema, encuentra que el litio sí posee una acción protectora contra el suicidio en pacientes con TB.

Las razones de esta discrepancia puede deberse, por obvias razones éticas, a la imposibilidad de realizar investigaciones doble ciego, comparadas con placebo, lo cual solo permite obtener datos mediante investigaciones de tipo observacional, que a pesar de contar con períodos largos, como el estudio llevado a cabo por LICHT *et al.* (2008) durante más de 15 años no nos permiten obtener resultados concluyentes sobre la acción protectora del litio en la conducta suicida en pacientes bipolares.

Independientemente de estos resultados, es necesario tener en mente, que la conducta suicida se incrementa cuando los pacientes suspenden el tratamiento con CBL (YEREVANIAN *et al.*, 2007).

## PRESCRIPCIÓN DEL CARBONATO DE LITIO

Como todo fármaco, el prescribir CBL implica riesgos que deben ser tenidos en mente por el clínico para evitar efectos secundarios indeseables y evitar complicaciones y desenlaces fatales.

### Monitoreo médico

Antes de iniciar la administración de CBL se debe realizar una historia clínica y un examen físico adecuados (APA, 2002). Se recomienda solicitar al iniciar el tratamiento las siguientes pruebas: electrolitos incluyendo calcio, cuadro hemático completo,

parcial de orina, nitrógeno ureico y urea, creatinina y pruebas de la función tiroidea que incluya hormona tiroxina estimulante (TSH), tiroxina (T4) y triiodotironina (T3). (Tabla 2).

Si el paciente es mayor de 40 años se debe solicitar un electrocardiograma y depuración de creatinina si se sospecha compromiso de la función renal. En las mujeres es preciso solicitar una prueba de embarazo antes de iniciar las sales de litio.

En los pacientes que toman litio se debe monitorear cada mes, durante los primeros cuatro meses y después cada seis meses, los niveles de litemia, los electrolitos, el cuadro hemático completo, el parcial de orina, el nitrógeno ureico y urea, la creatinina y las pruebas de la función tiroidea.

**TABLA 2**  
Exámenes de laboratorio sugeridos para pacientes que inician tratamiento con litio

Pacientes menores de 40 años	Pacientes mayores de 40 años
Control del peso y IMC	Todos los anteriores
Cuadro hemático completo	Electrocardiograma
TSH y T4	Electroencefalograma
Glicemia	TRH
Electrolitos	Gasto/volumen urinario en 24 horas
Creatinina	Depuración de creatinina
BUN	

**Fuente:** Akiskal HS. The scope of Bipolar Disorders. En: Akiskal HS, Tohen M. Bipolar Psychopharmacotherapy. Caring for the patient. John Wiley & sons Ltd. London 1st edition pg 1-8, 2006

## Litemia

El rango entre los niveles plasmáticos terapéuticos y los niveles plasmáticos tóxicos es relativamente estrecho, por lo cual es preciso monitorearlos con frecuencia para ajustar la dosis del CBL en caso necesario y así mantener la eficacia clínica, disminuir la

frecuencia e intensidad de los efectos secundarios y prevenir desenlaces fatales.

SEVERUS *et al.* (2008) al revisar los trabajos referenciados en MEDLINE entre 1996-2006, enfatizan en la necesidad de mantener los niveles plasmáticos del litio por encima de 0.75 mEq/l y que una reducción abrupta de 0.2 mEq/l en los valores de la litemia incrementa el riesgo de recaída clínica. Estas cifras coinciden con las propuestas anteriormente por SCHOU y VESTERGAARD (1988) y AKISKAL (2006) cifras que además de mantener la eficacia disminuyen la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios.

Al respecto, FORESTER (2008) recomienda cifras de litemia menores en pacientes ancianos, para evitar la aparición de síntomas cognoscitivos, que son frecuentes cuando la litemia es mayor de 0.6 mEq/l.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA CON LITIO**

Como se ha comentado anteriormente, los efectos secundarios indeseables están íntimamente ligados a la baja adherencia de los pacientes a la terapia de mantenimiento con litio. (Tabla 3).

### **Síndrome post-absorción**

El CBL produce, con frecuencia, náuseas, debilidad y vértigo, que limitan la adherencia al tratamiento y son el resultado del incremento rápido de las concentraciones plasmáticas de litio. Los síntomas disminuyen al administrar las dosis de CBL en la noche o al administrarlo en una forma galénica de liberación lenta.

### **Compromiso cognoscitivo**

El compromiso cognoscitivo y el aumento de peso son los efectos adversos más frecuentemente referidos por los pacientes bipolares

que reciben litio a largo plazo. Han sido reportados cuadros de neurotoxicidad, encefalopatía y delirium en pacientes bipolares que toman CBL en asociación con antipsicóticos que posean efectos muscarínicos o en aquellos que reciben terapia electroconvulsiva (BOORA *et al.*, 2008; SWARTZ, 2001; SARTORIUS *et al.*, 2005).

SQUIRE *et al.*, (1980) han descrito neurotoxicidad secundaria al CBL en población geriátrica con TB-I, que afecta primordialmente las actividades motrices finas y el dominio cognoscitivo. El cambio a medicamentos con menor compromiso cognoscitivo en este rango de edad como el divalproato de sodio parece disminuir la magnitud del compromiso cognitivo y funcional.

## Temblor

El temblor inducido por el litio se presenta entre 4-65%. Aunque frecuente, es necesario tener en mente, que la presencia de un temblor severo o la exacerbación del mismo posterior a un incremento en la dosis diaria del CBL, puede ser el primer signo de toxicidad con este fármaco.

El temblor semeja un temblor esencial, tiende a estabilizarse e inclusive a desaparecer con el tratamiento sostenido en el tiempo, pero tiende a aumentar con el paso de los años.

Es necesario valorar los niveles de litemia y hacer los ajustes necesarios para disminuir o controlar este molesto síntoma. En algunos casos, el uso de propranolol a dosis bajas, administradas en las horas de la mañana, ayuda a contrarrestarlo.

## Efectos cardiovasculares

El CBL puede producir síntomas cardiovasculares, originados por cambios electrocardiográficos tales como bradicardia, disfunciones del nodo sinusal, cambios en el patrón previo de ondas T,

irritabilidad del miocardio y bloqueos atrio-ventriculares en pacientes susceptibles (DUMOVIC *et al.*, 1980; MITCHELL *et al.*, 1982). Estas alteraciones no son exclusivas de las intoxicaciones agudas y pueden observarse aún en pacientes bipolares sin comorbilidad médica que han tomado CBL por un año consecutivo. Por esta razón, es necesario indagar los riesgos cardiovasculares al elaborar la historia clínica del enfermo y practicar un electrocardiograma en pacientes mayores de 40 años.

En pacientes con problemas cardiovasculares y TB, se requiere ajustar las dosis y monitorear en forma estricta la función cardiovascular y tener en mente otra opción farmacológica para mantener la profilaxis.

## Desempeño sexual

Se han descrito alteraciones en el deseo y el desempeño sexual, como impotencia (20%) e incremento de los pensamientos de contenido sexual (AIZENBERG *et al.*, 1996).

## Cambios dermatológicos

Se ha descrito aparición o exacerbación del acné pustuloso y la psoriasis. Lamentablemente el CBL inhibe las medicaciones antipsoriásicas con lo cual complica aún más la patología. Los síntomas pueden disminuir si se ajustan las dosis de CBL para alcanzar cifras mínimas efectivas de litemia

## Sobrepeso

El aumento de peso es la regla y no la excepción en los pacientes que toman CBL, sean obesos o no al iniciar el tratamiento. Este efecto indeseable incide negativamente en la adherencia al tratamiento, especialmente en la población femenina. El riesgo e

intensidad del sobrepeso se incrementa cuando el CBL se asocia a antipsicóticos como clozapina u olanzapina.

**TABLA 3**  
**Abordaje clínico de los efectos secundarios del carbonato de litio**

Efectos secundarios	Recomendaciones clínicas
Síndrome post-absorción: náuseas, debilidad y vértigo por incremento rápido de las concentraciones	Administrarlo en la noche Cambiar a preparación de liberación lenta
Temblor fino e incapacitante	Revisar los niveles de litemia Propranolol 40-120mg en la mañana
Sed, polidipsia, poliuria, cambios en la función renal con incapacidad para concentrar la orina, diabetes nefrogénica, Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	Optimizar balance hidroelectrolítico Mejorar la hidratación Prescribir tiazidas con ajustes de los niveles de litemia y reposición de potasio Prescribir diuréticos ahorradores de potasio
Fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, alteraciones en la reabsorción de agua, aumento de las cifras de creatinina	Relacionados con el uso prolongado y continuo Control basal de la función renal y monitoreo semestral Interconsulta con nefrología
Cambios en el ECG: alteraciones en la repolarización, bloqueos de conducción y arritmias	Solicitar ECG en mayores de 40 años Ajustar y disminuir las cifras de litemia Interconsulta con cardiología
Hipotiroidismo: frecuente en mujeres Aparece entre 6-18 meses de tratamiento Asociado con ciclado rápido Aumenta el riesgo de depresión bipolar	Suplencia con levotiroxina Mantener suplencia y cambiar a otro estabilizador en ciclado rápido o depresión asociada Control de TSH, T3 y T4 semestral Interconsulta con endocrinología
Dermatológicos: acné pustuloso, psoriasis Inhibe las medicaciones antipsoriásicas	Tratamiento empírico de las lesiones Disminuir litemia a cifras mínimas efectivas Interconsulta con dermatología

Adaptado de: Suppes T., Manning JS., Keck PE. Decoding Bipolar Disorder: Practical treatment and management pg 223-224,

En un interesante estudio BOWDEN *et al.* (2006) evaluaron durante un año, el comportamiento del peso corporal en 155 pacientes obesos con TB-I comparados con 399 con TB-I no obesos,

pudiendo observar que los pacientes, obesos o no, que recibieron litio aumentaron de peso en tanto que los pacientes, obesos o no, que recibieron lamotrigina perdieron peso.

## COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON LITIO

### Toxicidad renal

Los resultados de los diferentes estudios de la función renal no confirman que el CBL conlleva inevitablemente al deterioro de la función renal (POLVSEN *et al.*, 1992).

Los cambios en la tasa de filtración glomerular, al parecer están más relacionados con la edad del paciente que con el uso prolongado de CBL (BENDZ *et al.*, 1996).

GITLIN *et al.* (1999) afirman que la posibilidad de desarrollar daño a nivel tubular es mayor ante la presencia de polifarmacia, de antecedentes de toxicidad por litio o de comorbilidades médicas que tengan ingerencia en la función renal, como diabetes, lupus e hipertensión arterial.

El 10% de los pacientes que toman litio como terapia de mantenimiento, desarrollarán alteraciones neuroendocrinas que comprometen la función renal, como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la diabetes insípida (GITLIN *et al.* 1999).

Se ha reportado falla renal aguda posterior a intoxicación aguda con carbonato de litio en pacientes que lo han ingerido en sobredosis con fines suicidas, produciéndose, inclusive, cambios a nivel histopatológico (FENVES *et al.*, 1984).

### Hipotiroidismo

La normalidad en la función tiroidea es necesaria para mantener la estabilidad clínica en el TB. El curso del TB en general, y de la

depresión bipolar, en particular, es modificado en forma adversa por la hipofunción tiroidea. COLE *et al.* (2002) al estudiar 65 pacientes, en fase depresiva de un TB-I observaron que el índice de tiroxina libre (T4) y los valores elevados de la TSH se asocian en forma significativa con una pobre respuesta terapéutica y un mayor tiempo para alcanzar la remisión clínica, en tanto que los pacientes con función tiroidea normal alcanzaron la mejoría cuatro meses antes.

Resultados similares fueron obtenidos por FAGLIONI *et al.* (2006) quienes evaluaron durante dos años a 135 pacientes tratados con litio. Los autores observaron que el 38% desarrolló alteraciones en las concentraciones de T4 libre y TSH, requirieron mayor tiempo para alcanzar la mejoría clínica ( $t=3.6$ ,  $df=133$ ,  $p=.0004$ ) y obtuvieron puntuaciones mas altas en la escala de Hamilton para Depresión ( $t=2.3$ ;  $df=71.6$ ,  $p=.03$ ).

BOCCHETTA y LOVISELLI (2006) en una revisión de la literatura médica encontraron que el litio altera la función tiroidea al bloquear el transporte del yodo, inhibir la secreción de las hormonas tiroideas, aumentar la concentración sérica de la TSH y alterar la respuesta de la prueba TRH-TSH. Sin embargo, se ha observado mecanismos compensatorios que previenen el desarrollo de hipotiroidismo en la mayoría de los pacientes, mecanismos que fallan cuando se presentan factores ambientales como déficit de yodo o intrínsecos como una tiroiditis auto inmune.

La tiroiditis autoinmune se observa frecuentemente en individuos con trastornos afectivos aunque no hayan recibido tratamiento con litio. De otra parte, la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes bipolares tratados con litio durante largo tiempo es similar a la observada en la población general. El hipertiroidismo y el cáncer de tiroides se observa raramente en pacientes en tratamiento con litio (BOCCHETTA y LOVISELLI, 2006).

Las mujeres con alto riesgo de presentar crisis depresivas en el posparto pueden ser monitorizadas cuidadosamente mediante

la evaluación de los títulos de anticuerpos tiroideo antiperoxidasa para iniciar el tratamiento antidepresivo cuando se eleven los valores de estos anticuerpos, que pueden ser considerados como un marcador de riesgo (KUIJPENS *et al.*, 2001; MCCOY *et al.*, 2003).

Tanto los cambios a nivel metabólico como cognoscitivo mejoran cuando los pacientes reciben tratamiento para su hipotiroidismo. BUNEVICIUS y PRANGE observaron que la terapia de reemplazo hormonal mejoraba el rendimiento psicomotor (Digital Symbol Test), la flexibilidad mental (Digital Span Test), la distractibilidad (Visual Scanning Test) y la puntuación en el Inventario de Depresión de Beck.

El paciente debe ser remitido al endocrinólogo si las concentraciones de TSH son repetidamente anormales o si presenta nódulos en el tiroides. Las alteraciones en la función tiroidea no constituyen una contraindicación para el uso del litio.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Es preciso recordar, que el CBL no es metabolizado por el citocromo P450 y que no posee metabolitos activos, propiedades que lo hacen un fármaco con un menor perfil de interacciones medicamentosas.

### Con otros psicofármacos

**Anticonvulsivantes.** Con relativa frecuencia el CBL es prescrito en combinación con otros estabilizadores del ánimo para aprovechar el sinergismo farmacológico y los diferentes mecanismos de acción de los fármacos usados en combinación.

La combinación litio y valproato no produce mayores alteraciones en la farmacocinética de los dos medicamentos, pero es necesario tener en cuenta el incremento de efectos secundarios como el temblor, la somnolencia, la sedación y el aumento de peso (GRANNEMAN *et al.*, 1996).

Se han descrito fenómenos neurotóxicos al combinar litio con carbamazepina o con antagonistas de los canales del calcio como la nimodipina o el verapamilo en pacientes con déficit neurológico previo o en pacientes ancianos (CHAUNDRY *et al.*, 1983; WRIGHT *et al.*, 1991).

**Antipsicóticos.** La combinación litio y neurolépticos o antipsicóticos típicos puede provocar neurotoxicidad y aparición de discinesia tardía (MANN *et al.*, 1983). GOODWIN y JAMISON (2007) recomiendan utilizar los antipsicóticos típicos a dosis bajas y mantener los niveles de litemia por debajo de 1.0 mEq/L.

La combinación con antipsicóticos atípicos puede producir efectos adversos. Al asociar CBL con clozapina aumenta la incidencia de cetoacidosis diabética, de síndrome neuroléptico maligno, de síndrome serotoninérgico y diversos efectos secundarios de índole neurológica (PETERSON y BIRD, 1996; BLAKE *et al.*, 1992).

Aun cuando TOHEN *et al.* (1996) afirman que la utilización de risperidona + litio es segura, otros autores sostienen que se observa una mayor incidencia de leucocitosis, aumento en la CPK, y delirium (GHAEMI *et al.*, 1997).

La olanzapina tiende a tener menos interacciones con el litio y es mejor tolerada, aun cuando el uso de esta combinación incrementa en forma notable el riesgo de aumento de peso y de síndrome metabólico (SANGER *et al.*, 2001).

**Antidepresivos.** Se ha descrito la aparición de síndrome serotoninérgico al prescribir el CBL junto con un inhibidor de la recaptura de serotonina (ISRS) o con venlafaxina. FAGLIONI *et al.* (2001) en un estudio retrospectivo encontró que la combinación de CBL con paroxetina ocasiona síndrome serotoninérgico en el 24% de los pacientes.

**Ansiolíticos.** La combinación con gabapentina (FRYE *et al.*, 1998) y benzodiacepinas (clonacepam, loracepam) como estrategia de

manejo o de potenciación en los estados ansiosos ha mostrado ser segura y eficaz (SACHS *et al.*, 1990; ADLER, 1986).

**Terapia electroconvulsiva.** Se han descrito alteraciones en la memoria, confusión y delirium, síntomas que pueden disminuir si se reducen las cifras de litemia o se suspende la administración de CBL 48 horas antes de la sesión de TECAR y se reinicia a las 72 horas (SMALL *et al.*, 1980).

## Con medicaciones no psicotrópicas

Las interacciones del carbonato de litio con medicamentos no psicotrópicos no son raras.

**Anitiinflamatorios no esteroideos.** Aumentan de manera significativa las concentraciones del litio y, por ende el riesgo de toxicidad, al disminuir su depuración renal (JOHNSON *et al.*, 1993) El problema puede ser mayor si se tiene en cuenta el alto consumo por autoformulación de AINES, especialmente ibuprofeno, en nuestra población.

**Diuréticos.** Dado el metabolismo y depuración del litio por vía renal, algunos diuréticos pueden modificar sus concentraciones en sangre (FINLEY *et al.*, 1995). Las tiazidas aumentan la reabsorción del CBL a nivel del túbulo contorneado proximal como mecanismo compensatorio a la natriuresis, generando aumento de la litemia, que potencialmente puede ser tóxica.

Los diuréticos que actúan sobre el asa de Henle y los agentes ahorradores de potasio poseen un mayor grado de seguridad y, al parecer, no modifican en forma substancial las concentraciones plasmáticas del litio.

Por el contrario, los diuréticos osmóticos, como el manitol, potencian la excreción del litio a nivel renal, disminuyen los niveles del litio en sangre, situación que incrementa el riesgo de recaídas o recurrencias en pacientes bipolares estabilizados.

**Antihipertensivos.** La administración de Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o alfametildopa y las dietas bajas en cloruro de sodio en pacientes bipolares hipertensos, pueden producir aumentos en las concentraciones del psicofármaco en sangre, al disminuir su depuración renal, hasta en un 25% (FINLEY *et al.*, 1995). El riesgo de toxicidad es mayor en los pacientes ancianos, quienes con frecuencia tienen disminuida la función renal.

**Antibióticos.** Se ha descrito un aumento en los niveles de litio con el uso de metronidazol y tetraciclinas (JEFFERSON *et al.*, 1987).

**Broncodilatadores.** La teofilina disminuye las concentraciones de litio. Es necesario tener cuidado con los pacientes que están estables con concentraciones bajas de litio por el riesgo de recaer en un nuevo episodio afectivo (JEFFERSON *et al.*, 1987).

## Situaciones especiales

**Procedimientos quirúrgicos.** La privación prequirúrgica de líquidos puede llevar al paciente a una deshidratación e incrementar los niveles sanguíneos de litio. El litio puede prolongar el bloqueo neuromuscular y la narcosis por barbitúricos ocasionando dificultades médicas (JEFFERSON *et al.*, 1987).

Idealmente, se debe discontinuar el uso de litio algunos días antes de una cirugía mayor programada y reiniciarlo cuando la función renal y el balance hidroelectrolítico se hayan normalizado (JEFFERSON *et al.*, 1987).

**TABLA 4**  
**Medicaciones que afectan los niveles plasmáticos del litio**

Aumentan la concentración	Disminuyen la concentración
Tiazidas	Acetazonamida
Furosemida	Bicarbonato de sodio
Espironolactona	Cloruro de sodio
Alfa metil dopa	Teofilina
Indometacina	Manitol
Fenilbutazona	
Piroxican	
Ibuprofeno	

Adaptado: Suppes T, Manning JS., Keck PE. Deconding Bipolar Disorder: Practical treatment and mangement. Pgs. 224.

## Teratogénesis

El litio es considerado por la FDA como un fármaco de la categoría C, es decir que presenta un riesgo mayor de producir teratogénesis.

A partir *The Register of Lithium Babies*, una base de datos producto del reporte voluntario de los médicos, observó un índice de malformaciones cardiovasculares 400 veces más alto, en recién nacidos expuestos en útero, comparados con la población general, siendo la más notable la enfermedad de Ebstein.

Se trata de una anomalía congénita caracterizada por un desplazamiento de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y diferentes grados de hipoplasia ventricular derecha, que ocurre en un índice de 1:20.0000 nacidos en la población general, pero que alcanza un riesgo 20-40 veces mayor en las mujeres que reciben litio durante el embarazo, aun cuando el riesgo absoluto sigue siendo pequeño.

Sin embargo, el riesgo de padecer una anomalía cardiovascular congénita es mayor que en la población general (JEFFERSON *et al.*, 1983).

En los recién nacidos expuestos al litio prenatalmente se ha observado un síndrome conformado por hipotonía, disminución del reflejo de succión, cianosis, bradicardia, arritmias, bocio hipotiroideo, diabetes insípida nefrogénica y mayor peso, que parece ser el resultado de concentraciones tóxicas y que, afortunadamente, desaparece en la primera semana. Los estudios de seguimiento no han encontrado alteraciones comportamentales en estos niños. Las estrategias para su uso en el embarazo son comentadas y discutidas en otro capítulo del libro.

## **SOBREDOSIS / INTOXICACIÓN**

Algunos factores clínicos, la polifarmacia, las enfermedades médicas comórbidas y las alteraciones hidroelectrolíticas están asociados con el riesgo de presentar intoxicaciones durante la administración del carbonato de litio en todas las fases del tratamiento del TB. Los medicamentos que alteran la función renal y la reabsorción del litio mencionados en la sección anterior, pueden aumentar las concentraciones súbitamente generando toxicidad inesperada y potencialmente nociva para el estado general de salud del paciente bipolar. Con frecuencia la sobredosis es el resultado de un intento de suicidio, ya sea de tipo impulsivo o como parte de un plan suicida.

El manejo inicial en urgencias de la intoxicación aguda por sobredosis con carbonato de litio, comprende las siguientes estrategias:

- Evaluar en forma precisa el estado general del paciente y su función renal.
- Proteger la vía aérea en todos los pacientes neurológicamente comprometidos (TIMMER y SANDS, 1999).
- Colocar sondas nasogástrica, aún cuando la eficacia del lavado gástrico en el manejo de la sobredosis, ha sido revaluada por algunos clínicos (TEECE y CRAWFORD, 2005).

- Realizar enema con polietilenglicol con el fin de remover y prevenir la absorción del litio en el tracto intestinal, especialmente en aquellos pacientes que reciben las presentaciones de liberación lenta (ELLENHORN *et al.*, 1997).
- Restaurar el balance hídrico, intentando mantener una diuresis adecuada y monitoreando la aparición de posibles complicaciones como la hipernatremia o la diabetes insípida secundaria.
- Prescribir con cautela los diuréticos. En pacientes con función renal normal previa a la intoxicación, se espera que las medidas de intervención iniciales aumenten la depuración del litio al disminuir su reabsorción a nivel proximal. Sin embargo, esto solo es cierto en los pacientes que ingresan con depleción del volumen intravascular. Por lo tanto, no se recomienda la utilización sistemática de agentes diuréticos en pacientes intoxicados con litio porque en algunos casos puede resultar contraproducente.
- Evaluar la presencia de interacciones medicamentosas que puedan interferir con la depuración del litio.
- Emplear resinas de intercambio catiónico, como el sulfonato de polistirene, para remover el litio en intercambio por el sodio. Esta intervención ha demostrado algunos beneficios limitados en estudios clínicos (ORDOG *et al.*, 1995).
- Realizar hemodiálisis.

**Hemodiálisis.** Permite la disminución de las concentraciones plasmáticas de litio a una rata de 1mEq/l por cada cuatro horas de hemofiltración (TIMMER y SANDS, 1999).

La decisión de dializar el paciente debe ser tomada en las primeras 8-12 horas posteriores a su ingreso y estabilización inicial en urgencias. Se debe dializar al paciente teniendo en cuenta los niveles plasmáticos del litio, el compromiso renal y las condiciones generales que le permitan tolerar el procedimiento o que indiquen la urgencia inminente de realizarlo.

Los pacientes requieren en la gran mayoría de los casos de varias sesiones porque el litio intracelular, recircula al torrente sanguíneo produciendo fenómenos de rebote en las concentraciones de litio en sangre.

La hemodiálisis está indicada en:

- Cualquier paciente con niveles séricos de litio entre 4-6 mEq/l
- Paciente con concentraciones entre 2.5-4mEq/l pero con clara evidencia de compromiso cardiaco o neurológico.
- Paciente en coma, con convulsiones, falla ventilatoria, compromiso renal agudo o síndrome mental orgánico.
- Paciente en quien no han disminuido los niveles de litio en sangre con las medidas iniciales de atención en urgencias descritas anteriormente, debido a persistencia de la absorción a nivel gastrointestinal o por difusión celular tardía.

El monitoreo de los niveles de litio debe realizarse de forma periódica, porque pueden aumentar inclusive 3-4 días después de iniciadas las diálisis. Se ha observado que algunos pacientes presentan aumentos súbitos en las concentraciones litio en forma tardía, al iniciar la dieta por vía oral, debido a la absorción del litio residual en el tracto gastrointestinal.

Se recomienda no utilizar preparaciones de bicarbonato o acetato porque pueden interferir con la depuración del litio de los depósitos intracelulares. Los terapias de reemplazo renal continuas tanto arterio-venosas como veno-venosas previenen estos fenómenos de rebote (TIMMER y SANDS, 1999).

Se han reportado cambios irreversibles a nivel del SNC posterior a intoxicaciones agudas por el carbonato de litio, que se manifiestan por déficit en la memoria episódica, ataxia y trastornos del movimiento, entre otros síntomas (SMITH *et al.*,

2003). Se recomienda la hemodiálisis temprana en los casos de intoxicación aguda con el fin de prevenir al máximo estas secuelas.

**TABLA 5**  
**Manejo clínico de la intoxicación por litio**

Evaluar el estado general y la función renal del paciente
Mantener permeable la vía aérea
Mantener balance hidroelectrolítico
Colocar sonda nasogástrica
Evaluar posibles interacciones medicamentosas
Aplicar enemas de polietilenglicol
Aplicar sulfonato de sodio ante la sospecha de acumulación intracelular de litio
Practicar hemodiálisis

## LITIO Y POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Niños y adolescentes

El carbonato de litio ha sido aprobado por la FDA de los Estados Unidos como un tratamiento eficaz para el manejo del trastorno bipolar en la población de pacientes mayores de doce años.

BIEDERMAN *et al.* (1998) observaron mejoría de los síntomas maníacos en un grupo de pacientes pediátricos con TB-I con predominio de sintomatología maniaca. Los investigadores afirman que no se demostraron beneficios terapéuticos al utilizar otras medicaciones (estimulantes, antidepresivos y antipsicóticos) en el tratamiento del episodio maniaco.

Con respecto a los episodios depresivos dentro del trastorno bipolar pediátrico, PATEL *et al.* (2006) observaron mejoría significativa de los síntomas depresivos en un estudio abierto prospectivo con 27 pacientes bipolares durante seis semanas.

KOWATCH *et al.* (2000) observaron respuesta positiva significativa en el tratamiento de la manía aguda y los episodios mixtos en

niños y adolescentes, en tanto que GELLER *et al.* (1998) obtuvieron mejores resultados con el CBL que con el placebo, en una población pediátrica con diagnóstico dual.

LOPEZ-LARSON y FRAZIER (2006) afirman que la evidencia para la utilización de litio y valproato en el grupo bipolar pediátrico y de trastornos del comportamiento infantil ha aumentado de forma progresiva en las últimas tres décadas, en tanto que los estudios con otras moléculas siguen siendo escasos y de pobre estructura metodológica, lo que impide llegar a conclusiones clínicas que permitan generar cambios en la forma como se aborda terapéuticamente a esta población especial de pacientes. Los efectos adversos de ambos medicamentos tienden a ser leves a moderados.

El valproato no ha demostrado ser superior al CBL en la profilaxis del TB en la población entre los 5-17 años de edad que ha respondido al tratamiento agudo (FINDLING *et al.* 2003).

MAADAN y CHANG (2007) afirman, como resultado de la revisión de las estrategias psicofarmacológicas utilizadas en los pacientes pediátricos con bipolaridad, que el litio, el valproato, la carbamazepina y los antipsicóticos atípicos, son en la actualidad los medicamentos con poseen evidencia de efectividad. Los autores resaltan la ausencia de suficientes estudios controlados que evalúen de manera adecuada el desempeño de estos psicofármacos en pacientes bipolares pediátricos, dejando como única alternativa las guías y consensos de expertos disponibles.

Además, es necesario desarrollar nuevos estudios que comparen el CBL con los nuevos antipsicóticos (quetiapina, olanzapina) y estabilizadores como la lamotrigina y el topiramato.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos asociados con la administración de CBL y su potencial tóxico en adolescentes preocupan, con sobrada razón, a los especialistas en psiquiatría infantil.

Se ha descrito síndrome nefrótico en niños que reciben litio, cuadro clínico que no es frecuente y generalmente revierte a las pocas semanas de suspender el fármaco (SAKARCAN *et al.*, 2002). También se han reportado algunos casos de glomérulo esclerosis focal e irreversible.

Son escasos los reportes de efectos adversos a nivel cardiovascular en niños y adolescentes que reciben litio. Se ha descrito un caso de cardiotoxicidad con disfunción del nodo sinusal asociado con la administración crónica de litio (MOLTEDO *et al.*, 2002).

CORELL (2007) afirma que el riesgo de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico puede ser controlado con la administración de CBL y otros estabilizadores en monoterapia.

## En adultos mayores

Las conductas terapéuticas para el manejo del TB en el adulto mayor deben tener en cuenta, además de la fase clínica del trastorno, las características específicas de esta edad.

**Valoración clínica.** En los ancianos es imprescindible elaborar una historia clínica pormenorizada y solicitar los exámenes paraclínicos que son indispensables para iniciar el tratamiento con CBL. El carbonato de litio sigue siendo el medicamento de primera elección en el manejo del trastorno bipolar en el anciano.

A partir de los 70 años se debe tener en cuenta la aparición de efectos secundarios por los cambios fisiológicos propios de la edad avanzada (menor contenido de agua corporal y disminución de la filtración glomerular renal), lo cual produce alteraciones farmacocinéticas.

Los niveles de creatinina sérica pueden estar normales a pesar de que la filtración glomerular esté disminuida, porque en el anciano la masa muscular está disminuida y la creatinina es el

producto de su degradación. Por ello, la medida más fiable de la función renal es la aclaración de creatinina en la orina de 24 horas: si es menor de 30 ml/min, la aparición de efectos secundarios y el riesgo de toxicidad se eleva por el consumo de litio. Además, es preciso recordar que la vida media del litio es mayor en el anciano, de 28 a 36 horas.

**Dosis.** Es necesario iniciar con dosis bajas de 150-300 mg/día e ir titulando en intervalos de 5-7 días hasta llegar a dosis máxima de 900 mg/día, fraccionada en tres a cuatro tomas al día para evitar la toxicidad de los niveles altos (picos) séricos.

Los niveles séricos de litio recomendados para el anciano pueden tener un rango de 0,4-0,8 mEq/L, con un máximo de 1,0 mEq/L, porque con cifras mayores de litemia los riesgos de aparición de efectos secundarios o toxicidad son altos, especialmente de alteraciones cognoscitivas (FORESTER, 2008).

KRAUTHAMMER *et al.* (1978) observaron que los pacientes ancianos con manía secundaria a procesos orgánicos específicos, responden pobremente al tratamiento con litio.

**Efectos indeseables.** Los efectos secundarios más comunes producidos por el litio en ancianos incluyen ataxia, anormalidades de la función cerebelosa, temblores, sedación, confusión, falla renal, ganancia de peso, incremento de lesiones dérmicas como la psoriasis, hiperglicemia, diarrea y deshidratación secundaria.

Se recomienda un control periódico de la litemia cada 3-6 meses y ajustar las dosis cuando los efectos secundarios sean demasiados molestos, sugieran un cuadro de toxicidad por litio o disminuyan la calidad de vida del enfermo.

## En el embarazo

Este tema es abordado en profundidad por la doctora Silvia Gaviria, en otro capítulo de este texto

## CONCLUSIONES

El carbonato de litio sigue siendo una de las mejores alternativas terapéuticas para un porcentaje importante de pacientes con trastorno bipolar, específicamente en los cuadros de manía aguda, depresión bipolar y como agente profiláctico durante las fases de mantenimiento del TB.

La evidencia respalda que aquellos pacientes que presentan compromiso neurológico, múltiples episodios previos no tratados, cursos crónicos con predominio de episodios mixtos y abuso de sustancias se benefician con la prescripción de otros moduladores del afecto.

A pesar de los grandes avances en esta era psicofarmacológica de la psiquiatría, el carbonato de litio sigue vigente como una opción terapéutica de primera línea en todos los grupos etarios en los cuales se expresa la bipolaridad.

Bajo la supervisión de especialistas, el carbonato de litio se convierte en una de intervenciones más costo-efectivas de la psiquiatría contemporánea, permitiéndole al paciente bipolar recobrar su nivel previo de funcionamiento, disminuir el riesgo de suicidio y facilitar los abordajes psicosociales que son necesarios para su completa recuperación e integración a su medio.

## REFERENCIAS

- Adler LW. Mixed Bipolar Disorder<sup>1</sup> Responsive to Lithium and Clonazepam. *J Clin Psychiatry*. 47:49-50, 1986.
- Aizenberg D, Singler M, Zemishlani Z, et al. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropharmacol* 47:49-50, 1996.
- Akiskal HS. The scope of Bipolar Disorders. En: Akiskal HS, Tohen M. Bipolar Psychopharmacotherapy. Caring for the patient. *John Wiley & sons Ltd. London (1):1-8, 2006.*

- American Psychiatric Association: Practice Guidelines For the Treatment of Patients with Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry* 159(suppl 4):1-50, 2002.
- Ananth J, Pecknold JC. Prediction of lithium response in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 39(2):95-100, 1978.
- Arnsten AFT, Manji HK. Mania: a rational neurobiology. *Future Neurol* 3(2):125-131, 2008.
- Baastrop PC, Schou M. Lithium as prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16(2):162-172, 1967.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 8(5 Pt 2):625-39, 2006.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 10(2):59-75, 2002.
- Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jun;30(6):1064-75.
- Bendz H, Sjödin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more: A controlled, prospective lithium withdrawal study. *Nephro. Dia. Trasplant* 11:457-460, 1996.
- Berrettini WH, Nurnberger JI, Hare T, et al. Reduced plasma and CSF  $\alpha$ -Aminobutyric acid in affective illness: Effects of lithium carbonate. *Biol Psychiatry* 18:185-194, 1983.
- Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell* 59:411-419, 1989.
- Biederman J, Mick E, Bostic JQ, Prince J, Daly J, Wilens TE, et al. The naturalistic course of pharmacologic treatment of children with maniclike symptoms: a systematic chart review. *J Clin Psychiatry* 59(11):628-37, 1998.
- Bijur GN, Jope RS. Opposing actions of phosphatidylinositol 3-Kinase and glycogen synthase kinase - 3 $\beta$  in the regulation of HSF - 1 Activity. *J Neurochem* 74:2401-2408, 2000.
- Blake LM, Marks RC, Luchins DJ. Reversible neurologic symptoms with cozapine and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 12:297-299, 1992.

- Boccheta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 12:2-23, 2006.
- Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta Psychiatr Scand* Mar 10, 2008.
- Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, et al. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 163(7):1199-1201, 2006.
- Bowden CL. Treatment of bipolar disorders. In: The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB. (eds). *Washington D.C. (2):733-745, 1998.*
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in the treatment of outpatient bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:481-489, 2000.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs GS. A placebo controlled trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(4):392-400, 2003.
- Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 56 (suppl):25-30, 1995.
- Boyle WJ, Smeal T, Defize H. et al. Activation of protein kinase C decreases phosphorylation of -jun at sites that negatively regulate its DNA binding activity. *Cell* 64:573-584, 1991.
- Bunivicius R, Prange AJ Jr. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Psychopharmacol* 3:167-174, 2000.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 36:349-352, 1949.
- Calabrese JR, Borden CL, Sachs GS. A placebo controlled trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64(9):1013-1024, 2003.
- Calabrese JR, Shelton M, Rappaport D, Youngstrom E, Shirley E, Elhaj O, Packer K, Bilali S, Findling RL. A 20 month, double-blind maintenance study of lithium vs. divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. *Bipolar Disord* 5:38, 2003.

- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162(11):2152-61, 2005.
- Chaundry RP, Waters BG. Lithium and carbamazepine interaction: Possible neurotoxicity. *J Clin Psychiatry* 44:30-31, 1983.
- Clothier JL, Swann AC, Freeman TW. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacology* 12 (suppl 1):135-165, 1992.
- Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry* 159:116-121, 2002.
- Colins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 107(1-3):23-28, 2007.
- Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 46(6):687-700, 2007.
- Courtet P, Jollant F, Casyelnau D, Buresi C, Malafosse A. Implications of genes of serotonergic system on vulnerability to suicidal behavior. *J Psychiatry Neurosci* 29(5):350-359, 2004.
- Cui J, Shao L, Young LT, Wang JF. The role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drug lithium and valproate. *Neuroscience* 144(4):1447-1453, 2007.
- Davies SP, Reddy H, Caivano M. et al. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *BiochemJ* 351:95-105, 2000.
- Denicof KD, Smith-Jackson EE, Bran AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154:1456-1458, 1997b.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58:470-478, 1997a.
- Di Costanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 83(6):456-9, 1991.

- Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate re-uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Pro Natl Acad Sci USA* 95:8363-8368, 1998.
- Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, Moeller FG, Swann AC. Suicidal behaviors and drug abuse: impulsivity and its assessment. *Drug Alcohol Depend* 76S:593-5105, 2004.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR. *et al.* Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 38-824-827, 1997.
- Dumovic P, Burrows GD, Chamberlain K. *et al.* Effect of therapeutic dosage of lithium on the heart. *Br J Clin Pharmacol*, 9:599-604, 1980.
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Lithium in: Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, Baltimore, Williams and Wilkins (ed). 1579, 1997.
- Faedda GL, Baldesarini RJ, Tohen M, Strakowski SM, Waternaux C. Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 148:1237-1239, 1991.
- Fagiolini A, Buysse DJ, Frank E. *et al.* Tolerability of combined treatment with lithium and paroxetine in patients with bipolar disorder and depression. *J Clin Psychopharmacol* 21:474-478, 2001.
- Faglioni A, Kupfer DJ, Scott J, *et al.* Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc* 15:123-127, 2006.
- Fenves AZ, Emmett M, White MG. Lithium intoxication associated with acute renal failure. *South Med* 77:1472-1474, 1984.
- Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR. The use of lithium in affective disorders. Acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 125:487-491, 1968.
- McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Reed MD, *et al.* Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(8):895-901, 2003.
- Finley P, Warner M, Peabody C. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinetics* 29:172-191, 1995.
- Forester P. Lithium and cognitive impairment in elderly. *Poster presented at AAGP annual meeting, 2008.*

- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann C. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149(1):108-111, 1992.
- Frye MA, Kimbrell T., Dunn RT, *et al.* Gabapentin does not alter single dose lithium pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 18 :461-464, 1998.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161(2):217-22, 2004.
- Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 56:283-287, 1995.
- Geller B, Cooper TB, Sun K, *et al.* Double-blind and placebo controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:171-178, 1998.
- Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, Berv DA, Shirzadi AA, Pardo TB, Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. *J Psychiatr Pract*, 2006.
- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62:565-569, 2001.
- Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, *et al.* Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. *Can J Psychiatry* 42:196-199, 1997.
- Gitlin M. Lithium and the kidney: An updated review. *Drug Saf* 20:231-243, 1999.
- Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Rapid titration of valproate in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 59(4):151-158, 1998.
- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry (Suppl)* 63 10:5-12, 2002.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive illness. *Oxford University Press, New York*. 1990.
- Granneman GR, Schneck DW, Cavanaugh JH, *et al.* Pharmacokinetics interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiatry* 57:204-206, 1996.

- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomised study. *J Affect Disord* 43(2):151-61, 1997.
- Grimes CA, Jope RS. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase 3- $\alpha$  and facilitated by lithium. *J Biochem* 78(6):121-1232, 2001.
- Hahn CG, Umopathy , Wang HY, Koneru R, Levinson DF, Friedman E. Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *J Psychiatr Res. Jul;39(4):355-63, 2005.*
- Hoyer EH, Olesen AV, Mortensen PB. Suicide risk in patients hospitalized because of an affective disorder: a follow-up study, 1973-1993. *J Affect Disord* 78:209-217, 2004.
- Ikeda A, Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 57(3):243-50, 2003.
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA. Lithium encyclopedia for clinical practice. *American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 2<sup>nd</sup> edition, 1987.*
- Johnson AG, Seideman P, Day RO. Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs ( NSAID's ): Recognition, management and avoidance. *Drug Saf* 8:99-127, 1993.
- Judd LL. Effects of lithium on mood, cognition and personality function in normal subjects. *Arch gn Psychiatry* 36:860-65, 1979.
- Kalkman H, Loetscher E. GAD67: The link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic-and glutamatergic theories of psychosis. *J Neural Trans* 110:803-81, 2003.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord.* 31(2):125-33, 1994.
- Keck PE, Meinholz JM, Prihoda TJ, Baker JD, Wozniak PJ, Bowden CL. Relation of serum valproate and lithium to efficacy and tolerability in maintenance therapy for bipolar disorder. *Psychiatry Clin Practice, 2005.*
- Keck PE, Welge JA, Strakowski SM, et al. Placebo effect in randomized controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 47:756-765, 2000b.

- Ketter TA, Wang PW. Predictors of treatment response in bipolar disorders: evidence from clinical and brain imaging studies. *J Clin Psychiatry* 63 Suppl 3:21-5, 2002.
- Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar disord.* 7(5):404-17, 2005.
- Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:713-720, 2000.
- Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arc Gen Psychiatry* 35(11):1333-39, 1978.
- Kruger S, Trevor YL, Braunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 7(3):205-215, 2005.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 145(5):579-84, 2001.
- Kukopoulou A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of manic-depressive illness and changes caused by treatment. *Pharmacopsychiatr Neuropharmacol.* 13:156-167, 1980.
- Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, et al. Neurobiology of lithium: An update. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 6):37-47, 1998.
- Licht RW, Vestergaard P, Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. *Bipolar Disord* 10(1):79-86, 2008.
- Lopez-Larson M, Frazier JA. Empirical evidence for the use of lithium and anticonvulsants in children with psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 14(6):285-304, 2006.
- Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zannatto V, Kapczinski F, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated subjects with bipolar disorder during initial manic episode: A possible role of lithium antioxidant effects. *Neurosci Letter* 421(1):33-36, 2007.
- Mackin P, Young AH. Rapid cycling bipolar disorder: historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disord* 6(6):523-9, 2004.
- Madaan V, Chang KD. Pharmacotherapeutic strategies for pediatric bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 8(12):1801-19, 2007.

- Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: prevalence and predictors. *J Affect Disord.* 39(1):39-42, 1996.
- Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 5(3):180-8, 2003.
- Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous patterns of course of illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 17:237-241, 1989.
- Manji HK, Etcheberrigeray R, Chen G, et al. Lithium decreases membrane associated protein kinase C in hippocampus: Selectivity for the alpha isozyme. *J Neurochem* 61:2303-2310, 1993.
- Mann SC, Greenstein RA, Eilers R. Early onset of severe dyskinesia following lithium-haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 140:1385-1386, 1983.
- Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, Bauer MS, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: Findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry April*, 2008.
- Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, et al. 5HT 1B Receptors: A novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacol* 21:533-541, 1999.
- McCoy SJ, Beal JM, Watson GH. Endocrine factors and postpartum depression. A selected review. *J Reprod Med* 48(6):402-408, 2003.
- Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: A review. *J Clin Psychiatry* 43:47-51, 1982.
- Molledo JM, Porter GA, State MW, Snyder CS. Sinus node dysfunction associated with lithium therapy in a child. *Tex Heart Inst J.* 29(3):200-2, 2002.
- Montezinho LP, Mork A, Duarte CB, Penachuck S, Geraldles CF, Castro MM. Effects of mood stabilizers on the inhibition of adenylate cyclase via dopamine D(2)-like receptors. *Bipolar Disord* 9(3):290-97, 2007.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:906-912, 2001.
- O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M, Hanstock CC, Nakashima TT, Silverstone PH. Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain aminoacids. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:220-227, 2003.

- Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3):289-97, 2006.
- Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium co-treatment. *Am J Psychiatry* 153:737-738, 1996.
- Polvsen UJ, Hetmar A., Lagefoged J, et al. Kidney functioning during lithium treatment: A prospective study of patients treated with lithium for up to ten years. *Acta Psychiatr Scand* 85:56-60, 1992.
- Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 20(2):92-5, 2005.
- Rylatt DB, Aitken K, Bilham T, et al. Glycogen synthase from rabbit skeletal muscle. Amino acid sequence at the sites of phosphorylated by GSK-3 $\beta$ , and extension of the N-Terminal sequence containing the site phosphorylated by phosphorylase kinase. *Eur J Biochem* 107:529-537, 1980.
- Sachs GS, Rosenbaum JF, Jones L. Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 10:42-47, 1990.
- Sakarcan A, Thomas DB, O'Reilly KP, Richards RW Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 17(4):290-2, 2002.
- Sakinofsky I. Treating suicidality in depressive illness. Part 2: does treatment cure or cause suicidality? *Can J Psychiatry* 52(6 suppl):855-101S, 2007.
- Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, et al. Long term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: An open label continuation study. *J Clin Psychiatry* 62:273-281, 2001.
- Sartorius A, Wolf J, Henn FA. Lithium and ECT—concurrent use still demands attention: three case reports. *World J Biol Psychiatry* 56(2):121-4, 2005.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 329:243-245, 2002.
- Schatzberg AF. Employing pharmacologic treatment of bipolar disorder to greatest effect. *J Clin Psychiatry* 65(supl 15):15-20, 2004.
- Schou M, Grof P. Lithium treatment: Focus on long-term prophylaxis. In: Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacology. Caring for the Patient.* John Wiley & Sons. Ltd. London First Edition. Chapter 1: 1-8, 2006.

- Schou M, Juel-Nielsen N, Strmgren E, Voldby H. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *NJ Neurol Neurosurg Psychiatry* 17:250-260, 1954.
- Schou M, Vestergarrd P. Prospectiv studies on lithium cohorts. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism. *Acta Psychiatr Scand* 78:427-433, 1988.
- Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Moller HJ, et al. What is the optimal serum lithium in the long-term treatment of bipolar disorder - a review? *Bipolar Disorder* 10(2):231-37, 2008.
- Small JG, Kellams JJ, Milstein V, et al. Complications with electroconvulsive treatment combined with lithium. *Biol Psychiatry* 12:103-112, 1980.
- Smith D, Keane P, Donovan J, Malone K, McKenna TJ. Lithium encephalopathy. *J R Soc Med.* 96(12):590-1, 2003.
- Søndergård L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorder and risk of suicide. *Bipolar Disord* 10(1):87-94, 2008.
- Squire RL, Judd LL, Janowsky DS, et al. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 137:1042-1046, 1980.
- Stern DN, Fieve RR., Nff NH., et al. The Effect of lithium Chloride Administration on Brain and Heart Norepinephrine Turnover Rates. *Psychopharmacologia.* 1969; 14:315-322.
- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 4:1082-1088, 1991.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*162:1680-1687, 2005.
- Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al. Lithium treatment of mania: Clinical characteristic, specificity of symptom change, and outcome. *Psych Res* 18(2):127-141, 1986.
- Swartz CM. Olanzapine-lithium encephalopathy. *Psychosomatics* 42(4):370, 2001.
- Teece S, Crawford I. Best evidence topic report: no clinical evidence for gastric lavage in lithium overdose. *Emerg Med J.* 22(1):43-4, 2005.
- Téllez-Vargas J. Impulsividad y suicidio. En: Suicidio: Neurobiología, factores de riesgo y prevención. Téllez J, Forero J (eds) *Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogotá, 2006.*

- Thuillier J. El nuevo rostro de la locura. Una revolución en la psiquiatría. Planeta, Madrid. 1981
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephro*. 10: 666-674, 1999.
- Tohen M, Zarate CA, Centorrino F, et al. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 57:249-253, 1996.
- Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:469-476, 2002.
- Watanabe S, Ishino H, Otsuki S. Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 32:659-668, 1975.
- Watling SM, Gehrke JC, Gehrke CW, Zumwalt R, Pribble J: In vitro binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med*; 13: 294-296, 1995.
- Worrall EP, Moody JP, Peet M, Dick P, Smith A, Chambers C, Adams M, Naylor GJ. Controlled studies of acute antidepressant effects of lithium. *Br J Psychiatry* 135:255-262, 1979.
- Wright B, Jarrett D. Lithium and calcium channels blockers: Possible neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 30:635-636, 1991.
- Yatham LN, Bhnke K, Timotijevic I, Naukarinnen H, Bowden CL, Thavthiran I. A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 5(suppl):S58, 2002.
- Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: Criteria for treatment selections, definitions of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord* 5:85-97, 2003.
- Yazici O, Kora K, Uçok A, Tunalı D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord*. 55(2-3):133-42, 1999.
- Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part 1: Lithium, divalproex and carbamazepine. *J Affect Disord* 103(1-3):5-11, 2007.
- Young LT, Joffe TR, Robb JC, McQueen M, Marriot M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of the addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124-126, 2000.

# Ácido valpróico

*Jorge Téllez-Vargas, MD*

En la práctica clínica no existe un estabilizador del ánimo ideal. Es decir, un fármaco que sea eficaz en el abordaje de los episodios afectivos ya sean maníacos, depresivos o mixtos y, que una vez alcanzada la eutimia la mantenga por tiempo prolongado, impidiendo la reaparición de una nueva crisis.

De otro lado, el litio ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de las crisis maníacas, en bipolares con antecedentes familiares, que debutan con una crisis maníaca o que no presentan comorbilidades y, por el contrario, es menos efectivo en el tratamiento de las crisis depresivas, los ciclados rápidos, los estados mixtos y en aquellos pacientes con alteraciones de la personalidad, abuso de alcohol o sustancias psicoactivas o con múltiples hospitalizaciones. Ante esta realidad se ha hecho necesario utilizar otros fármacos como nuevas alternativas en el tratamiento de algunas condiciones específicas de la enfermedad bipolar.

Diversos estudios empíricos demuestran que algunos anticonvulsivantes resultan eficaces en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) y entre ellos el ácido valpróico ha mostrado poseer un perfil farmacológico y terapéutico que le permite ser considerado como un estabilizador del ánimo. El ácido valpróico (ácido N-

dipropil acético) fue sintetizado por primera vez en 1882 pero no se utilizó en clínica hasta 1962 cuando PIERRE EYMARD descubrió por casualidad su actividad anticonvulsivante en el laboratorio de CARRAZ (MCELROY y KLERK, 1995). Hasta esa fecha el valproato era usado como vehículo para disolver el ingrediente activo en pruebas sobre la actividad anticonvulsivante de nuevos compuestos químicos. Los primeros ensayos clínicos fueron publicados en por MEUNIER y CARRAZ (1965) y se comercializó en Francia a partir de 1967. En un principio fue utilizado el valproato como anticonvulsivo pero años más tarde se comenzó a utilizar el divalproato, una combinación equimolar de ácido valpróico y valproato de sodio, que fue aprobada en Estados Unidos en el año 1983 para el tratamiento de la epilepsia.

De acuerdo con el recuento histórico de LEMPERIE (2001) el desarrollo del uso del valproato en el TB ocurrió en dos etapas: su acción antimaniaca y su actividad profiláctica fue demostrada por LAMBERT *et al.* (1968-71) con el valpromide, una amina primaria del ácido valpróico, cuyos estudios clínicos no fueron replicados fuera de Francia. Años más tarde, ENRICH y VON ZERSSEN (1980-85) evaluaron la acción antimaniaca del valproato de sodio, estudios que fueron replicados en Estados Unidos, en donde, además, se realizaron estudios con el divalproato.

La mayoría de los estudios clínicos controlados se realizaron con divalproato y demostraron la eficacia del fármaco en el manejo de los episodios maniacos (POPE *et al.*, 1991; BOWDEN *et al.*, 1994), resultados que fueron tenidos en cuenta por la FDA para aprobar su indicación terapéutica en 1995.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos farmacológicos, clínicos y preventivos del ácido valpróico.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción y biodisponibilidad

Las dosis orales equivalentes de productos que contienen divalproato de sodio y de cápsulas que contengan ácido valproico poseen cantidades equivalentes del ión valproato. Debido a la cubierta entérica del comprimido de divalproato de sodio, después de la administración oral su absorción es más lenta, pero puede reducir la incidencia del efecto irritativo gastrointestinal del valproato.

Aun cuando el índice de absorción del ión valproato puede variar según la forma galénica de administración (líquida, sólida), las condiciones de uso (en ayunas o posprandial) y el método de administración (ingerir la tableta o espolvorear el contenido de la cápsula sobre la comida), estas diferencias poseen escasa importancia clínica una vez alcanzado el estado de equilibrio (*Steady state*). Sin embargo, al iniciar el tratamiento, es posible que existan diferencias importantes en el tiempo máximo de absorción ( $T_{max}$ ) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) entre los diferentes fármacos que contienen valproato. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la administración con los alimentos influyó más sobre el índice de absorción del comprimido (aumento en la  $T_{max}$  de 4 a 8 horas) que sobre el de las cápsulas *sprinkle* (aumento en la  $T_{max}$  de 3,3 a 4,8 horas) (CARVEY, 1998). A pesar de las variaciones en el índice de absorción desde el tracto gastrointestinal y de la fluctuación en las concentraciones plasmáticas de valproato causadas por el régimen posológico y la formulación, es poco probable que se vea afectada la eficacia del valproato cuando se lo emplea en forma crónica. La experiencia con regímenes posológicos de 1 a 4 tomas diarias y los estudios en modelos de epilepsia en primates en los que se utilizó un ritmo de infusión constante, indican que la biodisponibilidad sistémica diaria total (grado de absorción) es el principal determinante del

control de las convulsiones, y que las diferencias en las relaciones de las concentraciones plasmáticas máximas a mínimas entre las formulaciones de valproato no son importantes desde el punto de vista clínico. Se desconoce si el índice de absorción afecta o no la eficacia del valproato como antimaníaco o antimigrañoso.

## Distribución

La unión del valproato a las proteínas plasmáticas depende de la concentración, y la fracción libre aumenta desde alrededor del 10% a 40g/ml hasta el 18,5% a 130g/ml (CARVEY, 1998). La unión del valproato a las proteínas se ve reducida en los ancianos, en pacientes con hepatopatías crónicas o con insuficiencia renal y en presencia de otros fármacos, como la aspirina. Por el contrario, el valproato puede desplazar a algunas drogas que se unen a las proteínas, como fenitoina, carbamazepina y warfarina. Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a las concentraciones libres en el plasma, alrededor del 10% de la concentración total (CARVEY, 1998).

## Metabolismo

El valproato es metabolizado casi en su totalidad por el hígado. En los pacientes adultos que reciben monoterapia, el 30-50% de la dosis administrada aparece en la orina como conjugado glucurónico. La otra vía metabólica principal es la  $\beta$ -oxidación en las mitocondrias, que representa más del 40% de la dosis. Normalmente, menos del 15-20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos y menos del 3% se excreta intacta en la orina (CARVEY, 1998).

La relación entre la dosis y la concentración total de valproato no es lineal, por lo cual la concentración no aumenta en forma proporcional a la dosis, sino que se incrementa lentamente debido a la saturación de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas (CARVEY, 1998).

## Eliminación

La eliminación del divalproato de sodio y sus metabolitos se produce principalmente por la orina, con pequeñas cantidades en las heces y en el aire exhalado (CARVEY, 1998). La depuración plasmática media y el volumen de distribución del valproato total es de 0,56 l/h /1,73 m<sup>2</sup> y de 11 litros/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. La depuración plasmática media y el volumen de distribución del valproato libre son de 4,6 l/h/1,73 m<sup>2</sup> y de 92 l/1,73 m<sup>2</sup>. La vida media final promedio del valproato como monoterapia oscila entre 9-16 horas después de la administración oral de 250-1000 mg. Los valores anteriores se aplican a pacientes que no reciben drogas que afecten los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que reciben drogas antiepilépticas enzimo-inductoras (carbamazepina, fenitoina y fenobarbital) depurarán al valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en la depuración del valproato, es necesario monitorear en forma regular las concentraciones plasmáticas del valproato.

La capacidad de los pacientes añosos para eliminar al valproato está reducida, de tal modo que la depuración intrínseca está reducida en un 39% y la fracción libre está aumentada en un 44%, lo que obliga a reducir las dosis en los ancianos.

La enfermedad hepática altera la capacidad para eliminar al valproato, incrementa la vida media y la fracción libre, debido a la menor disponibilidad de albúmina (CARVEY, 1998). Por consiguiente, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso porque las concentraciones libres pueden estar muy elevadas en pacientes con hepatopatías, aun cuando las concentraciones totales sean normales.

Se ha observado una ligera reducción (27%) en la depuración del valproato libre en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 10 ml/min.), pero como la hemodiálisis reduce las concentraciones de valproato en un 20%, no es necesario ajustar la dosis del fármaco en los pacientes con insuficiencia renal.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción del valproato en el TB no se han dilucidado totalmente. Si bien posee una actividad gabaérgica importante, que aumenta significativamente los niveles de GABA en cerebro y líquido cefalorraquídeo, y actúa sobre los receptores iónicos de la membrana neuronal modificando el flujo de los iones de sodio y de potasio e inhibiendo los canales de calcio, estas acciones parecen estar más asociadas con su efecto anticonvulsivo que con sus acciones antimaniacas y profilácticas en el tratamiento del TB.

En términos generales, el ácido valpróico potencia las respuestas neuronales al GABA por un efecto postsináptico cuya intensidad varía en las diferentes regiones cerebrales; atenúa la excitación mediada por el receptor NMDA lo que constituye un modo de acción especial para su efecto anticonvulsivante; produce una reducción uso-dependiente de la entrada de corriente de sodio y retrasa la recuperación de la activación de los canales de sodio; activa la conductancia de los canales de potasio; y bloquea los canales T de calcio de umbral bajo en las neuronas ganglionares periféricas (LÖSCHER, 2002; OWENS y NEMEROFF, 2003).

El incremento de los niveles presinápticos de GABA inducidos por valproato pueden explicarse por tres mecanismos diferentes: un efecto inhibitor del valproato sobre la degradación del GABA, un aumento en la síntesis del neurotransmisor o por un efecto indirecto vía potenciación directa de la función gabaérgica postsináptica que produce inhibición retroalimentada (feedback) de la acción del GABA y, por lo tanto, aumenta los niveles de GABA en las terminaciones nerviosas ((LÖSCHER 2002). Su eficacia como estabilizador del ánimo se relaciona con su capacidad de producir plasticidad a corto y largo plazo en las neuronas mediante diferentes mecanismos neurobiológicos.

## Inhibición de la glicógeno-sintetasa-kinasa 3-beta (GSK-3-beta)

El valproato como el litio en concentraciones terapéuticas, son inhibidores de GSK-3-beta (CHEN *et al.*, 1999). La enzima juega un papel importante en el sistema nervioso central, al regular varios procesos citoesqueléticos mediante sus efectos en la proteína tau y la sinapsina I (proteínas cuya fosforilación aumenta la liberación de neurotransmisor en respuesta a un estímulo fisiológico) e induciendo procesos nucleares de largo plazo mediante la fosforilación de las proteínas c-Jun (que codifica proteínas involucradas en la transcripción) y de la traslocación nuclear del factor de transcripción beta-catenina (LUCAS *et al.*, 1998; STAMBOLIC *et al.*, 1996). Posee una función proapoptótica, responsable de los cambios en factores de transcripción como las B-cateninas, la AP-1, el factor nuclear Kappa-B (NFκB), el HSF-1, y las proteínas CREB responsables de la expresión génica determinante en la supervivencia neuronal (BOYLE *et al.*, 1991; BIJUR y JOPE, 2000).

Los dos fármacos producen un aumento significativo de los niveles de beta-Catenina en células humanas de origen neuronal, lo cual sugiere que mediante la inhibición de la proteína GSK-3-beta pueden inducir cambios en el sistema nervioso central en el largo plazo mediante la actividad transcripcional tanto de beta-Catenina como de AP-1 (IKONOMOV y MANJI, 1999).

Estos procesos que implican a la GSK - 3β han sido claramente relacionados con la fisiopatología del TB, siendo determinante su inhibición para lograr potenciar los procesos de neuroprotección y estabilizar los ritmos circadianos en los pacientes bipolares.

## Reducción de la actividad de la proteincinasa C

La proteincinasa C está constituida por una familia de subespecies relacionadas estrechamente entre sí, tienen una distribución

heterogénea en el cerebro y juegan un papel importante en la excitabilidad neuronal, en la liberación de neurotransmisores y en las alteraciones de largo plazo de la expresión génica y de la plasticidad neuronal (MANJI *et al.*, 1994; NISHIZUKA, 1992; STABEL y PARKER, 1991).

La actividad de la PKC es necesaria para el crecimiento y diferenciación neuronal en zonas cerebrales implicadas en los subtipos clínicos del TB. Alteraciones en la distribución y activación de la PKC generan acoples anormales en los receptores dependientes de la proteína G, que se relacionan con algunos elementos fisiopatológicos de los trastornos afectivos. HAHN *et al.*, (2005) demostraron un aumento en la actividad y distribución de la PKC en las membranas neuronales, así como mayores fenómenos de traslocación en pacientes maniacos. La hiperactividad de la PKC en la corteza prefrontal parece explicar los síntomas de manía.

La administración de valproato o litio en dosis terapéuticas produce disminución de proteincinasa C alfa y epsilon en la corteza frontal y en el hipocampo (MANJI *et al.*, 1993; MANJI *et al.*, 1999) y la administración crónica reduce las concentraciones en el hipocampo de un importante sustrato de proteincinasa C, el sustrato de cinasa C miristolado rico en alanina (MARCKS), una proteína clave que está involucrada en la transmisión sináptica y en la neuroplasticidad (CHEN *et al.*, 1994).

Al parecer, la administración crónica de litio y de valproato regula la vía de señales de la proteincinasa C por mecanismos diferentes (MANJI *et al.*, 1996). Este hecho es congruente con la observación clínica que los pacientes pueden tener respuesta preferencial a uno u otro de estos fármacos y que su efecto puede ser aditivo (SILVA, 2001).

Los estudios de investigaciones con animales muestran que los inhibidores de la PKC, como el litio y al valproato, disminuyen

la pérdida de sustancia gris (ARNSTEN y MANJI, 2008). Tanto el litio como el valproato parecen también ejercer efectos en las proteínas G, aunque la naturaleza exacta de su acción y su significado funcional no se han dilucidado (MANJI y LENOX, 2000).

## Inhibición de la actividad de la adenilciclase

La actividad de la adenilciclase se encuentra aumentada en el TB dando lugar a un incremento del AMP cíclico (AMPC) que actúa como segundo mensajero en múltiples procesos de fosforilación proteica y de señales intracelulares. Al inhibir la adenilciclase el CBL, el valproato y la carbamazepina modulan la producción del AMPC y restablecen las funciones alteradas (MONTEZINHO *et al.*, 2007).

## Acción sobre los genes de expresión temprana

Los estímulos extracelulares, como neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento, producen la activación transcripcional de genes de expresión temprana, entre los que se incluyen las familias fos y jun (MORGAN y CURRAN, 1995). La activación transcripcional es seguida por una translación de Fos, Jun y otras proteínas, que se traslocan en el núcleo y forman una variedad de complejos proteicos, entre los que se encuentra el denominado AP-1. Estos productos se unen a un sitio común en el DNA, en el área reguladora del gene y activan la transcripción génica.

Los genes regulados por AP-1 codifican información para la producción de varios neuropéptidos, neurotrofinas, receptores, factores de transcripción, enzimas involucradas en la síntesis de neurotransmisores y proteínas que se unen con elementos del citoesqueleto. El resultado final de esta cascada molecular es la alteración en la transcripción de determinados genes (SILVA, 2001). Tanto el litio como el valproato, en concentraciones terapéuticas, producen aumento de la unión de AP-1 al DNA en células de cultivo de ratas y de seres humanos (ASGHARI *et al.*, 1998; OZAKI y CHUANG, 1997).

Por otra parte, se sabe que la expresión de tirosina hidroxilasa es mediada en gran parte por la familia de factores de transcripción AP-1 (KUMER y VRANA, 1996). La administración crónica de litio, y al parecer del valproato, aumenta significativamente los niveles de tirosina hidroxilasa en la corteza frontal, en el hipocampo y en el estriado, tres áreas cerebrales involucradas en la fisiopatología del trastorno bipolar (CHEN *et al.*, 1998; DREVETS *et al.*, 1997) Considerando el importante papel que tienen los genes de expresión temprana en la plasticidad neuronal de largo plazo y en la regulación de la expresión genética en circuitos neuronales claves, pueden ser fundamentales para explicar el efecto terapéutico del litio, el valproato y de otros estabilizadores del ánimo.

## EFICACIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

El valproato ha mostrado ser efectivo en monoterapia, en combinación y como medicación profiláctica en el tratamiento del TB.

### Episodios de manía y estados mixtos

Los resultados del estudio de BOWDEN *et al.*, (1994) mostraron que el divalproato posee un amplio espectro de actividad similar al del litio, con un buen perfil de eficacia en varios subtipos de manía, en las cuales el efecto terapéutico del litio es mediocre: manía disfórica, manía con ciclado rápido y manía secundaria a trastorno cerebral orgánico. Como monoterapia, los estudios clínicos revelan que es superior al litio en el tratamiento de pacientes depresivos con síntomas maníacos (estados mixtos), con pobre respuesta al litio, con mayor número de episodios afectivos o con síntomas de euforia, júbilo y grandiosidad o reducción de la necesidad de dormir (BOWDEN, 2004).

Además, en el tratamiento de la manía ha demostrado ser más eficaz que la carbamazepina, un fármaco con buen poder

antimaniaco y posee similar eficacia a la olanzapina y el haloperidol, fármacos que se utilizan en el tratamiento de la manía aguda con o sin síntomas psicóticos (MCELROY *et al.*, 1996; ZAJECKA *et al.*, 2002; BOWDEN, 2004).

Recientemente, la combinación de un estabilizador del ánimo, entre ellos el valproato, con un antipsicótico atípico ha mostrado ser más eficaz que el estabilizador en monoterapia en el tratamiento de las crisis maníacas (BOWDEN, 2004). Algunos autores consideran que el ácido valpróico es el fármaco de elección en el tratamiento de los estados mixtos (GONZALEZ-PINTO y LALAGUNA 2001; KRUGER *et al.*, 2005)

## Depresión bipolar

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios clínicos son modestos, ya se trate de pacientes con TB-I o con TB-II (GOODWIN y JAMISON, 2007)

## Ciclado rápido

El valproato y el litio son considerados en las guías de la APA (2002) como fármacos de primera línea en el tratamiento de los pacientes con ciclado rápido. Los resultados con valproato son mejores cuando los pacientes presentan síntomas iniciales de manía o hipomanía (CALABRESE *et al.*, 1990; CALABRESE *et al.*, 1993)

## Eficacia clínica como estabilizador del ánimo

Los estudios prospectivos de PUZYNSKI y KLOSIEWICZ (1984) y de LAMBERT y VENAUD (1987) demostraron la eficacia del divalproato como medicación profiláctica en el TB, siendo más notoria su acción preventiva de la manía que la prevención de los episodios depresivos. En un estudio posterior de BOWDEN *et al.* (2000) observaron que el divalproato fue superior al placebo en términos

de menores tasas de discontinuación para cualquier episodio depresivo o afectivo recurrente y mostró ser superior al litio en la profilaxis a largo plazo de los síntomas depresivos ocasionando un menor grado de deterioro medido en la escala GAS.

TOHEN *et al.* (2003) en un estudio aleatorio y doble ciego, a 47 semanas, compararon la eficacia y seguridad de olanzapina y divalproex en 251 pacientes con episodios maníacos y mixtos y observaron que la olanzapina producía una mejoría más rápida de los síntomas agudos pero que en el largo plazo, se comportaba en forma similar al divalproex, por lo cual las tasas de recaída clínica fueron similares.

## Tolerancia

El ácido valpróico es comparativamente mejor tolerado por los enfermos que el litio, la carbamazepina y los antipsicóticos (BOWDEN, 2004).

## NEUROPROTECCIÓN

En un principio se consideró al ácido valpróico como un potenciador de la respuesta gabaérgica de las neuronas pero hoy se sabe que incrementa las concentraciones del GABA en plasma, LCR y cerebro al inducir la GAD e inhibir la GABA aminotransferasa (FATEMI *et al.*, 2005).

El valproato de sodio incrementa las concentraciones de glutamato en cultivos de neuronas mediante la regulación de la glutaminasa y la glutamina sintetasa (COLLINS *et al.*, 1998) y estimula la liberación de glutamato en la corteza cerebral de ratones. Al incrementar las concentraciones de glutamato induce, en forma crónica, mecanismos que permiten mantener el balance glutamato/Gaba en la sinapsis y modular la respuesta de los receptores glutamatérgicos.

LAENG *et al.* (2004) estudiaron la acción neurogénica del valproato de sodio en cultivos de neuronas del neocortex de ratas y observaron que el fármaco aumenta la proliferación y diferenciación de las neuronas a expensas de los astrocitos al estimular *el up-regulation* del mRNA y la ciclina D2, proteína que estimula la producción de neuroblastos. Además, estimula la expresión de la prostaglandina E, producida por acción de la prostaglandina E-sintetasa durante el sueño, como respuesta inflamatoria o en el proceso de plasticidad sináptica en el hipocampo e incrementa los niveles del factor BDNF y de la neurotrofina-3 (LAENG *et al.*, 2003).

Se ha observado que el valproato de sodio disminuye las concentraciones de calcio intracelular y la neurotoxicidad producidas por la proteína beta amiloide y el glutamato y que posee acción antiapoptosis al inducir el gen de la bcl-2.

## PRESCRIPCIÓN DEL ÁCIDO VALPRÓICO

Antes de iniciar la administración de ácido valpróico se debe realizar una historia clínica y un examen físico adecuados. Es preciso indagar por alteraciones hepáticas, hematológicas y en las mujeres por ovario poliquístico (APA, 2002).

### Monitoreo médico

Se recomienda solicitar al iniciar el tratamiento las siguientes pruebas: pruebas de función hepática, tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT), recuento de plaquetas, cuadro hemático completo y prueba de embarazo. Cuando se estabiliza la dosis terapéutica se deben monitorear estos mismos exámenes cada seis meses.

### Dosis

Se recomienda iniciar con una dosis de 20-30mg/kg y ajustar paulatinamente la dosis hasta alcanzar los niveles plasmáticos recomendados.

## Valproemia

La ventana terapéutica del ácido valpróico es amplia. Se recomienda mantener los niveles entre 50-125 mg/ml (APA 2002).

### EFFECTOS SECUNDARIOS

**Gastrointestinales.** Los efectos colaterales más frecuentes, al iniciar el tratamiento son náuseas, vómitos e indigestión, síntomas que habitualmente son transitorios y rara vez provocan la suspensión del tratamiento. También se ha reportado, aunque menos frecuentes, diarrea, cólicos abdominales, estreñimiento y anorexia con ligera pérdida de peso. La administración del divalproato de sodio con cubierta entérica puede reducir la intensidad de los síntomas. (Tabla 1).

**Neurológicos.** La sedación es el síntoma más frecuente y generalmente es transitorio y rara vez se presenta cuando el valproato se administra en monoterapia. Se han reportado otros síntomas como temblor que es dosis dependiente, cefalea y con menor frecuencia ataxia, nistagmus, diplopía, mareos, incoordinación y asterixis (“manchas delante de los ojos”). Se han registrado raros casos de coma en pacientes que recibían valproato solo o en combinación con fenobarbital.

**Aumento de peso.** Es una complicación frecuente aunque no alcanza los niveles observados con litio, clozapina u olanzapina ni aumenta el riesgo de diabetes o síndrome metabólico en el grado en que lo hacen el litio y algunos antipsicóticos atípicos.

**TABLA 1**  
**Abordaje clínico de los efectos indeseables del ácido valproico**

Efecto indeseable	Tratamiento
Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea	Relacionados con la iniciación del tratamiento y las concentraciones del valproato. Pueden ser transitorios. Disminuyen al reducir las dosis o administrar tabletas con cubierta entérica
Temblor	Reducir las dosis Emplear betabloqueadores
Alopecia	Transitorio. Puede responder a zinc y selenio
Aumento de apetito Aumento de peso	Ejercicio, disminuir ingesta de azúcares y grasas. Puede llegar a ser refractario
Aumento de transaminasas	Transitorio. Mejora al disminuir la dosis. No significa disfunción hepática Comprobar la fosfatasa alcalina y la bilirrubinas, si se encuentran elevadas suspender el valproato

Fuente: Pies R. Manual de Psicofarmacología. Masson Barcelona, 2000

**Dermatológicos.** Se ha observado un aumento transitorio en la pérdida del cabello. Raramente se han presentado episodios de rash cutáneo, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

**Psiquiátricos.** Se han comunicado casos de trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresividad, hiperactividad y deterioro del comportamiento.

**Hematológicos.** Se han presentado casos de trombocitopenia, linfocitosis relativa, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia, incluyendo anemia macrocítica con o sin deficiencia de folatos, aplasia medular y porfiria intermitente aguda.

**Hepáticos.** Es frecuente observar ligeras elevaciones de las transaminasas y de la dehidrogenasa láctica que parecen ser dosis-dependientes. Ocasionalmente, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen también aumentos en la bilirrubina sérica y alteraciones en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden ser reflejo de hepatotoxicidad potencialmente severa (GOODWIN y JAMISON, 2007).

**Endocrinos.** Hay informes de menstruaciones irregulares y amenorrea secundaria, y raros casos de tumefacción mamaria, galactorrea y tumefacción de la glándula parótida en pacientes bajo tratamiento con valproato. Se ha informado de pruebas anormales de la función tiroidea.

**Metabólicos.** Se ha reportado casos de hiperamonemia, hiponatremia y secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se han registrado casos raros de síndrome de Fanconi, principalmente en niños.

**Otros.** Se ha informado de edema de las extremidades y fiebre. Raramente se ha registrado síndrome lupoide.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Su metabolismo hepático emplea dos vías: una mitocondrial y otra microsomal, mediante la acción de las isoenzimas del citocromo P450.

Tiende a ser un inhibidor leve del metabolismo oxidativo hepático y, por lo tanto, puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos (MCELROY y KLERK, 1995).

Los fármacos que inducen las enzimas hepáticas, particularmente aquellos que elevan los niveles de las glucuroniltransferasas (fenitoina, carbamazepina y fenobarbital)

pueden aumentar la depuración del valproato y disminuir sus niveles plasmáticos. La cimetidina, los salicilatos y la clorpromacina también disminuyen la depuración del valproato, aumentando sus niveles plasmáticos (SOVNER y DAVIS, 1991). Por el contrario, los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo los antidepresivos, ejercen poco efecto sobre el aclaramiento del valproato debido a que la oxidación mediada por los microsomas del citocromo P450 es una vía metabólica secundaria de poca importancia en comparación con la glucuronización y la beta-oxidación.

El valproato se fija fuertemente a las proteínas lo cual puede ocasionar interacciones medicamentosas. Debido a estas variaciones, cada vez que se agrega un nuevo fármaco es necesario monitorear los niveles plasmáticos de valproato.

## Con otros psicofármacos

**Anticonvulsivantes.** La *carbamazepina* reduce las concentraciones de valproato pero incrementa las de su metabolito, y de otro lado, el valproato incrementa los niveles del metabolito epóxido de la carbamazepina.

El valproato inhibe el metabolismo de la *etosuximida*, incrementa su vida media de eliminación y disminuye su depuración. Incrementa la vida media de eliminación de la *lamotrigina*, cuya dosis debe ser reducida.

Al inhibir el metabolismo del *fenobarbital* incrementa los niveles de este fármaco y puede ocasionar depresión severa del SNC. Es necesario monitorear estos pacientes para detectar en forma precoz síntomas neurológicos que nos alerten sobre la posible depresión del SNC.

El valproato desplaza a la *fenitoína* de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático,

incrementando la fracción libre de la fenitoina, cuya dosis debe ser ajustada de acuerdo con la clínica.

**Benzodiacepinas.** El empleo concomitante de ácido valpróico y *clonacepam* puede inducir estados de ausencia en pacientes con antecedentes de crisis de ausencia. Disminuye el aclaramiento plasmático del *loracepam*. El valproato desplaza al *diazepam* de sus sitios de unión a la albúmina plasmática, inhibe su metabolismo y aumenta su fracción libre.

**Carbonato de litio.** La coadministración y carbonato de litio en individuos sanos no afectó la cinética de estado constante del litio.

**Antipsicóticos.** La *clorpromazina* incrementa los niveles plasmáticos del ácido valpróico. Al administrar valproato y *haloperidol* no se registraron cambios en los niveles plasmáticos de los dos fármacos.

## Con otras medicaciones no psicotrópicas

**Alcohol.** El divalproato de sodio puede potenciar la actividad depresora del alcohol sobre el SNC.

**Aspirina.** Se ha observado disminución en la unión a la proteína y una inhibición del metabolismo del valproato y su fracción libre se cuadruplicó. Se debe observar con precaución al paciente y monitorear los niveles plasmáticos del ácido valpróico.

**Warfarina.** En un estudio *in vitro*, el valproato aumentó la fracción libre de la warfarina hasta un 32, 6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este dato; sin embargo, se deberá controlar los parámetros de coagulación cuando se administre divalproato de sodio a pacientes que reciben anticoagulantes.

**Antiácidos.** No tienen efecto sobre el grado de absorción del divalproato de sodio.

**Anticonceptivos orales.** No se ha observado interacción farmacocinética.

## COMPLICACIONES

**Pancreatitis aguda hemorrágica.** Ha sido reportada tanto en niños como en adultos y en pacientes que inician el tratamiento como en pacientes que reciben un tratamiento prolongado. No se conoce la patogenia de esta complicación que puede tener un desenlace fatal. EVANS *et al.* (1995) al revisar la literatura médica observaron que el cuadro clínico se presenta al iniciar el tratamiento o al incrementar las dosis y sugieren que puede tratarse de la complicación de una pancreatitis aguda no diagnosticada. Se debe sospechar su presencia en un paciente que consulta por dolor abdominal, náusea, vómito y anorexia (DUNNER, 2003).

**Osteoporosis.** Es necesario tener en cuenta su posibilidad diagnóstica en pacientes mayores, con restricciones dietéticas y sedentarismo.

**Ovario poliquístico.** SOJARVI *et al.* (1993) encontraron relación entre la presencia de hiperandrogenismo, irregularidades menstruales y ovarios poliquísticos y la prescripción de ácido valpróico en mujeres con epilepsia. Estudios posteriores demostraron que los ovarios poliquísticos son más frecuentes en mujeres epilépticas que en la población general. No existen estudios controlados que hayan valorado la presencia de esta patología en mujeres que reciben valproato en monoterapia (APA 2002; DUNNER, 2003)

Es necesario indagar a la paciente, en forma regular, por la presencia de irregularidades menstruales, hirsutismo, aumento de peso, galactorrea e infertilidad (GOODWIN y JAMISON, 2007).

**Hiperamonemia.** Se ha reportado episodios de encefalopatía, con o sin fiebre, con hiperamonemia sin evidencia de disfunción

hepática y con niveles plasmáticos adecuados de valproato. La sintomatología reversionó al suspender el tratamiento (MODJTAHEDI y XIONG, 2007; EUBANKS *et al.*, 2008).

**Síndrome hemorrágico.** El ácido valpróico inhibe la fase secundaria de la agregación plaquetaria y en ocasiones produce trombocitopenia, que pueden manifestarse como alteración en el tiempo de sangría y la aparición de petequias, equimosis, hematomas y franca hemorragia. Para evitar esta complicación es necesario monitorear en forma regular los niveles de plaquetas y el tiempo de protrombina.

## TERATOGENESIS

El ácido valpróico puede producir efectos teratogénicos, como defectos del tubo neural (espinas bífidas), en los hijos de mujeres que reciben el fármaco durante el embarazo. La incidencia de defectos del tubo neural puede verse aumentada en las madres que reciben valproato durante el primer trimestre del embarazo.

Los centros para el control de enfermedades estiman que el riesgo de una mujer que recibe ácido valpróico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1-2% (MCELROY y KLERK, 1995), riesgo es similar al de las mujeres no epilépticas que han tenido hijos con defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida).

Se ha informado de otras anomalías congénitas (defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares y anomalías que comprometen varios sistemas orgánicos), compatibles y no compatibles con la vida. No se dispone de datos suficientes para determinar la incidencia de estas anomalías congénitas. La mayor incidencia de defectos congénitos en mujeres con trastornos convulsivos tratadas con drogas antiepilépticas no puede considerarse como una relación de causa/efecto.

Los pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación y dar a luz un neonato con afibrinogenemia o recién nacidos con insuficiencia hepática. El retardo mental ha sido incluido en el llamado “síndrome fetal por valproato” pero los datos que apoyan su inclusión no son suficientes.

El médico deberá evaluar el riesgo/beneficio al tratar o aconsejar a mujeres en edad fértil. Si esta droga se empleara durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, se deberá evaluar la situación respecto del riesgo potencial para el feto. Las madres que recibieron valproato durante el primer trimestre deberían practicarse un análisis de alfa feto proteína y un ultrasonido antes de la semana 20 de gestación para conocer las condiciones del feto (YONKERS *et al.*, 2004).

## **SOBREDOSIS / INTOXICACIÓN**

El cuadro clínico de una intoxicación aguda con valproato comprende: confusión mental, sedación e incluso coma, hipotensión arterial, alteraciones cardiovasculares, hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis y disminución de la función respiratoria. En algunos casos puede presentarse acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia (HOUGHTON y BOWERS, 2003).

En adultos y niños los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales, cambios en el comportamiento y convulsiones. Se ha comunicado casos de hipertensión endocraneal asociada a edema cerebral.

No se conoce un antídoto específico por lo cual el tratamiento es sintomático. Las medidas terapéuticas incluyen: monitoreo de la función respiratoria, lavado gástrico en los primeros momentos, administración de carbón activado en la primera media hora después de la ingestión, diuresis osmótica y eventualmente diálisis

(HOUGHTON y BOWERS, 2003). En algunos casos se ha utilizado la naloxona y la L-carnitina con éxito (JUNG *et al.*, 2008).

**TABLA 2**  
Manejo de la sobredosis de ácido valpróico

Monitoreo de la función respiratoria Lavado gástrico Administración de carbón activado Diuresis osmótica Empleo de naloxona y L-carnitina Hemodiálisis
---

## ÁCIDO VALPRÓICO Y POBLACIONES ESPECIALES

### Niños y adolescentes

Las guías para el manejo del TB-I con o sin síntomas psicóticos en niños y adolescentes recomiendan el uso de valproato, solo o en combinación con antipsicóticos atípicos, como estrategia de primera línea (AZORIN y FINDLING, 2007). Sin embargo, los estudios que evalúan los resultados del valproato en esta población específica son pocos y adolecen de varias fallas metodológicas e incluyen muestras pequeñas de pacientes, razón por la cual sus resultados deben ser interpretados con cautela.

Los datos sugieren que el ácido valpróico es eficaz en los pacientes que no han respondido al litio o en terapia combinada (MADAAN y CHANG, 2007). Existe evidencia en los estudios aleatorios y controlados que el valproato en monoterapia reduce los puntajes en la escala YMRS (FINDLING *et al.*, 2007) y que asociado a la quetiapina produce respuestas positivas medidas como reducción en la escala YMRS del 87%, pero lamentablemente las respuestas del placebo también son altas, lo que hace necesario ser cautelosos al interpretar estos resultados (AZORIN y FINDLING, 2007)

Se requieren nuevos estudios para evaluar la eficacia y tolerancia del valproato en comparación con otros fármacos empleados en el tratamiento del TB en niños y adolescentes.

## En adultos mayores

Como se comentó anteriormente, la capacidad de los pacientes añosos para eliminar al valproato está reducida, de tal modo que la depuración intrínseca está reducida en un 39% y la fracción libre está aumentada en un 44%, lo cual obliga a reducir las dosis en los ancianos.

Para su administración se debe tener en cuenta el estado general del anciano, los procesos orgánicos y mentales concomitantes, el consumo de otros medicamentos y sus posibles interacciones, las funciones renal, tiroidea y hepática, las proteínas plasmáticas (menor proporción de albúmina plasmática en el anciano), cuadro hemático y glicemia. Practicar un electrocardiograma es recomendable pero no indispensable.

La dosis inicial debe ser de 125-250 mg/día, con una titulación igual cada 2-5 días, hasta alcanzar la dosis terapéuticas de 500-1000 mg/día, manteniendo los niveles séricos entre 65-90 ug/ml, rango terapéutico que es eficaz.

## En el embarazo

Si se empleara valproato durante el embarazo, los parámetros de coagulación deberán ser cuidadosamente controlados. Como parte de los cuidados prenatales de rutina, se deberán realizar pruebas para detectar defectos del tubo neural u otras anomalías en mujeres embarazadas que reciben valproato empleando procedimientos aceptados de uso corriente.

El valproato se excreta en la leche materna, las concentraciones representan del 1-10% de las concentraciones séricas. Su efecto sobre el lactante se desconoce; por lo tanto, se deberá ser cuidadoso al administrar divalproato de sodio a una mujer durante este período.

## REFERENCIAS

- American Psychiatric Association: Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry* 159(suppl 4):1-50, 2002.
- Arnsten AFT, Manji HK. Mania: a rational neurobiology. *Future Neurol* 3(2):125-131, 2008.
- Asghari V, Wang JF, Reiach JS, Young LT. Differential effects of mood stabilizers on Fos/Jun proteins and AP-1 DNA binding activity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res* 58:95-102, 1998.
- Azarin JM, Findling RL. Valproate use in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Drugs* 21(12):1019-33, 2007.
- Bijur GN, Jope RS. Opposing Actions of Phosphatidylinositol 3-Kinase and Glycogen Synthase Kinase -  $3\beta$  in the regulation of HSF - 1 Activity. *J Neurochem* 74:2401-2408, 2000.
- Borden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 79(suppl 1):S9-S14, 2004.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271(12):918-24, 1994.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57(5):481-9, 2000.
- Boyle WJ., Smeal T., Defize H., et al. Activation of Protein Kinase C Decreases Phosphorylation of -Jun at Sites That Negatively Regulate its DNA Binding Activity. *Cell* 64:573-584, 1991.
- Calabrese JR, Delucchi GA: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147:431-434, 1990.
- Calabrese JR, Woynshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid-cycling. *J Clin Psychopharmacol* 13:280-283, 1993.
- Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. *Oxford University Press, Oxford* 203-206, 1998.

- Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* 72:1327-30, 1999. En: G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C alpha and epsilon in vitro. *J Neurochem* 63:2361-4, 1994.
- Chen G, Yuan PX, Jiang Y, Huang LD, Manji HK. Lithium increases tyrosine hydroxylase levels both in vivo and in vitro. *J Neurochem* 70:1768-71, 1998.
- Collins RM, Zielke HR, Woody RC. Valproate increases glutaminase and decrease glutamine synthetase activities in primary cultures of rat brain astrocytes. *J Neurochem* 6:1137-1143, 1994.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 38:824-7, 1997.
- Dunner D. Drug interactions of lithium and other antimanic/Mood-stabilizing Medications. *J Clin Psychiatry* 64(suppl 5):38-46, 2003.
- Eubanks AL, Aguirre B, Bourgeois JA. Severe acute hyperammonemia after brief exposure to valproate. *Psychosomatics* 49(1):82-3, 2008.
- Evans RJ, Miranda RN, Jordan J, Krolikowski FJ. Fatal acute pancreatitis caused by valproic acid. *Am J Forensic Med Pathol* 16(1):62-5, 1995
- Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Nikman M, Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected levels of glutamic decarboxylase 65 and 67 kDa and reeling proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 72:109-122, 2005.
- Findling RL, Frazier TW, Youngstrom EA, McNamara NK, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 68(5):781-8, 2007.
- González-Pinto A, Lalaguna B. *La manía disfórica*. En: Trastornos bipolares. Aspectos clínicos y terapéuticos. Vieta E. (ed.) Editorial Médica Panamericana. Madrid, 87-93, 2001.
- Goodwin FJK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. Second Edition. Oxford University Press, Oxford 2007.
- Hahn CG, Umopathy, Wang HY, Koneru R, Levinson DF, Friedman E. Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *J Psychiatr Res*. Jul;39(4):355-63, 2005.

- Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *Med Gen Med* 14(1):5-8, 2003.
- Ikonomov OC, Manji HK. Molecular mechanisms underlying mood stabilization in manic-depressive illness: the phenotype challenge. *Am J Psychiatry* 156:1506-14, 1999. .
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 328:1383-1388, 1993.
- Jung J, Eo E, Ahn KO. A case of hemoperfusion and L-carnitine management in valproic acid overdose. *Am J Emerg Med* 26(3):388-392, 2008.
- Kruger S, Young LT, Brauning P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 7:205-215, 2005.
- Kumer SC, Vrana KE. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J Neurochem* 67:443-61, 1996.
- Laeng P, Pitts R, Lemire A, Drabik C, Weiner A, et al. The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem* 91:238-251, 2004.
- Lambert PA, Veanaud G. Use of valpromide in psychiatric therapeutics. *Encephale* 13(6):367-73, 1987.
- Lempérie T. Brief history of the development of valproate in bipolar disorders. *Encephale* 27(4):365-72, 2001.
- Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 16(10):669-94, 2002.
- Lucas FR, Goold RG, Gordon-Weeks PR, Salinas PC. Inhibition of GSK-3-beta leading to the loss of phosphorylated MAP-1B is an early event in axonal remodelling induced by WNT-7a or lithium. *J Cell Sci* 111:1351-61, 1998.
- Madaan V, Chang KD. Pharmacotherapeutic strategies for pediatric bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 8(12):1801-19, 2007.
- Manji HK, Bebchuk JM, Moore GL, Glitz D, Hasanat K, Chen G. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood stabilizing agents: therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 60(suppl 2):27-39, 1999.
- Manji HK, Etcheberrigaray R, Chen G, Olds JL. Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus: selectivity for the alpha isozyme. *J Neurochem* 61:2303-10, 1993.

- Manji HK, Lenox RH. Long-term action of lithium: a role for transcriptional and postranscriptional factors regulated by protein kinase C. *Synapse* 16:11-28, 1994.
- Manji HK, Lenox RH. The nature of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 6 (suppl 13): 42-57, 2000.
- McElroy SL, Klerk P. *Antiepileptic drugs*. En: The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Schatzberg A, Nemeroff C. (eds), Washington DC, American Psychiatric Press Inc, 1995.
- McElroy SL, Klerk PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennet JA, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 57:142-146, 1996.
- Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid. *Therapie* 18:435-8, 1963.
- Modjtahedi B, Xiong GL. Hyperammonemia and valproic acid-induced encephalopathy. *Am J Psychiatry* 164(12):1912-13, 2007.
- Montezinho LP, Mork A, Duarte CB, Penachuck S, Geraldles CF, Castro MM. Effects of mood stabilizers on the inhibition of adenylate cyclase via dopamine D(2)-like receptors. *Bipolar Disord* 9(3):290-97, 2007.
- Morgan JI, Curran TE. *Proto-oncogenes: beyond second messengers*. En: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven Press, 1995.
- Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 258; 607-13, 1992.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 37(suppl 2):17-24, 2003.
- Ozaki N, Chuang DM. Lithium increases transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP- responsive element in cultured neurons and rat brain. *J Neurochem* 69:443-61, 1997.
- Puzynski S, Klosiewicz L. Valproic acid amine in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 6(1):115-21, 1984.
- Silva H. Mecanismos de acción de los estabilizadores del ánimo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 39(3):219-230, 2001.
- Stabel S, Parker PJ. Protein kinase C. *Pharmacol Ther* 51:71-95, 1991.
- Stambolic V, Ruel LR, Woodgett Jr. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimic wingless signaling in intact cells. *Curr Biol* 6:1664-8, 1996.

- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, *et al.* Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47 week study. *Am J Psychiatry* 160(7):1263-71, 2003.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, *et al.* Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry* 161(4):608-20, 2004.
- Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wosniak P, *et al.* A comparison efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63(12):1148-55, 2002.

# Lamotrigina

*Jorge Téllez-Vargas MD*  
*Juan Francisco Gálvez MD*

La lamotrigina (LTG) es un antiepiléptico de última generación perteneciente a la familia de las feniltriazinas, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con epilepsias parciales complejas resistentes, y en pacientes bipolares que requieren de medicaciones para prevenir la recaída a nuevos episodios afectivos (MATSUO *et al.*, 1993). En la última década ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas depresivos bipolares.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos de la lamotrigina en el tratamiento del TB.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción y biodisponibilidad

La lamotrigina se absorbe en forma extensa y eficiente en el tracto gastrointestinal, mostrando una farmacocinética lineal con biodisponibilidad aproximada del 98%, presentando picos plasmáticos máximos alrededor de la tercera hora después de haber sido administrada (COHEN *et al.*, 1987; RAMSAY *et al.*, 1991; GARNET, 1997).

## Distribución

Se acopla a proteínas en sangre en un 55-68%, mientras su vida media de eliminación es de aproximadamente 10-25 horas, condicionado por la glucoronidación a nivel hepático. Al igual que el resto de psicofármacos disponibles con evidencia para el manejo de pacientes bipolares embarazadas, cruza la barrera hematoencefálica produciendo concentraciones plasmáticas similares en la madre y el feto, siendo secretada en la leche materna durante el post-parto en concentraciones alrededor del 40-80% de las obtenidas en la sangre de la madre del primogénito lactante (OHMAN *et al.*, 2000; PERNELL, 2003).

## Metabolismo

Las UDP-glucuronil transferasas han sido identificadas como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. No tiene propiedades de autoinducción de su propio metabolismo como ocurre con su antecesora la carbamazepina, ni tampoco cuenta con metabolitos activos que generen fenómenos de recirculación una vez se disminuye o suspende este medicamento del régimen terapéutico (RAMBECK, 1993).

## Eliminación

El aclaramiento medio en el estado de equilibrio en adultos sanos es  $39 \pm 14$  ml/min. El aclaramiento de lamotrigina es primariamente metabólico con eliminación posterior del glucurónido conjugado en orina (PERNELL, 2003). El glucurónido conjugado, el metabolito de la lamotrigina, se elimina en su mayoría por la orina (sólo un 2% lo hace por las heces). Un 10% del fármaco se elimina en forma inalterada (MIKATI *et al.* 1989).

Por otro lado, el embarazo aumenta la depuración de la lamotrigina en un 50%, lo cual requiere un minucioso control de

las dosis y de las manifestaciones clínicas de las pacientes bipolares durante el embarazo, así como un reajuste en el post-parto para evitar toxicidad secundaria (TRAN *et al.*, 2002).

Por el contrario, su depuración disminuye en pacientes geriátricos, así como en aquellos que presenten algún tipo de disfunción hepática (MUZINA y CALABRESE, 2006).

## MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción no está plenamente desvelado. Se considera que ejerce su efecto terapéutico a través de la modulación de las vías de neurotransmisión implicadas en el TB y de efectos neuroprotectores sobre algunos grupos neuronales específicos (MUZINA y CALABRESE, 2006).

Xi y HAGAN (1998) postulan que la LTG prolonga los periodos refractarios o de inactividad neuronal al mantener los canales de sodio y calcio lentos bloqueados a nivel presináptico, permitiendo la estabilidad de las membranas neuronales en el tiempo. Adicionalmente, posee propiedades de acción bloqueadora e inhibidora de los efectos inducidos por los receptores glutamatérgicos, así como propiedades *anti-kindling* a nivel de la amígdala y corteza cerebral (LEACH *et al.*, 1986; FITTON y GOA, 1995; LI *et al.*, 2002).

Hasta la fecha, no se han podido demostrar efectos significativos sobre la actividad de los receptores de adenosina, adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos y/o opiáceos a las dosis terapéuticas empleadas en el tratamiento del TB (LEACH *et al.*, 1991). Sin embargo, se ha descrito un débil bloqueo del receptor 5HT<sub>3</sub>, sin ningún tipo de repercusiones sobre el receptor 5HT<sub>1A</sub>, receptor que está relacionado estrechamente con la vía de la adenosina, ligada con la fisiopatología de los trastornos afectivos (SHIAH *et al.*, 1998; VINOD *et al.*, 2002).

La LTG no produce alteración de las funciones cognitivas, ni de la conducta psicomotora ni repercute en el funcionamiento psicosocial de los pacientes bipolares que mantienen adherencia al tratamiento por un período largo.

En la figura 1 se ilustran las acciones neurobiológicas de la lamotrigina responsables de su acción terapéutica en pacientes con bipolaridad.

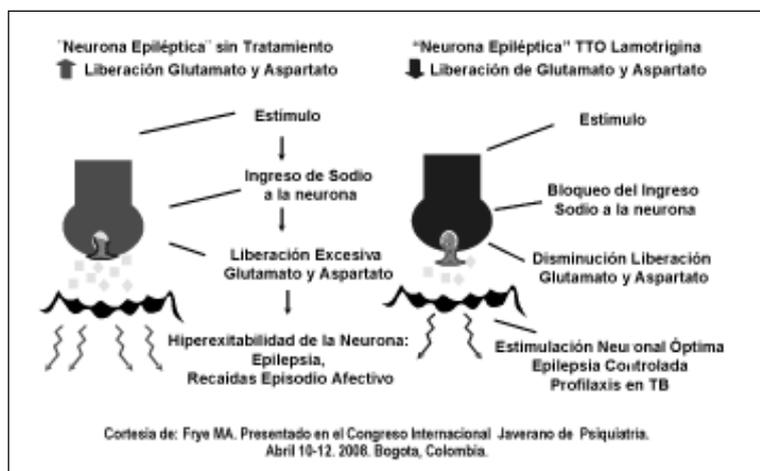


FIGURA 1.  
Mecanismo de acción de la lamotrigina

## PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Como resultado de diferentes estudios clínicos se puede esbozar el perfil de los pacientes bipolares que responden a la lamotrigina: se trata de individuos que presentan cuadros de depresión bipolar de características atípicas, con predominio de sensaciones de vacío emocional, apatía, indiferencia, anergia y de retardo psicomotor (GROF, 2002). Así mismo, responden a la LTG los pacientes con historia familiar y/o personal de trastornos de ansiedad, abuso de sustancias psicoactivas, alcoholismo, temblores esenciales, cursos clínicos de TB tórpidos con pobre recuperación inter-episódica y presencia de síntomas residuales. (Tabla 1).

PASSMORE *et al.* (2003) observaron que los respondedores a LTG tienden a presentar síntomas crónicos, ciclado rápido, comorbilidad con trastorno de pánico y abuso de sustancias psicoactivas e historia familiar de trastorno esquizoafectivo, depresión mayor y trastorno de pánico.

**TABLA 1**  
Características clínicas de los pacientes que responden a la lamotrigina

<p><b>CURSO CLÍNICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresiones atípicas y recurrente</li> <li>• Depresión posparto</li> <li>• Hipomanías sin euforia</li> <li>• Presencia de síntomas residuales</li> <li>• Los pacientes con TB-II responden mejor que los TB-I</li> </ul> <p><b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de ansiedad (Trastorno de pánico)</li> <li>• Abuso de sustancias psicoactivas</li> <li>• Abuso de alcohol</li> </ul> <p><b>COMORBILIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de ansiedad (Trastorno de pánico)</li> <li>• Abuso de sustancias psicoactivas</li> <li>• Abuso de alcohol</li> </ul>
--

**Fuente:** Grof P. Improving Outcome by Selecting Effective Long-Term Treatments. In: McDonald C., Schulze K., Murray RB., Tohen M. Bipolar Disorder: The Upswing in Research and Treatment. Taylor & Francis. London. Chapter 22. Págs. 201-209.

## NEUROPROTECCIÓN

Algunos estudios sugieren que la LTG posee un efecto neuroprotector. De un lado, estudios con modelos animales de isquemia cerebral o de falla cardíaca han mostrado el papel neuroprotector de la lamotrigina al prevenir las lesiones vasculares o estimular la recuperación. La LTG podría prevenir el daño cerebral al reducir la liberación de glutamato desde las vesículas presinápticas durante el periodo isquémico o en el período de recuperación inmediata (CRUMIRE *et al.*, 1997).

De otra parte, la LTG inhibe la glicógeno sintetasa quinasa 3-beta, proteína que está relacionada con los procesos apoptóticos, acción que conlleva un efecto neuroprotector (Li *et al.*, 2002).

## EFICACIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

### Depresión Bipolar

Varios estudios controlados han evaluado la utilidad terapéutica de la LTG en la depresión bipolar. FRYE *et al.* (2000) al comparar la LTG con gabapentina y placebo en pacientes resistentes y/o cicladores rápidos con TB tipo I y II observaron que la LTG mostró efectos positivos sobre los síntomas depresivos superiores al placebo y a la gabapentina. CALABRESE *et al.* (1999) en un ensayo a siete semanas, compararon la acción antidepresiva de la lamotrigina en dosis de 50 y 200 mgs versus placebo en una muestra de 195 pacientes con TB-I y encontraron diferencias significativas a favor del grupo que recibió LTG, observado remisión en un 48% en el grupo que recibió 50 mg, 56% en el de 200 mg y 29% en el grupo placebo. Si bien es cierto que llama la atención una respuesta tan alta al placebo, las diferencias fueron lo suficientemente marcadas como para asegurar un efecto positivo de la LTG en el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar en este estudio, con un NNT de 8.3 para aquellos que recibieron 50 mgs, mientras fue de solo 4 para aquellos que recibían 200 mgs.

En otro estudio CALABRESE *et al.* (2003) compararon LTG frente al placebo en una muestra de 206 pacientes bipolares I y II con depresión bipolar habiendo observado una mejor respuesta a la LTG para los síntomas depresivos, respuesta que fue mayor en los bipolares I que en los bipolares II, con una alta respuesta al placebo alrededor del 50%. La respuesta tan alta al placebo dificulta la interpretación y análisis de los resultados, lo que no permite asegurar enfáticamente que la LTG sea eficaz para tratar el polo depresivo de la enfermedad bipolar. En un estudio no publicado

por la industria, comentado por PERUGGI *et al.* (2006) se obtuvieron resultados negativos en la eficacia de LTG comparada con placebo en el tratamiento de la depresión bipolar.

GEDDES *et al.* (2006) en un metanálisis de seis estudios controlados contra placebo realizados por GSK, encontraron que en cuatro estudios se obtuvieron resultados negativos sobre la eficacia de la LTG en el manejo del episodio depresivo bipolar. Los autores concluyen, que a pesar de estos resultados, la LTG es eficaz en el manejo de la depresión bipolar con un tamaño de efecto considerado bajo a intermedio (1.26 [1.10-1.44] IC95%) y que los pacientes que reciben LTG tienden a permanecer más tiempo libres de síntomas depresivos una vez resuelven el episodio, sin encontrar diferencias con pacientes que reciben carbonato de litio de forma paralela.

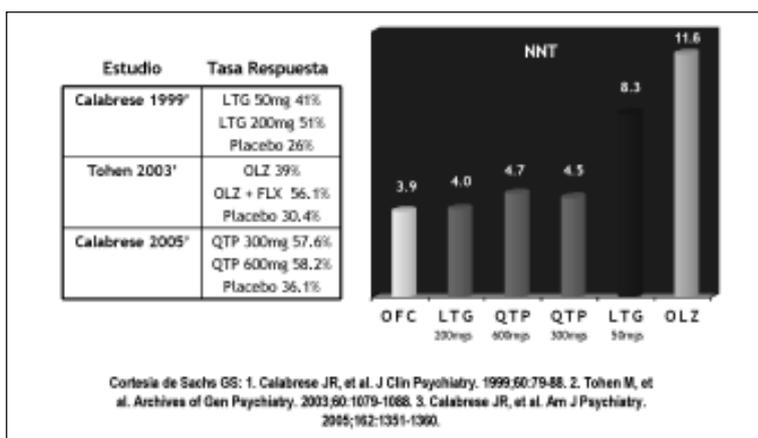
Resultados similares fueron obtenidos por CALABRESE *et al.* (2008) al evaluar la acción de la LTG como monoterapia en el tratamiento de los episodios agudos de depresión bipolar en cinco ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo.

NIERENBERG y el grupo del STEP-BD (2006) estudiaron en forma abierta y naturalística la acción antidepresiva de la LTG, el inositol y la risperidona durante 16 semanas en 66 pacientes bipolares resistentes a la combinación de un estabilizador del ánimo más un antidepresivo. Al final de la intervención, los pacientes que recibieron LTG presentaron respuestas del 23.8%, cifra que es mayor a la observada en los pacientes a quienes se les administró inositol (17.4%) y risperidona (6.4%). El tamaño el efecto para todas las intervenciones fue considerado bajo para concluir que alguna de las intervenciones fuera efectiva en esta población de pacientes resistentes. En consecuencia podemos decir, que existe solo un estudio positivo en medidas de desenlace primarias que evaluó la eficacia de la lamotrigina en la depresión bipolar comparado contra placebo en fases agudas del tratamiento. Los otros dos estudios demostraron desenlaces positivos en medidas secundarias de análisis, para las cuales no fueron diseñados los protocolos de intervención en principio.

El trabajo de BROWN *et al.* (2006) mostró eficacia similar entre lamotrigina y olanzapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar al cabo de siete semanas a pesar de no haberse alcanzado las dosis terapéuticas plenas del medicamento para ese momento del experimento clínico.

La LTG parece ser mejor tolerada que los otros moduladores estudiados, y al parecer no existen diferencias significativas en la acción antidepresiva al compararlo con el carbonato de litio que sigue siendo patrón de oro para el tratamiento psicofarmacológico a lo largo de todo el espectro bipolar. Este hecho le ha permitido posicionarse como una alternativa en el manejo de la depresión bipolar, a pesar de no haber recibido aprobación por la FDA para este fin.

En la figura 2 se grafican los resultados obtenidos con lamotrigina, quetiapina, y la combinación de Olanzapina-Fluoxetina (OFC) y los números necesarios a tratar (NNT) de estos fármacos que son las únicas estrategias que han demostrado en la actualidad contar con evidencia clínica suficiente en el tratamiento de la depresión bipolar.



**FIGURA 2.** Psicofármacos utilizados en el tratamiento de la depresión bipolar. Respuesta frente al placebo. NNT:1

## Episodio maniaco y estados mixtos

A pesar de contar con alguna evidencia que sugiere algunas propiedades antimaniacas de la LTG, estudios posteriores han demostrado que su efecto clínico sobre los cuadros de manía es pobre, razón por la cual no debe ser considerada como una opción de primera línea para el manejo agudo de este grupo de pacientes (GOLDSMITH *et al.*, 2003; GOLDSMITH *et al.*, 2004; PEREZ-CEBALLOS *et al.*, 2006). Sin embargo, la combinación de lamotrigina con medicamentos antimaniacos como litio, valproato, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona y olanzapina, puede traer beneficios en términos de mejores tasas de remisión en aquellos pacientes bipolares resistentes o refractarios (FOUNTOULAKIS *et al.* 2007).

Por el otro lado, en pacientes quienes sufren de TB-II con presencia de cuadros de hipomanía donde predomina el aumento de la actividad psicomotora asociada a cuadros intermitentes de irritabilidad y depresiones ciclotímicas o recurrentes, la lamotrigina puede ser considerada como un estabilizador del ánimo útil tanto en monoterapia como en combinación con moléculas como el litio, el valproato, o un antipsicótico atípico (FOUNTOULAKIS *et al.*, 2007; KECK *et al.*, 2007). En estos pacientes, los beneficios de la adición de lamotrigina se reflejan en la reducción significativa de las tasas de recaídas a nuevos episodios afectivos en las fases de continuación y mantenimiento del TB II.

## Ciclado rápido

El primer estudio prospectivo, abierto y naturalístico (FATEMI *et al.*, 1997) que evaluó la acción de la LTG en un grupo de cinco pacientes bipolares cicladores rápidos con pobre respuesta a las terapias convencionales mostró que la LTG produjo reducción significativa de los puntajes en el Inventario de Beck para Depresión y en la Escala de Evaluación Global pero no se obtuvieron cambios en la Escala para Manía de Young (YMRS), resultados que permitieron considerar a la LTG como una estrategia terapéutica

en el tratamiento de los pacientes con ciclado rápido y depresiones ciclotímicas (BOWDEN *et al.*, 1999; CALABRESE *et al.*, 2000).

CALABRESE *et al.*, (2000) en otro ensayo clínico en pacientes bipolares considerados refractarios y severamente enfermos, se evaluó la acción terapéutica de la LTG en 41 cicladores rápidos comparados con 34 no cicladores. Los autores concluyeron que la acción antidepresiva de la LTG es adecuada, independiente de la presencia de ciclado rápido, mientras que su efecto sobre episodios mixtos, maníacos e hipomaniacos tiende a ser menor en la medida que los síntomas son más severos y existe franca evidencia de ciclado permanente en el paciente.

En el año 2000, se realizaron dos estudios longitudinales para evaluar la efectividad de la LTG en pacientes con ciclado rápido. BOWDEN *et al.* (2000) evaluaron en primera instancia, la administración de LTG y un estabilizador del humor en pacientes cicladores rápidos durante las fases agudas, para después aleatorizar a quienes respondieron a esta combinación a continuar monoterapia de mantenimiento con LTG o con placebo. La medida primaria de desenlace fue la necesidad de adicionar medicaciones al régimen terapéutico para el control de síntomas emergentes después de haberlas retirado al inicio de la fase de mantenimiento para ambos grupos. Otras medidas secundarias tenidas en cuenta en el análisis fueron el tiempo para la discontinuación, la estabilidad afectiva sin evidencia de recaídas en los seis meses de seguimiento estipulados, así como los cambios en el GAS y CGI-S al terminar el protocolo. Al final del estudio, de 324 pacientes cicladores rápidos que recibieron LTG en las fases agudas del tratamiento, solo 182 fueron seleccionados por encontrarse eutímicos, para ser aleatorizados a uno de los dos brazos de intervención durante el mantenimiento. Se reportaron diferencias en el tiempo para la discontinuación entre el tratamiento activo y placebo, con seis semanas de diferencia a favor de la LTG; el 46% de pacientes que recibieron lamotrigina se mantuvieron libres de recaídas o recurrencias a lo largo de seis meses, cifra que es

superior a la observada en el grupo placebo (26%). El tratamiento con LTG a pesar de mostrar diferencias significativas contra el placebo en el mantenimiento, parece beneficiar solo a un grupo de pacientes con ciclado rápido, a aquellos en quienes predominan los episodios y la fenomenología de corte depresivo. Las tasas de eficacia y efectividad de la LTG estuvieron alrededor del 50% tanto para las fases agudas como de mantenimiento en estos pacientes.

El segundo de estudio (CALABRESE *et al.*, 2000) corresponde al seguimiento durante un año de 14 pacientes con ciclado rápido que recibieron LTG o carbonato de litio como terapia de mantenimiento posterior a presentar respuesta con LTG en la fase aguda. Los pacientes que recibieron litio eran más crónicos, con un mayor número de episodios a lo largo de la vida, lo cual puede explicar las diferencias en términos de efectividad que favorecen a la LTG en el largo plazo. A pesar de las limitaciones en el tamaño de la muestra, los resultados no muestran diferencias con respecto a la efectividad según el tipo y la frecuencia de los episodios afectivos entre el litio y la lamotrigina a largo plazo. Los autores concluyen que los resultados muestran tendencia a presentar una mejor respuesta terapéutica en los cicladores rápidos del grupo de pacientes con TB-II comparados con los cicladores rápidos con un TB-I

## Fase de mantenimiento

La LTG cuenta con dos estudios controlados, aleatorios en fases de mantenimiento, donde se compara con el carbonato de litio y el placebo, en los cuales se ha observado que es eficaz en la prevención de recurrencias clínicas (CALABRESE *et al.*, 2003; BOWDEN *et al.*, 2003). (Figura 3).

Tanto el litio como la LTG mostraron diferencias significativas en la prevención de recurrencias a cualquier episodio comparados con el placebo, sin que se manifestaran diferencias importantes entre sí. La LTG mostró ser superior al placebo en la prevención

de recurrencias depresivas, mientras el carbonato de litio fue superior al placebo en la profilaxis de nuevos episodios maníacos. Ni el litio mostró diferencias con respecto al placebo para prevenir nuevos episodios de depresión bipolar, ni la LTG fue superior al placebo en la prevención de nuevas fases de manía. Los resultados de los dos estudios fueron tenidos en cuenta por la FDA (2003) para aprobar el uso de la LTG en el manejo profiláctico de pacientes bipolares tipo I.

GODWIN *et al.*, (2004) al realizar el análisis combinado de los dos estudios anteriores, pudieron confirmar que la lamotrigina alarga el periodo asintomático en pacientes con TB-I, que han sido estabilizados previamente con LTG ya sea en monoterapia o administrada conjuntamente con otro estabilizador del ánimo. Los investigadores observaron que al cabo de los 18 meses del tratamiento, el 37% de los pacientes tratados con LTG en forma longitudinal se mantienen libres de nuevas intervenciones terapéuticas ( 22% con placebo) y, en segundo lugar, que la LTG posee un efecto bimodal preventivo (39% más que el placebo en la prevención de depresión y 22% más en manía) Los estudios de mantenimiento en pacientes con ciclado rápido han sido comentados anteriormente y, solo nos cabe recordar ahora, que la LTG mostró ser más eficaz en los pacientes con TB-II que en los enfermos con TB-I.

GODWIN y VIETA (2005) consideran a la LTG como un medicamento seguro y efectivo en monoterapia en el TB-I, dado que posee un NNT de 6.7 pacientes para obtener una franca respuesta terapéutica sostenida durante el curso longitudinal del trastorno. Sin embargo, recalcan en la necesidad de utilizarla en combinación con otros estabilizadores en el manejo de pacientes con episodios crónicos, resistentes, refractarios y que han requerido de varios psicofármacos durante las fases agudas de la intervención.

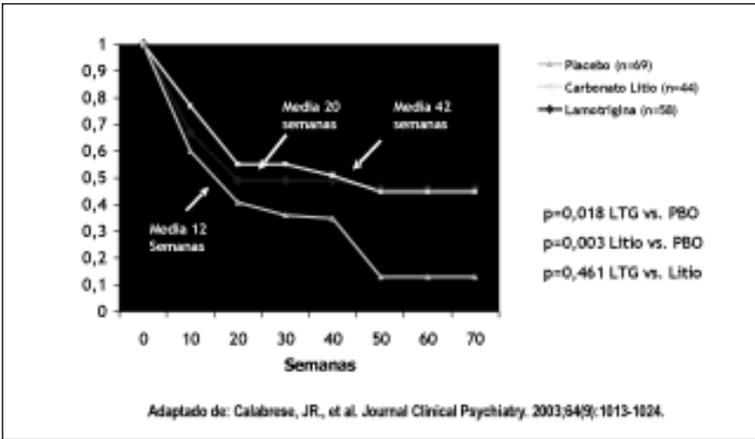


FIGURA 3.  
Comparación de lamotrigina, litio y placebo. Tiempo de intervención en el episodio afectivo

Recientemente, VIETA *et al.* (2007) han publicado un análisis de los dos ensayos clínicos enriquecidos comparando la acción profiláctica de lamotrigina, litio y placebo, intentando reproducir los resultados previos en una muestra de 527 pacientes, habiendo observado resultados similares con LTG y litio en la prevención de nuevos episodios al cabo de 18 meses de tratamiento. (Figura 4).

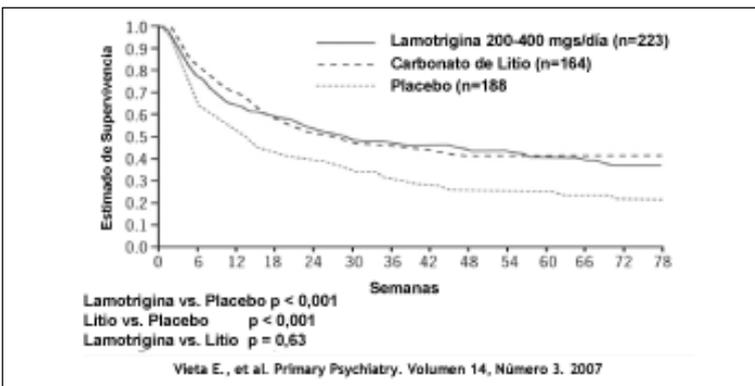


FIGURA 4.  
Comparación de la eficacia de lamotrigina y litio frente al placebo en la fase de mantenimiento en el trastorno bipolar

## Terapias combinadas

GHAEMI *et al.* (2006) en un estudio combinaron LTG y carbonato de litio para tratar a 21 pacientes resistentes a la terapia con un primer estabilizador del ánimo como monoterapia y evaluaron su efectividad a un año de tratamiento. El 76% de los pacientes fueron considerados como TB-I, de los cuales en el 52% de los casos, la sintomatología depresiva ameritaba la intervención combinada al inicio del protocolo. Se utilizaron dosis promedio de litio de 963 mg y de lamotrigina de 179 mg. En las fases agudas, se observó un beneficio terapéutico para cualquier tipo de episodio del 29% de pacientes, pero al analizar la eficacia para los episodios depresivos, las respuestas terapéuticas estuvieron alrededor del 48%, mientras solo se observó un 14% de mejoría en los pacientes que presentaban predominio de síntomas maníacos. El 48% de los pacientes suspendieron el tratamiento en forma prematura por ausencia de eficacia, persistencia de síntomas maníacos o efectos adversos de tipo cognoscitivo. La combinación parece ser efectiva y segura para prevenir los episodios depresivos, posee escasa eficacia sobre los síntomas de manía y modestos efectos profilácticos (52%) al cabo del año de tratamiento.

En un estudio no publicado, DUNNER *et al.* (2005) compararon la efectividad de la combinación de olanzapina y fluoxetina (OFC) versus lamotrigina durante 26 semanas en pacientes bipolares tipo I deprimidos que habían respondido inicialmente a uno de los dos medicamentos, demostrando resultados similares en términos de profilaxis y prevención de recaídas o recurrencias a nuevos episodios.

REDMOND *et al.* (2006) en un estudio de casos, compararon la eficacia de LTG asociada a litio frente a LTG combinada con valproato en 39 pacientes bipolares, observando que al cabo de tres meses de tratamiento el 67% de los pacientes que recibieron LTG y valproato y el 44% de quienes recibieron LTG y litio habían mejorado los síntomas depresivos y, por otra parte, el 39% de quienes recibieron LTG más valproato y el 44% de quienes

recibieron LTG y litio mostraron mejoría de los síntomas maníacos. La combinación fue bien tolerada y efectiva, siendo mejor tolerada la combinación de LTG y valproato.

En resumen, podemos afirmar que la lamotrigina es una importante estrategia terapéutica que debe ser tenida en cuenta en los esquemas de mantenimiento para los pacientes con enfermedad bipolar.

La revisión de la literatura médica hecha por SMITH *et al.* (2007) mostró que la LTG es eficaz en el tratamiento de mantenimiento del TB (*Hazard ratio*: 0.68, 95% CI=0.55-0.85) con resultados similares a los obtenidos por el litio (HR: 0.68; 95% CI= 0.53-0.86). La lamotrigina y el valproato disminuyen las recaídas en depresión (HR = 0.65; 95% CI = 0.46-0.91 y RR = 0.40; 95% CI = 0.20-0.82, respectivamente) en tanto que el litio previene mejor las recaídas en manía más eficazmente que la LTG (HR = 0.56; 95% CI = 0.34-0.92). La tasa de abandono del tratamiento es dos veces mayor en los pacientes que reciben litio comparados con el valproato (RR = 1.81; 95% CI = 1.08-3.03) y la LTG (RR = 2.20; 95% CI = 1.31-3.70).

Sin embargo, su efectividad en prevenir episodios maníacos es bastante modesta, razón por la cual se requiere asociarla con un segundo modulador que sea efectivo para contrarrestar este dominio de síntomas. Se recomienda su prescripción como fármaco de primera línea en el mantenimiento de los pacientes bipolares con un episodio índice depresivo que han respondido en las fases agudas a la lamotrigina, cuando predominan los episodios de polaridad depresiva acompañados de sintomatología atípica a lo largo del curso del TB y cuando existe presencia de comorbilidades y antecedentes familiares de abuso de sustancias psicoactivas, alcoholismo, y ansiedad.

Es necesario tener en cuenta los altos índices de abandono del tratamiento en la fase de mantenimiento, que en algunos estudios alcanza hasta el 80%, problema por ahora insuperable no solamente con LTG, sino con todos los estabilizadores del ánimo.

## PRESCRIPCIÓN DE LA LAMOTRIGINA

### Monitoreo médico

Los exámenes básicos en los pacientes a quienes se prescribe lamotrigina incluyen: cuadro hemático completo, pruebas de función hepática y renal, recuento de plaquetas, y prueba de embarazo. Es preciso tener en cuenta que la LTG al inducir la isoenzima 3A4 del citocromo hepático, al igual que los otros anticonvulsivantes, aumenta el riesgo de presentación de embarazos no planeados (SABERS, 2008). Cuando se estabiliza la dosis terapéutica se deben monitorear el cuadro hemático y el recuento de plaquetas cada seis meses.

### Dosis y titulación

Para evitar la aparición de rash cutáneo y las interacciones medicamentosas se debe hacer titulación de la dosis diaria.

**En monoterapia.** La dosis inicial de LTG en monoterapia es de 25 mg una vez al día durante dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día por dos semanas. De aquí en adelante, la dosis debe ser incrementada en un máximo de 50-100 mg cada una a dos semanas hasta lograr una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para alcanzar la respuesta óptima es de 100-200 mg una vez al día o en dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido dosis más altas. (Tabla 2).

**TABLA 2**  
Dosis escalonada recomendada de lamotrigina como monoterapia en adultos

Semanas 1 y 2	Semanas 3 y 4	Dosis de mantenimiento
25 mg una vez al día	50 mg una vez al día	100 - 200 mg. una vez al día o dividida en dos tomas. Para lograr el mantenimiento, la dosis debe ser incrementada en 50-100 mg. cada 1-2 semanas.

**En terapia aditiva o combinada.** En pacientes que estén recibiendo valproato con o sin otro medicamento antiepiléptico, la dosis inicial de LTG es de 25 mg día de por medio por 2 semanas, seguida por 25 mg/día por 2 semanas. A partir de la cuarta semana la dosis debe ser incrementada en un máximo de 25-50 mg cada una o dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es de 100-200 mg administrada una vez al día o dividida en 2 dosis. (Tabla 3)

**TABLA 3**  
**Dosis escalonada recomendada de lamotrigina en terapia combinada en adultos**

Fármaco	Semanas 1 y 2	Semanas 3 y 4	Dosis de mantenimiento
Valproato con o sin otro anticonvulsivante	12,5 mg. diarios (administrados en dosis de 25 mg. día por medio)	25 mg. una vez al día	100 - 200 mg. en una sola toma o en dosis divididas.  Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden incrementarse en 25-50 mg. cada 1-2 semanas.
Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidona, con o sin otro anticonvulsivante, excepto valproato	50 mg. una toma diaria	100 mg. divididos en dos dosis.	200-400 mg. divididos en dos dosis  Para alcanzar la dosis de mantenimiento, las dosis pueden incrementarse en 100 mg. cada 1 a 2 semanas.
Litio, bupropion, olanzapina, oxcarbazepina, u otros fármacos que no inducen o inhiben significativamente la glucuronidación de LTG	25 mg. una vez al día	50 mg. una vez al día	100 - 200 mg. (1 vez al día o dividida en dos tomas)  Para lograr el mantenimiento, la dosis debe ser incrementada en 50-100 mg. cada 1-2 semanas.

En aquellos pacientes que están tomando medicamentos antiepilépticos que inducen elevación enzimática con o sin otros medicamentos antiepilépticos (exceptuando el valproato), la dosis inicial de LTG es de 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 100 mg/día, administrados en 2 dosis divididas por 2 semanas. Posteriormente, la dosis debe ser incrementada en un máximo de 100 mg cada una o dos semanas hasta obtener una respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para obtener una respuesta óptima es de 200-400 mg al día, administrada en 2 dosis divididas.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Los estudios clínicos de seguimiento a 18 meses de mantenimiento con lamotrigina en pacientes con TB, confirman que el fármaco presenta un buen perfil de seguridad.

BOWDEN *et al.* (2003) y CALABRESE *et al.* (2003) observaron en un estudio con 280 pacientes que 23 (8.2%) suspendieron el tratamiento profiláctico por la aparición de efectos adversos indeseables, cifra que es menor a la observada en el grupo control (N=15 7,9%).

Al final del año y medio de seguimiento longitudinal, los pacientes aleatorizados a lamotrigina aumentaron de 2-3 kilogramos y no mostraron diferencias significativas con el grupo control (1-2 kilogramos).

El análisis secundario realizado por CALABRESE *et al.* (2003) mostró un tasa de viraje a la manía a lo largo del mantenimiento de 5% para los pacientes recibiendo lamotrigina, 4% en aquellos aleatorizados a litio y 7% en el grupo placebo.

Los efectos secundarios más frecuentes son: náusea, insomnio, vértigo, cefalea, mareo, fatiga, rinitis, boca seca, estreñimiento y rash cutáneo. También han sido reportadas otras experiencias

adversas durante los ensayos con LTG adicionada a otros anticonvulsivantes: diplopía, visión borrosa, conjuntivitis, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, falta de equilibrio, cansancio, confusión, trastornos gastrointestinales incluyendo vómito, irritabilidad/agresión, tremor, agitación y cambios hematológicos incluyendo leucopenia y trombocitopenia.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Con otros psicofármacos

La administración de lamotrigina no parece, en principio, alterar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados concomitantemente en pacientes con TB. Sin embargo, los fármacos que inhiben los procesos de glucuronidación a nivel del sistema microsomal del citocromo P450 como el divalproato de sodio, pueden aumentar las concentraciones de la lamotrigina entre un 50-100% y en la duración de su vida media - hasta 70 horas- (YUEN *et al.*, 1992; ANDERSON *et al.*, 2002).

Por el otro lado, medicamentos inductores del citocromo P450, tales como la fenitoina, carbamazepina, y fenobarbital, disminuyen la concentración plasmática y la vida media de la LTG (HACHAD *et al.*, 2002).

En un estudio no publicado, de GSK no se observaron interacciones medicamentosas entre lamotrigina y oxcarbazepina. Asimismo, la LTG no ha demostrado presentar interacciones significativas con el carbonato de litio (HACHAD *et al.*, 2002). (Tabla 4).

### Con fármacos no psicotrópicos

Es necesario tener en cuenta la interacción de LTG con los anticonceptivos orales. Los estrógenos de los anticonceptivos orales al inducir la acción de la glucuronosiltransferasa incrementan

los niveles plasmáticos de la LTG y de los anticonvulsivantes que son metabolizados por glucuronidación. De otro lado, la LTG al inducir la isoenzima 3A4 del citocromo hepático, al igual que los otros anticonvulsivantes, aumenta el riesgo de presentación de embarazos no planeados (SABERS, 2008).

**TABLA 4**  
Interacciones medicamentosas de la lamotrigina

Lamotrigina no modifica las concentraciones	Fármacos que aumentan niveles de lamotrigina	Fármacos que disminuyen niveles de lamotrigina
Litio Carbamazepina Valproato Fenitoina Fenobarbital Etosuximida Antipsicóticos Antidepresivos Benzodiacepinas	Divalproato	Carbamazepina (40%) Fenitoina (50%) Fenobarbital (40%) Oxcarbazepina (<30%)

**Fuente:** Muzina DJ, Calabrese JR. Pharmacological profiles and clinical utility of lamotrigine in bipolar disorder. En: Akiskal HS, Tohen M. Bipolar Psychopharmacotherapy. Caring for the patient. John Wiley & sons Ltd. London 1st edition pg 43-62, 2006

## COMPLICACIONES

**Rash cutáneo.** Se han descrito cuadros clínicos de compromiso dermatológico que han requerido hospitalización y/o discontinuación de la lamotrigina. RZANY *et al.* (1996) encontraron una incidencia de 0,02% de rash cutáneos serios (Síndrome de Steven Johnson o epidermolisis tóxica necrotizante) asociados a la prescripción de anticonvulsivantes en Alemania en el periodo 1993-2001, reportados por los psiquiatras tratantes, confirmados por registros clínicos y evaluación por un comité de expertos en dermatología.

En pacientes bipolares, CALABRESE *et al.* (2002) al analizar retrospectivamente 955 pacientes incluidos en diferentes protocolos de investigación del tratamiento de la depresión bipolar reportan una incidencia del 8.3% en los pacientes que recibieron lamotrigina, cifra que fue menor en el grupo placebo (6.4%). Se calculó una incidencia de rash diseminado en solo 1 de cada 1000 pacientes a los cuales se les prescribió lamotrigina en todos los ensayos clínicos mencionados anteriormente.

El riesgo de rash severo con LTG parece estar relacionado con su prescripción en pacientes pediátricos o mujeres, coadministración con valproato o carbamazepina o cuando se realiza un ascenso muy rápido y pobremente supervisado de las dosis.

Se considera como única contraindicación absoluta para la utilización de LTG en la fase de mantenimiento al antecedente de compromiso dermatológico severo asociado a la prescripción del fármaco en fases agudas del TB.

Los *rash benignos* aparecen durante las primeras semanas de tratamiento, son de características no confluentes, en parches, sin presencia de síntomas dolorosos, compromiso de mucosas o emperreamiento del estado general de salud del paciente bipolar. En estos casos específicos, la dosis de lamotrigina debe ser disminuída y reinicar una titulación más lenta y paulatina una vez el rash disminuya en su extensión y severidad. Si empeoran los síntomas dermatológicos o aparecen síntomas como cefalea, fiebre, malestar general o faringitis, es preciso suspender la administración de lamotrigina en forma definitiva.

Los *rash severos* son confluentes, diseminados en todo el cuerpo, exquisitamente dolorosos y pueden cursar con compromiso hemorrágico. Se acompañan, con frecuencia, de signos sistémicos de enfermedad, que deben poner en alerta al clínico y evaluar el funcionamiento hepático, renal y hematológico.

Se debe suspender en forma inmediata la LTG y en los pacientes con historia previa de rash cutáneos severos no debe reiniciarse su administración. Algunos pacientes requieren ser hospitalizados y es necesario suspender cualquier fármaco que pudiera contribuir a la progresión del cuadro dermatológico.

En los casos más severos, se recomienda manejo en la unidad de cuidados intensivos y administración parenteral de corticoesteroides y antihistamínicos. Como medida preventiva, si es necesario combinar LTG y valproato se recomienda titular la LTG hasta el 50% de la dosis sugerida para la monoterapia, recomendación que permite prevenir la aparición de rash cutáneo.

## TERATOGENESIS

MANENT *et al.* (2008) observaron que la administración de LTG a ratas embarazadas, produce en los recién nacidos displasias en hipocampo y corteza cerebral cuya intensidad se asocia con los niveles plasmáticos de LTG en las madres. Los autores suponen que estas alteraciones son debidas a mecanismos gabaérgicos porque este fenómeno se observa con anticonvulsivantes como LTG, valproato o vigabatín y no con fenobarbital, levetiracetán o topiramato.

En humanos, se considera que la LTG, como los demás anticonvulsivantes, posee riesgo de teratogénesis (pertenece a la categoría C). Al parecer, el riesgo de teratogénesis de la LTG es menor al del valproato, porque se liga menos a las proteínas y porque su proceso de glucuronidación disminuye los niveles de LTG hasta en un 50% durante el embarazo (BRODTKORG y REIMERS, 2008).

Autores como SHOR *et al.* (2007) afirman que la LTG cuando se administra en monoterapia y a dosis menores de 200 mg diarios, posee un riesgo de teratogénesis igual al observado en la población general para paladar hendido.

Es necesario tener en mente, la posibilidad de presentación de síndrome de Steven-Johnson en el recién nacido.

## **SOBREDOSIS E INTOXICACIÓN**

Los signos y síntomas de sobredosis incluyen nistagmo, ataxia, mareo, somnolencia, cefalea, vómitos, deterioro de la conciencia y coma. El tratamiento consiste en terapia de sostén adecuada y lavado gástrico. En algunos casos es necesario hospitalizar al paciente.

## **LAMOTRIGINA Y POBLACIONES ESPECIALES**

### **En niños y adolescentes**

Son escasos los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de LTG en niños y adolescentes con Trastorno Bipolar. SALPEKAR *et al.* (2006) al revisar las historias clínicas en el Children's National Medical Center adscrito a la Escuela de Medicina de la Universidad George Washington, identificaron 38 niños que cumplían los criterios diagnósticos para epilepsia y bipolaridad, de los cuales 30 fueron manejados terapéuticamente con monoterapia de anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, y lamotrigina) habiéndose obtenido significativos beneficios clínicos.

CHANG *et al.* (2006) en un estudio abierto con 20 adolescentes entre los 12-17 años, que cumplían los criterios clínicos para un diagnóstico de depresión bipolar, que podría pertenecer a un cuadro clínico de TB I, TB II, o TB no especificado, a los cuales se les administró lamotrigina durante ocho semanas consecutivas, realizando un ascenso gradual y paulatino del anticonvulsivante hasta obtener un promedio de dosificación alrededor de 132 mg diarios, observaron que diecinueve adolescentes (95%) culminaron

el protocolo, con respuestas del 84% en el CGI y tasas de remisión del 58%. El 30% de los adolescentes requirió potenciar la respuesta antidepressiva inicial de la LTG con un segundo medicamento. No se describen en el trabajo cambios significativos en el peso, aparición de rash cutáneos o virajes a la manía o hipomanía, u otro efecto adverso significativo que ameritara manejo clínico supervisado, interconsulta con otras especialidades, o la suspensión de la lamotrigina.

A pesar de lo prometedores que son estos resultados preliminares, se requieren estudios controlados aleatorios con muestras más amplias y significativas de pacientes, que corroboren su eficacia en la población pediátrica que sufre de trastorno bipolar.

## En adultos mayores

No existen suficientes estudios en ancianos, pero su seguridad al no afectar el sistema cardiovascular y los procesos cognoscitivos nos permite tener en cuenta esta opción terapéutica. Se debe iniciar con dosis de 25 mg/día y de acuerdo con la respuesta clínica incrementarla a 50 mg/día, teniendo en cuenta la posibilidad de presentación de rash dérmico, que limita su prescripción (SAJATOVIC *et al.*, 2007).

La farmacocinética de lamotrigina en este grupo de edad no varía significativamente con relación a la población no anciana por lo que no se requiere hacer ajustes de la posología (BEYER *et al.*, 2008).

## Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

Como se comentó anteriormente, los estrógenos de los anticonceptivos orales incrementan los niveles plasmáticos de la LTG y de los anticonvulsivantes que son metabolizados por glucuronidación (SABERS, 2008).

Por estas razones de debe ajustar las dosis de lamotrigina en mujeres que toman anticonceptivos orales:

- Si se inicia el tratamiento con lamotrigina en pacientes que están tomando anticonceptivos hormonales no son necesarios ajustes en las pautas de escalada de las dosis recomendadas, aunque se ha demostrado un incremento del aclaramiento de la lamotrigina tras el uso de un anticonceptivo oral, pero si la paciente está tomando un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina, por ejemplo valproato, debe iniciarse con dosis de 12.5mg y si está recibiendo un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona o rifampicina, la dosis inicial es de 50mg. En ambos casos se continuará con escalada progresiva de acuerdo con el esquema comentado en la sección de prescripción del fármaco planeados (SABERS, 2008).
- Si una mujer está tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona o rifampicina y desea iniciar contracepción con anticonceptivos hormonales es necesario incrementar la dosis de mantenimiento de lamotrigina hasta el doble dependiendo de la respuesta clínica individual. Pero si la paciente está tomando LTG e inductores de su glucuronidación, tales como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona o rifampicina), no se requiere ajustar la dosis de LTG.
- Cuando una paciente decide suspender los anticonceptivos hormonales y está tomando LTG sin inductores de la glucuronidación de lamotrigina (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidona o rifampicina) puede ser necesario reducir la dosis de mantenimiento de LTG hasta en un 50% dependiendo de la respuesta clínica individual. Pero si la paciente toma LTG y un inductor de la glucuronidación (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidona o rifampicina), no se requiere ningún ajuste en la dosis de mantenimiento planeados (SABERS, 2008).

## Durante el embarazo

La lamotrigina pertenece a la categoría C de riesgos durante el embarazo. Los datos con que se cuenta son derivados, en su mayoría, de las observaciones en pacientes con epilepsia que han quedado embarazadas.

Es necesario evaluar el riesgo/beneficio de mantener la LTG durante el embarazo. Se ha observado que la LTG al ligarse menos a las proteínas y porque su proceso de glucuronidación disminuye los niveles de LTG hasta en un 50% durante el embarazo, podría tener menor riesgo de teratogénesis (TRAN *et al.*, 2002; BRODTKORG y REIMERS, 2008). SHOR *et al.* (2007) afirman que la LTG cuando se administra en monoterapia y a dosis menores de 200 mg diarios, posee un riesgo de teratogénesis igual al observado en la población general para paladar hendido.

De otro lado, NEWPORT *et al.* (2008) refieren que el riesgo de presentación de un nuevo episodio de TB durante el embarazo al suspender la LTG es de 100% comparado con un riesgo del 30% observado en la pacientes que continuaron con LTG durante el embarazo. Los autores sugieren que mantener la medicación, con la medidas adecuadas para proteger el feto, puede ser una conducta indicada frente al alto riesgo de recaídas clínicas.

## REFERENCIAS

- Anderson GD, Yau MK, Gidal BE. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Therap* 60:145-156, 1996.
- Beber JL, Burchitt B, Gersing K, Krishan KR. Patterns of pharmacotherapy and treatment response in elderly adults with bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 41(1):102.14, 2008.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 15;46(12):1711-2, 1999.

- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs GS. A placebo controlled trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(4):392-400, 2003.
- Bowden, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Asghar SA, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:392-400, 2003.
- Brodtkorg E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 17(2):160-65, 2008.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7-week randomized double-blind trial of olanzapine-fluoxetine versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 67(7):1025-1033, 2006.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan R, Rudd GD. A double-blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar depression I. *Lamictal 602 Study Group. J Clinical Psychiatry* 60:79-88, 1999.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry* 61(11):841-50, 2000.
- Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 63: 1012-1019, 2002.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS. A placebo controlled trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64(9):1013-1024, 2003.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1012-1024, 2003.
- Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 13(suppl 2):S57-S66, 2003.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 10(2):323-33, 2008.

- Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3):298-304, 2006.
- Cohen AF, Land GS, Breimer DD, et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Therap.* 1987; 42:535-541, 1987.
- Crummire RC, Bergstrand K, Cooper AT, Faison WL, Cooper BR. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 28(11):2230-5, 1997.
- Dunner D, et al. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). 2005, December 12. Waikoloa HI, USA.
- Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58(12):522-7, 1997.
- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: an update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 50:691-713, 1995.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T, Fresno D, Giannakopoulos P, Kaprinis GS. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry* 9; 6:27, 2007.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Locatelli, Leverich GS, Post RM. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20:607-614, 2000.
- Garnett RW. Lamotrigine: Pharmacokinetics. *J Child Neurol* 12(suppl 1):S10-S15, 1997.
- Geddes JR. Additional clinical trial data and a retrospective pooled analysis of response rates across all randomized controlled trials run by GSK. *Bipolar Disord* 8(suppl 1):32, 2006.
- Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, Berv DA, Shirzadi AA, Pardo TB, Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. *J Psychiatr Pract* 12(5):300-5, 2006.
- Godwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, et al. A pooled analysis of two placebo controlled 18 month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar disorder I. *J Clin Psychiatry* 65(3):432-441, 2004.
- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 63(19):2029-50, 2003.

- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs* 18(1):63-7, 2004.
- Goodwin G, Vieta E. Effective maintenance treatment—breaking the cycle of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 20(5-6):365-71, 2005.
- Grof P. Improving outcome by selecting effective long-term treatments. In: McDonald C, Schulze K, Murray RB, Tohen M. *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. Taylor & Francis. London. Chapter 22. Pgs. 201-209.
- Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit*. 24 :1-103, 2002.
- Keck PE Jr, McIntyre RS, Shelton RC. Bipolar depression: best practices for the outpatient. *CNS Spectr* 12(12 Suppl 20):1-14, 2007.
- Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine: a novel potential antiepileptic drug. II Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 27: 490-497; 1986.
- Leach MJ, Baxter MG, Critchley MA. Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia* 32 (suppl 2):54-58; 1991.
- Li X, Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3beta, mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord* 4(2):137-144, 2002.
- Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord* 69:1-14, 2002.
- Manent JB, Jorquera L, Franco V, Ben-Ari Y, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res* 78(2-3):131-39, 2008.
- Matsuo F, Bergen D, Fught E, et al. Placebo controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 43:2284-2291; 1993.
- Mikati MA, Schachter SC, Schomer DL, et al. Long-term tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol* 12:312-321, 1989.
- Muzina DJ, Calabrese JR. Pharmacological profiles and clinical utility of lamotrigine in bipolar disorder. En: Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy. Caring for the patient*. John Wiley & sons Ltd. London 1st edition pg 43-62, 2006.

- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, *et al.* Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 10(3):432-36, 2008.
- Nierenberg AA, Otsacher MJ, Calabrese JR. Treatment-resistant bipolar depression: A STEP - BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol and risperidone. *Am J Psychiatry* 163:210-216, 2006.
- Ohman I, Vitols S, Thomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 41:709-713, 2000.
- Passmore MJ, Garhan J, Duffy A, MacDougall M. *et al.* Phenotypic spectra of bipolar disorder in responder to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 5(2):110-114, 2003.
- Pérez-Ceballos MA, Vega-Gil N, Sánchez MB, Armijo JA. Use of antiepileptic drugs in bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 34(1):55-64, 2006.
- Pernell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 61:535-542, 2003.
- Perugi G, Ghaemi SN, Akiskal HS. Diagnostic and clinical management approaches to bipolar depression, bipolar ii and their comorbidities. In: Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient. John Wiley & Sons Ltd. London 2006. Pgs. 193-234.*
- Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 25:433-443, 1993.
- Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, *et al.* Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 10:191-200, 1991.
- Redmon JM, Jamison KL, Borden CL. Lamotrigine combined with divalproex or lithium for bipolar disorder: A case series. *CNS Spectr* 11(12):915-918, 2006.
- Rzany RE, Pellock JM, Garnett WR, *et al.* Epidemiology of erythema exsudatidum multiforme majus, Steven-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992): Structure and results of a population based registry. *J Clin Epidemiol* 49:769-773, 1996.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptive and antiepileptic drugs. *Seizure* 17(2):141-44, 2008.
- Sajatovic M, Ramsay E, Nancy K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder o dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 22(10):945-50, 2007.

- Salpekar JA, Conry JA, Doss W, Cushner-Weinstein S, Pearl PL, *et al.* Clinical experience with anticonvulsant medication in pediatric epilepsy and comorbid bipolar spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2006 Sep;9(2):327-34, 2006.
- Shiah IS, Yatahm LN, Lam RW, *et al.* Effects of lamotrigine on 5HT1A receptor function in healthy human males. *J Affect Disord* 49:157-162, 1998.
- Shor S, Koren G, Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician* 53(6):1007-9, 2007.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 9(4):394-412, 2007.
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K, *et al.* Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59:251-255, 2002.
- Vieta E, *et al.* Primary Psychiatry. Volumen 14. Número 3.
- Vinod KY, Subhash MN. Lamotrigine induced selective changes in 5HT1A receptor mediated response in rat brain. *Neurochem Int* 40:315-319, 2002.
- Walden J, Schaerer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2(4):336-9, 2000.
- Xi X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorders. *Neuropsychobiology* 38:119-130, 1998.
- Yuen AW, Land G, Weatherley BC, *et al.* Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 33:511-513, 1992.



# Carbamazepina y oxcarbazepina

*Edwin Herazo, MD, MSc (c)*  
*Adalberto Campo-Arias, MD*

## INTRODUCCIÓN

La carbamazepina y la oxcarbazepina son estabilizadores del estado de ánimo. Se define como estabilizador del estado de ánimo, una sustancia que sea efectiva en el tratamiento de los síntomas maníacos y depresivos durante la fase aguda del trastorno bipolar y mantenga la estabilidad clínica en el tratamiento a largo plazo. Se incluye también en esta categoría a los medicamentos que reducen la frecuencia y severidad de cualquier fase del trastorno bipolar, siempre y cuando no exacerbe otros síntomas propios del trastorno (GOULD *et al.*, 2002; HARRIS *et al.*, 2003).

La carbamazepina es un medicamento de uso frecuente en el manejo de algunos tipos de epilepsia, con una estructura química similar a los antidepresivos tricíclicos (GOULD *et al.*, 2002). Se introdujo para su uso en trastorno bipolar debido a los efectos positivos en la reducción de la irritabilidad y la agresividad en personas con epilepsia (STONER *et al.*, 2007). La oxcarbazepina, un derivado cetónico de la carbamazepina, con similares propiedades

farmacológicas, pero mejor tolerabilidad y menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina, promete constituirse en una sustancia de elección en un tipo especial de individuos con trastorno bipolar -TB- (HELLEWELL *et al.*, 2002).

El objetivo de este capítulo es presentar de manera comprensiva las consideraciones farmacológicas y clínicas de la carbamazepina y la oxcarbazepina en el manejo del TB.

## HISTORIA

En 1954, W. SCHINDLER y F. HÄFLIGER publicaron en la *Helvetica Chimica Acta* un artículo en el que informaban el descubrimiento de un derivado iminodibenzil, que conocemos en la actualidad como carbamazepina, bajo el auspicio de los laboratorios J. R. Geigy AG de Basilea, Suiza. Años más tarde (1960) lograron la síntesis química de la molécula.

En 1962 se inició en Europa la comercialización de la carbamazepina para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Posteriormente, en 1965, se amplió su uso como antiepiléptico en el Reino Unido. En 1968 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la carbamazepina, para el uso en neuralgia del trigémino. En 1971, TAKEZAKI y HANAOKA divulgaron el primer estudio en el que se usaba carbamazepina en psicosis maniaco-depresiva con resultados alentadores, hecho que fue comprobado por OKUMA *et al.*, (1973). En 1974, la FDA aprobó el uso de carbamazepina en el manejo de la epilepsia. En 1979, el grupo de investigación liderado por OKUMA dio a conocer los resultados de un estudio importante, con doble enmascaramiento, en el que comparaban la utilización de carbamazepina y clorpromazina en episodio maniaco y observaron que la mejoría de los pacientes que utilizaban carbamazepina era superior a la obtenida con clorpromazina. Al año siguiente, BALLENGER y POST (1980) compararon carbamazepina

frente a placebo y corroboraron las propiedades antimaniacas de la carbamazepina.

Hasta la fecha, se han publicado varios estudios en los que se comprueba la eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de la manía aguda, de los síntomas depresivos del TB y como profilaxis del mismo, aun cuando la FDA no ha aprobado su uso en la profilaxis del TB (HIRSCHFELD y KASPER, 2004).

## FARMACOCINÉTICA

La molécula de la carbamazepina se caracteriza por una estructura tricíclica (Figura 1). La oxcarbazepina es una molécula sustancialmente similar a la que se le colocó un átomo de oxígeno en la posición 10 del anillo central por lo que se considera un 10-cetoderivado de la carbamazepina (ANDERSON, 2008).

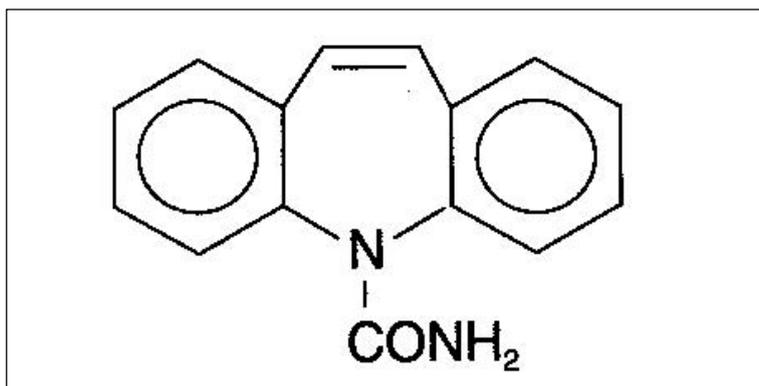


FIGURA 1.  
Fórmula química estructural de la carbamazepina.

## Absorción y biodisponibilidad

La carbamazepina es una sustancia poco soluble que se absorbe en forma lenta e incompleta después de la administración oral.

La biodisponibilidad oral de la carbamazepina alcanza sólo el 65%. Después de 30-90 minutos de su administración se detectan niveles en sangre (ROUAN *et al.*, 1994).

Dado que la carbamazepina puede inducir su propio metabolismo, se observa que la vida media de estos medicamentos puede variar entre 4-30 horas durante las primeras semanas de administración. Posteriormente, con la inducción enzimática la vida media puede encontrarse entre 20-48 horas, variabilidad que es debida al polimorfismo genético de las enzimas citocromicas (GOULD *et al.*, 2002).

La carbamazepina se une a la albúmina y a la alfa1 glicoproteína en una alta proporción, cercana al 80% en adultos y al 60% en niños. La carbamazepina muestra una farmacocinética no lineal, es decir, con el aumento de la dosis, se incrementa igualmente el metabolismo (ROUAN *et al.*, 1994).

Por su parte, la oxcarbazepina presenta una farmacocinética lineal y niveles séricos más predecibles, se trata de una sustancia con baja solubilidad que se absorbe en forma incompleta en el sistema digestivo y la presencia de alimentos no afecta la absorción (GOULD *et al.*, 2002).

La oxcarbazepina tiene una vida media de dos horas. Sin embargo, su metabolito principal con propiedades farmacológicas, 10-hidroxicarbazepina, tiene una vida media de 9-10 horas (ROUAN *et al.*, 1994).

## Metabolismo

La carbamazepina es metabolizada por sistema citocromo (CYP) del hígado. La principal vía metabólica incluye al CYP 3A4 y en menor proporción por 1A2, 2B6, C8/9 y 2E1 y los metabolitos son objeto de un proceso de glucoronización. La carbamazepina es un inductor importante del CYP3A4 y, en consecuencia, incrementa el metabolismo de otros fármacos que usan esta vía como

acetaminofén, alprazolam, bupropión, citalopram, clozapina, contraceptivos orales y divalproato, entre otros. De la misma forma, la carbamazepina puede inducir la actividad de otros citocromos, como el 1A2, 2B6, 2C8/9 y 2C19 (HIRSCHFELD y KASPER, 2004; ROUAN *et al.*, 1994; RAJA y AZZONI, 2003).

Contrario a la carbamazepina, la oxcarbazepina no se metaboliza por acción del CYP3A4, sino por acción de una enzima citosólica no inducible, una arilcetoreductasa, que produce un monohidroxiderivado. Carece del efecto inductor enzimático de la carbamazepina y no induce su propio metabolismo. La oxcarbazepina inhibe particularmente el CYP2C19 y es un débil inductor del CYP3A4, lo cual explica la menor interacción con otros medicamentos (RAJA y AZZONI, 2003).

## Distribución

La oxcarbazepina representa entre el 25-50% de los niveles séricos de la medicación y explica parte de los efectos terapéuticos y adversos que se presentan con el uso de carbamazepina. La carbamazepina pasa de la placenta al feto y a la leche materna (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007).

La oxcarbazepina se une muy poco (menos del 40%) a las proteínas plasmáticas por ello no compete con otros medicamentos por este transporte (ANDERSON, 2008).

## Eliminación

La carbamazepina se elimina por vía renal (alrededor del 70%) y vía fecal. Menos del 3% de la carbamazepina se elimina sin modificación metabólica (ROUAN *et al.*, 1994).

El 95% de la oxcarbazepina se elimina por vía renal y 4% por vía fecal y menos del 1% se elimina sin metabolizar (RAJA y AZZONI, 2003).

## Concentración plasmática

La carbamazepina produce respuesta terapéutica en personas con epilepsia al alcanzar niveles plasmáticos entre 8-12 mg por litro. Se desconocen en realidad los niveles séricos necesarios para observar una respuesta clínica favorable en personas con TB, por lo que este no sería un parámetro para su manejo (RAJA y AZZONI, 2003; STONER *et al.*, 2007).

## MECANISMO DE ACCIÓN

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la carbamazepina y la oxcarbazepina. Se supone que su acción como sustancia estabilizadora del estado del ánimo es mediada por el mismo mecanismo de acción que provoca la profilaxis de las crisis convulsivas (GOULD, 2002).

Ambos fármacos actúan en las señales o mecanismos neuronales que media el AMP cíclico, cuya inhibición incrementa la expresión del gen del c-fos. Se cree, también que la carbamazepina puede inhibir directamente la enzima adenilciclase (GOULD, 2002).

La carbamazepina y la oxcarbazepina tienen acciones significativas sobre las proteínas acopladas a la proteína G: reducen la unión de receptores beta adrenérgicos y muscarínicos de acetilcolina ligados a proteína G, disminuyen la concentración de proteína G y reducen la fosforilación del CREB (cAMP response element binding protein) que media el AMP cíclico en algunos grupos neuronales (BRUNELLO y TASCEDA, 2003).

La carbamazepina y la oxcarbazepina pueden afectar los mecanismos celulares que involucran a la adenosina. En general, estos medicamentos son antagonistas de los receptores A1 de adenosina que se traduce en una reducción de la concentración de éstos con el uso sostenido. De la misma forma, la carbamazepina y oxcarbazepina inhiben la adenilciclase y regulan la actividad de

neurotransmisores que usan como segundo mensajeros al fosfoinositol (GOULD 2002; BRUNELLO y TASCEDA, 2003).

La carbamazepina produce inhibición de la acción de la proteincinasa lo que modula la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, reducen la liberación de glutamato y facilitan la acción del gamaaminobutirato. Además, reducen la actividad de los niveles de C-fos activos, de CD 151 de ARN mensajero y los receptores AP1 de ADN (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007).

Las acciones de la carbamazepina y la oxcarbazepina anteriormente descritas, van más allá de los efectos estabilizadores del estado de ánimo y sugieren actividad neuroprotectora y reguladora de la plasticidad neuronal. La carbamazepina es capaz de reducir los efectos negativos de la isquemia cerebral y disminuye la producción de beta amiloide tras la muerte neuronal (GOULD, 2002).

La carbamazepina tiene una acción directa sólo sobre los canales de sodio inactivos que prolonga el período de inactividad de los mismos, sin afectar la duración del potencial de acción. Se desconoce si estas acciones tienen relevancia para explicar los efectos estabilizadores del estado de ánimo. La carbamazepina y el epoxycarbamazepina, principal metabolito de la carbamazepina, inhiben la liberación de catecolaminas debido a la acción sobre los canales de sodio dependientes de voltaje (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007).

## EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

El TB es un cuadro clínico polimorfo que muestra una limitada respuesta a todos los estabilizadores del estado de ánimo disponibles en la actualidad, por lo cual cabe esperarse que todas las variantes clínicas podrían beneficiarse de la terapia con carbamazepina u oxcarbazepina (NASRALLAH *et al.*, 2006; KAPCZINSKI

*et al.*, 2005; HELLEWELL *et al.*, 2002; GHAEMI *et al.*, 2002; CENTORRINO *et al.*, 2003). Sin embargo, su eficacia es mayor en cicladores rápidos (cuatro o más episodio durante un año) estados mixtos, marcada irritabilidad o estado de ánimo disfórico (MITCHELL *et al.*, 2003; CALABRESE *et al.*, 2001; SCHWRTMANN y LAFER, 2004).

La carbamazepina y la oxcarbazepina muestran un efecto positivo en el manejo agudo de los episodios maníacos del trastorno bipolar (POST *et al.*, 2007). La respuesta terapéutica es más lenta, que la observada con otros moduladores (GOULD, 2002). De igual manera, la carbamazepina se usa en la profilaxis de futuros episodios, aunque no se dispone de suficiente evidencia que respalde esta indicación (STONER *et al.*, 2003).

Si se considera que el TB puede coexistir con otros trastornos mentales o condiciones médicas, la carbamazepina y la oxcarbazepina están particularmente indicadas en personas con historia de epilepsia (GAJWANI *et al.*, 2005). Dado que el litio puede deteriorar la función tiroidea, la carbamazepina y la oxcarbazepina son una mejor opción para estas personas (BECERRA, 1994).

## PRESCRIPCIÓN

### Monitoreo médico

Se recomienda solicitar al iniciar el tratamiento las siguientes pruebas: pruebas de función hepática, recuento de plaquetas, cuadro hemático completo y prueba de embarazo (ANDERSON, 2008). Cuando se estabiliza la dosis terapéutica se deben monitorear los niveles de leucocitos y plaquetas cada seis meses (STONER *et al.*, 2007).

### Dosis

La respuesta clínica en pacientes bipolares, por lo general, se obtiene con dosis variables (400-1600 mg día) repartidas en dos

a cuatro dosis, aun cuando la dosis promedio se encuentra entre 600-800 mg/día. La oxcarbazepina puede mostrar respuestas favorables con dosis de 300-2400 mg/día, pero el mayor número de personas que responden lo hacen con dosis de 400-1200 mg/día (STRAKOWSKI *et al.*, 2001; SPINA y PERUGGI, 2004, MUZINA y CALABRESE, 2005; BOWDEN y KARREN, 2006).

## Concentraciones plasmáticas

El monitoreo de los niveles plasmáticos de carbamazepina y oxcarbazepina no es necesario en el seguimiento de las personas con TB; quienes sólo necesitan un estricto monitoreo clínico para el seguimiento y la evaluación de la respuesta clínica y la toxicidad (STONER *et al.*, 2007; RAJA y AZZONI, 2003).

## PRECAUCIONES

La carbamazepina debe administrarse con precaución en personas con enfermedad hepática o renal. Aún cuando la oxcarbazepina se puede usar con mayor seguridad en personas con enfermedad hepática, no obstante, ante el diagnóstico de una enfermedad renal se debe usar con extrema cautela (ROUAN *et al.*, 1994).

La carbamazepina y la oxcarbazepina deben usarse con precaución en mujeres en edad fértil y considerar los posibles efectos negativos en el feto en mujeres gestantes (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007; ANDERSON, 2008). La carbamazepina y la oxcarbazepina se pueden usar con seguridad en niños, niñas y adolescentes, lo mismo que en personas adultas mayores (AZIZ *et al.*, 2006; GOLDEN *et al.*, 2006).

Estos medicamentos se deben usar con cuidado en personas con enfermedad hepática, en especial con la carbamazepina. En este grupo de personas muestran efectos terapéuticos con dosis menores a las habituales (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007). De la misma forma, las personas con historia de problemas

hematológicos o de reacciones adversas tipo Steven-Johnson a otros anticonvulsivantes necesitan un monitoreo clínico estricto para identificar en forma temprana reacciones colaterales potencialmente fatales (CHUNG *et al.*, 2004; HUNG *et al.*, 2005; HUNG *et al.*, 2006).

En todos los casos, el uso de carbamazepina y oxcarbazepina en personas con trastorno bipolar se debe hacer en combinación con otro medicamento estabilizador del estado de ánimo. La respuesta a la terapia de mantenimiento es más sostenida y satisfactoria con el uso combinado de estabilizadores del estado de ánimo. No obstante, la administración concomitante de carbamazepina y litio incrementa los efectos neurotóxicos. En tanto que el uso concomitante con diuréticos, como hidroclorotiazida o furosemida, potencializa el riesgo de hiponatremia (STONER *et al.*, 2007; HIRSHFELD y KASPER, 2004; ANDERSON, 2008).

## EFECTOS SECUNDARIOS

La administración de carbamazepina se asocia habitualmente con somnolencia, mareo, ataxia, sensación de cansancio, hiponatremia y aumento de peso (HIRSHFELD y KASPER 2004). Excepcionalmente algunas personas pueden presentar erupción cutánea. Los efectos secundarios más importantes son leucopenia transitoria (10%) y trombocitopenia (1-10%). En un porcentaje mucho menor es posible identificar un cuadro franco de agranulocitosis o anemia aplásica o provocar el síndrome de Steven Johnson (STONER *et al.*, 2007).

La administración de oxcarbazepina se asocia con cefalea, mareos, sensación de cansancio, náuseas y somnolencia. El riesgo de alteraciones en el metabolismo hepático, agranulocitosis, anemia aplásica, hiponatremia y aumento de peso es significativamente menor (HIRSHFELD y KASPER, 2004).

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como se comentó anteriormente, la carbamazepina es un inductor importante de las isoenzimas CYP 3A4 y en menor proporción por 1A2, 2B6, C8/9 y 2E1, razón por la cual presenta interacciones farmacológicas frecuentemente (STONER *et al.*, 2007; HIRSHFELD y KASPER, 2004; ANDERSON, 2008).

Las interacciones más importantes de la carbamazepina se presentan en la Tabla 1.

Aun cuando la oxcarbazepina no es un inductor enzimático importante, suele reducir los niveles plasmáticos de los contraceptivos orales (STONER *et al.*, 2007).

**TABLA 1**  
Interacciones farmacológicas clínicamente significativas de la carbamazepina

Efecto	Medicamentos
La carbamazepina incrementa niveles	Clomipramina, fenitoina, primidona
La carbamazepina reduce niveles	Acetaminofén, alprazolam, bupropión, citalopram, clozapina, contraceptivos orales, divalproato, doxiciclina, fenitoina, haloperidol, imipramina, midazolam, risperidona, teofilina, trazodona, warfarina.
Medicamentos que pueden incrementar los niveles de carbamazepina.	Fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, olanzapina, omeprazol, quetiapina, valproato, verapamilo
Medicamentos que reducen los niveles de carbamazepina.	Aminofilina, fenobarbital, fenitoina, primidona, teofilina

## COMPLICACIONES

**Leucopenia y agranulocitosis.** Se observa leucopenia transitoria (10%) y trombocitopenia (1-10%). En un porcentaje mucho menor

es posible identificar un cuadro franco de agranulocitosis o anemia aplásica (STONER *et al.*, 2007; HIRSHFELD y KASPER, 2004)

**Síndrome de Steven Jonson.** Es una complicación poco frecuente que se observa especialmente en personas de origen asiático (CHUNG *et al.*, 2004; HUNG *et al.*, 2005; HUNG *et al.*, 2006).

## TERATOGÉNESIS

La carbamazepina y la oxcarbazepina son medicamentos que se encuentran en la categoría D de la FDA. En consecuencia, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos para la administración en mujeres en período de gestación.

Dado que la carbamazepina se excreta en leche materna debe monitorearse los eventuales efectos negativos en los lactantes, particularmente el deterioro en la función hepática. La oxcarbazepina no pasa a circulación fetal ni a leche materna.

La oxcarbazepina no alcanza en niveles importantes la circulación placentofetal. Sin embargo, debe usarse con precaución en mujeres embarazadas (GOULD, 2002; STONER *et al.*, 2007; ANDERSON, 2008).

## CONCLUSIONES

La carbamazepina y la oxcarbazepina son medicamentos útiles en el manejo agudo de los cuadros maníacos y en la profilaxis del trastorno bipolar. La oxcarbazepina muestra un perfil más beneficioso en cuanto a tolerabilidad y menos interacciones medicamentosas.

Estos medicamentos se pueden usar como monoterapia en el manejo de agudo del trastorno bipolar; no obstante, los efectos profilácticos más sostenidos se consiguen en combinación con otros estabilizantes del estado de ánimo.

## REFERENCIAS

- Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* 30: 173-180, 2008.
- Aziz R, Lorberg B, Tampi R. Treatment for late-life bipolar disorder. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 4: 347-364, 2006.
- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *American Journal of Psychiatry* 137: 782-90, 1980.
- Becerra A. Acciones biomédicas del litio: controversias actuales y posibilidades terapéuticas. *Medicina Clínica (Barcelona)* 103: 708-714, 1994.
- Bowden CL, Karren NV. Anticonvulsivants in bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 40: 386-393, 2006.
- Brunello N, Tasceda F. Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 181-189, 2003.
- Calabrese J, Shelton M, Rapport D, Kujawa M, Kimmel S, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *Journal of Affective Disorders* 67: 241-255, 2001.
- Centorrino F, Albert MJ, Berry JM, Kelleher JP, Fellman V, Line G, Koukopoulos AE, Kidwell JE, Fogarty KV, Baldessarini RJ. Oxcarbazepine: clinical experience with hospitalized psychiatric patients. *Bipolar Disord* 5: 370-374, 2003.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428 (6982): 486, 2004.
- Drug Information. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/pre96/016608\\_Tegretol.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/pre96/016608_Tegretol.htm) (revisado el 2/05/2008).
- Gajwani P, Forsthoef A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 46 (Suppl. 4): 38-44, 2005.
- Ghaemi SN, Ko JY, Katzow JJ. Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorder* 4: 70-74, 2002.
- Golden AS, Haut SR, Moshé SL. Nonepileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 34: 421-432, 2006.

- Gould TD, Chen G, Manji HK. Mood stabilizer psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research* 2: 193-212, 2002.
- Harris M, Chandray S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disorders* 5: 446-452, 2003.
- Hellewell J. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders* 72: S23-S34, 2002.
- Hellewell JSE. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: A review of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders* 72: S23-S34, 2002
- Hirschfeld RMA, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepina and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7: 507-522, 2004.
- Hung S, Chung W, Chen Y. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalizing medicine. *Personalized Medicine* 2: 225-237, 2005.
- Hung S, Chung W, Jee S, Chen W, Chang Y, Lee W, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics & Genomics* 16: 297-306, 2006.
- Kapczinski F, Gazalle FK, Frey B, Kauer-Sant' Anna M, Tramontina J. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: As evidencias de ensaios clínicos randomizados. *Revista do Psiquiatria Clínica* 32: 34-38, 2005.
- Mitchell P, Malhi G, Redwood B, Ball J. Summary of guideline for the treatment of bipolar disorder. *Australasian Psychiatry* 11: 39-53, 2003.
- Muzina DJ, Calabrese JR. Maintenance therapies in bipolar disorder: Focus on randomized controlled trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39: 652-661, 2005.
- Nasrallah H, Ketter T, Kalali A. Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature. *Journal of Affective Disorders* 95: 69-78, 2006.
- Okuma M, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*: 66: 211-17, 1979.
- Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A. Anty-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. *A preliminary report. Folia Psychiatr Neurol Jpn* 27: 283-97, 1973.

- Post RM, Ketter TA, Uhde T, Ballenger JC. Thirty Years of Clinical Experience with Carbamazepine in the Treatment of Bipolar Illness. *Principles and Practice. CNS Drugs* 21: 47-71, 2007.
- Raja M, Azzoni A. Oxcarbazepine, risperidone and atenolol overdose with benign outcome. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 309-310, 2003.
- Rouan MC, Lecaillon JB, Godbillon J, Menard F, Degarron T, Meyer P, et al. The effect of renal impairment of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology* 47: 161-167, 1994.
- Schindler W, Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta* 37: 472-483, 1954.
- Schwartzmann A, Lafer B. Diagnóstico e tratamento dos estados mistos. *Revista Brasileira do Psiquiatria* 26 (Supl. 3): 7-11, 2004.
- Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disorders* 6: 57-75, 2004.
- Stoner SC, Nelson LA, Lea JW, Marken PA, Sommi RW, Dahmen MM. Historical review of carbamazepine for the treatment of bipolar disorder. *Pharmacotherapy* 27: 68-88, 2007.
- Strakowski SM, Del Bello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatment for bipolar disorder. *CNS Drugs* 15: 701-718, 2001.
- Takezaki H, Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic depressive states. *Clinical Psychiatric* 13: 173-183, 1971.



# Uso de antipsicóticos en el tratamiento del trastorno bipolar

*Humberto Molinello Blanquiset, MD*

El trastorno bipolar (TB) posee varias facetas de presentación clínica que plantean al médico un gran reto al momento de enfrentar su psicopatología. Para el clínico es importante poder categorizar el TB en forma transversal, en el presente, sin perder de vista la dimensión longitudinal de la enfermedad bipolar.

La noción de espectro desarrollada por AKISKAL y PINTO (1999) ha generado controversias, porque no solamente califica la presencia de episodios depresivos, maníacos o hipomaníacos, sino que incluye otros elementos psicopatológicos como los estados mixtos, los cicladores rápidos, la manía producida por los antidepresivos y el temperamento ciclotímico. Recientemente AKISKAL *et al.*, (2006) al evaluar pacientes con un trastorno depresivo mayor de acuerdo con el DSM IV y descomponerlos en las diferentes facetas de su visión de espectro bipolar, observaron diferencias significativas en cuanto a patrón familiar, características clínicas, curso de la depresión y la respuesta farmacológica, pudiendo mostrar la heterogeneidad del espectro y la mayor frecuencia del fenotipo TB-II.

Dentro de este contexto clínico el tratamiento farmacológico está encaminado a controlar y manejar:

- La fase aguda de la enfermedad: episodio de manía, hipomanía, depresión o cuadros mixtos (estos últimos se consideran como la forma más frecuente de presentación clínica del TB).
- La fase de mantenimiento.
- La fase de profilaxis y neuroprotección.

La Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2000) recomienda tener en cuenta los siguientes aspectos generales al momento de elegir y administrar un psicofármaco a un paciente bipolar:

- Establecer y mantener la alianza terapéutica.
- Evaluar permanentemente la evolución del cuadro clínico.
- Educar al paciente y a sus familiares sobre la enfermedad, su pronóstico y su tratamiento.
- Incrementar la adherencia al tratamiento.
- Prescribir los psicofármacos teniendo en cuenta las características del cuadro clínico y la evaluación del riesgo/beneficio.
- Desarrollar estrategias psicoterapéuticas a nivel individual y familiar.

Aun cuando generalmente el tratamiento psicofarmacológico debe propender, en la medida de las posibilidades clínicas, por la monoterapia, en la práctica diaria es necesario utilizar varios fármacos para controlar la sintomatología aguda en el paciente bipolar.

En el presente capítulo analizaremos el rol de los antipsicóticos en el tratamiento de las diferentes fases clínicas del TB.

## LOS ANTIPSICÓTICOS

Los neurolépticos o antipsicóticos típicos (AT) han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica, desde hace varias

décadas, para el manejo de los cuadros psicóticos con un nivel de evidencia clínica tipo A. Lamentablemente originan síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y alteraciones cognoscitivas que limitan la calidad de vida del paciente y su adherencia al tratamiento (TOHEN y ZÁRATE, 1998).

Se han utilizado desde su aparición en los años 60 del siglo pasado para yugular los cuadros de agitación en los pacientes bipolares o cuando ha fracasado el estabilizador del ánimo. No existe evidencia clínica de su eficacia en monoterapia. CORREA y MARTÍNEZ (2006) refieren que pueden inducir ciclos rápidos y fases depresivas e incrementar los niveles de disforia.

Los antipsicóticos atípicos (AA) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, cuyo uso fue inicialmente aprobado para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos, pero actualmente ha sido aprobado su uso por la FDA para tratar los síntomas psicóticos y la agitación psicomotriz en el paciente bipolar.

A este grupo pertenecen la olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, y clozapina.

Los AA poseen menor perfil de efectos adversos en relación con los neurolépticos, pero es necesario tener en cuenta sus efectos colaterales, porque al no detectarse oportunamente ponen en riesgo la salud física del paciente, por ejemplo, el síndrome metabólico desencadenado por la olanzapina y la clozapina.

Las guías prácticas de la American Psychiatric Association (APA, 2002) recomiendan el uso de AA y no de neurolépticos como primera línea de tratamiento de la manía como medida alternativa al uso de litio y valproato en pacientes moderadamente enfermos y en asociación con litio o valproato en manía aguda o estados mixtos severos. El algoritmo de Texas recomienda el uso de olanzapina en monoterapia como alternativa al litio o al divalproato en manía aguda (SUPPES *et al.*, 2003).

## TRASTORNO BIPOLAR TIPO I

Las metas a alcanzar en el tratamiento del TB-I son:

- Remisión de los síntomas (rápido control de la agitación, la agresión y la impulsividad).
- Recuperación total del funcionamiento psicosocial.
- Prevención de las recaídas y las recurrencias.

La elección de la modalidad de tratamiento inicial debe tener en cuenta los siguientes factores: la severidad del cuadro clínico, los rasgos asociados (como el ciclado rápido o la presencia de síntomas psicóticos) y las respuestas previas con el fármaco elegido.

### Tratamiento de la manía

La terapia farmacológica combinada se ha convertido en la primera opción de tratamiento al momento de abordar terapéuticamente a la mayoría de los pacientes bipolares (SUPPES, 2002). La combinación de un antipsicótico con litio o ácido valpróico parece ser más eficaz que cada uno de los fármacos en forma independiente, razón por la cual, ante un cuadro de manía severa se propone la combinación de los dos psicofármacos.

Para los pacientes que presenten cuadros de manía menos severos o hipomaniacos puede ser suficiente la monoterapia con un antipsicótico, con litio o con ácido valpróico.

Es necesario establecer si la crisis actual de manía ha sido disparada por el uso de antidepresivos que el paciente venía tomando (viraje) y, en este caso, se debe disminuir o suspender la terapia antidepresiva (HIRSCHFELD *et al.*, 2002). Hoy en día, la mayoría de los clínicos prefiere utilizar un AA asociado a los estabilizadores del ánimo (MCELROY, 1996).

En cuadros de manía disfórica o de un episodio mixto es necesario administrar, inicialmente, un estabilizador del humor como ácido valpróico o carbonato de litio (SUPPES, 2002). Por el otro lado, algunos estudios abiertos han mostrado que el uso de los AA puede aliviar los síntomas depresivos asociados con la fase maníaca sin empeorar éstos síntomas ni causar aceleración en los ciclos (KETTER, 2002).

En los cuadros mixtos se recomienda la combinación de ácido valpróico y un AA (KECK, 2005).

## Tratamiento de la manía recurrente

Es la manía que se presenta en pacientes con TB que se encontraban en tratamiento con algún estabilizador del ánimo. Para su tratamiento, se propone como primera opción optimizar la dosis del medicamento que se estaba utilizando, preferiblemente con aumento del nivel plasmático pero manteniendo las cifras dentro del rango terapéutico. A menudo se hace necesario agregar o retomar el tratamiento con un AA o, en algunos casos, agregar una benzodiacepina (HIRSCHFELD, 2002).

Cuando el cuadro de manía no responde al tratamiento instaurado se puede agregar otro estabilizador del ánimo u otro AA. Si el paciente no responde clínicamente a esta combinación se recomienda cambiar el psicofármaco que ha mostrado ser menos eficiente en opinión del clínico tratante.

## Antipsicóticos Atípicos

**Risperidona.** Aprobado por la FDA en monoterapia o terapia asociada en el 2003.

VIETA *et al.* (2001) observaron que el 73% de una muestra de 44 pacientes con TB-II estudiados durante seis meses, alcanzó la

respuesta terapéutica, sin observar diferencia significativa entre el grupo que la recibió en monoterapia con el grupo que recibió tratamiento combinado.

SACHS *et al.* (2002) y YATHAM *et al.*, (2003) observaron mejoría clínica al administrar risperidona asociada a un estabilizador en estudios doble ciego, controlados con placebo.

**Olanzapina.** Los estudios llevados a cabo por TOHEN *et al.*, (1999) y TOHEN *et al.* (2000) mostraron la eficacia de la olanzapina en el manejo de la manía aguda de los 254 pacientes de ambos estudios, razón por la cual la FDA tuvo en cuenta estos resultados para aprobar el uso de olanzapina en el tratamiento de la manía aguda. BALDESSARINI *et al.*, (2003) analizaron los datos de ambos estudios y observaron que la respuesta con olanzapina fue 1.6 veces más frecuente que con placebo.

TOHEN *et al.*, (2003) compararon olanzapina y haloperidol y demostraron que la olanzapina posee un efecto antimaniaco *per se*.

La revisión hecha por VIETA *et al.* (2008) de los 2004 pacientes que recibieron olanzapina en monoterapia o asociada a otros fármacos en el estudio EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) mostró que ambas alternativas terapéuticas son eficaces en el tratamiento de la manía.

**Clozapina.** Varios estudios avalan su eficacia en pacientes esquizofrénicos o bipolares que no han respondido o no toleran los estabilizadores o los neurolepticos. El metanálisis realizado por ZARATE *et al.*, (1995) comprueba su eficacia clínica.

**Quetiapina.** Existe evidencia sobre su eficacia y buena tolerabilidad en terapia combinada para el tratamiento de la crisis maniaca (SAJATOVIC *et al.*, 2001; SACHS *et al.*, 2004).

## Terapia de mantenimiento

Existen escasos estudios que evidencien la capacidad de los antipsicóticos en conservar la remisión clínica del TB. Algunos estudios clínicos con muestras de más de 200 pacientes han demostrado la eficacia de risperidona, olanzapina y ziprasidona en la terapia de mantenimiento de la respuesta clínica en pacientes bipolares (CORREA y MARTÍNEZ, 2006)

## TRASTORNO BIPOLAR TIPO II

En la actualidad existen pocos estudios controlados con placebo y con diseños aleatorios y doble ciego que evalúen la eficacia de las diferentes moléculas propuestas para el manejo del TB-II, por lo que no existe suficiente evidencia para orientar al clínico en el manejo óptimo de las diferentes situaciones que afronta en su práctica diaria.

## Depresión

En la siguiente sección abordaremos el uso de los antipsicóticos en los cuadros de depresión bipolar ya sean de tipo TB-I o TB-II.

## Hipomanía

Los AA junto con los estabilizadores del ánimo han demostrado su eficacia en ensayos doble ciego controlados con placebo para el tratamiento de la manía aguda sin llevar a los pacientes a la depresión (SMITH *et al.*, 2007). Aun cuando existe pobre evidencia se considera que ambos grupos de fármacos son eficientes en los cuadros de hipomanía.

Es sorprendente, que hasta el momento actual, solo existe un estudio sobre la eficacia de la risperidona en monoterapia o en combinación con litio o valproato para tratar pacientes con TAB- II

(VIETA *et al.*, 2001) y, obviamente, no existe evidencia clínica acerca del empleo de otros AA para tratar los cuadros de hipomanía.

Aunque no existen guías claras de manejo para el TAB-II, se considera al litio como la primera elección, siendo necesario monitorear los niveles de litemia óptimos. Si los resultados no son buenos se debe considerar la combinación con otro estabilizador o la administración de un AA.

## Fase de mantenimiento

No existe evidencia sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en prevenir las recaídas en el mantenimiento de pacientes con TAB-II.

## DEPRESIÓN BIPOLAR

La depresión bipolar requiere un manejo específico. La guía terapéutica de la APA (2002) recomienda el uso conservador de los antidepresivos por el riesgo de desencadenar cuadros de manía e hipomanía y propone utilizarlos siempre asociados con un estabilizador del ánimo para los casos más severos. Como fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión bipolar, la APA recomienda prescribir litio y lamotrigina, fármacos que han mostrado ser seguros pero su eficacia es moderada (menos del 60%). Por estas razones, algunos investigadores y clínicos han utilizado antipsicóticos en el tratamiento de la depresión bipolar.

Los antipsicóticos atípicos además de poseer un efecto antimaniaco parece tener un efecto antidepresivo, relacionado con sus acciones serotoninérgicas. La ziprasidona además de su perfil serotoninérgico inhibe la recaptura de noradrenalina y serotonina.

Actualmente, la FDA ha aprobado el uso de quetiapina y la

combinación olanzapina-fluoxetina para el tratamiento de la depresión bipolar (FOUNTOULAKIS *et al.*, 2007).

**Olanzapina.** Fue el primer antipsicótico atípico evaluado en estudios epidemiológicos bien diseñados.

TOHEN *et al.* (2002) observaron que la coterapia (olanzapina asociada con litio o con valproato) en pacientes con respuesta pobre al litio y al valproato es siete veces más efectiva y que posee cinco veces más probabilidad de alcanzar respuesta al tratamiento.

TOHEN *et al.* (2003) en un estudio a ocho semanas con 833 pacientes depresivos con TB-I a quienes dividieron en tres grupos experimentales (placebo, olanzapina en monoterapia en dosis variables y olanzapina asociada a fluoxetina en dosis variables) observaron que la tasa de respuesta clínica fue superior con la combinación olanzapina-fluoxetina (56.1%) que con la olanzapina en monoterapia (39%) y el placebo (30.4%).

Estos resultados han sido confirmados por el estudio post-hoc realizado por DUBE *et al.* (2007) quienes además observaron que la mejoría clínica se observa desde la primera semana de tratamiento.

**Quetiapina.** La quetiapina fue recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar al tener en cuenta los resultados del estudio BOLDER (*BipOLar DEpRession*).

Un estudio a corto término de 8 semanas realizado en forma aleatoria, doble ciego y comparado contra placebo, demostró que la quetiapina a dosis de 300- 600 mg resultó efectiva para el manejo de la depresión e incluso se observó mejoría de los síntomas ansiosos comórbidos (CALABRESE *et al.*, 2005). Un análisis posterior de HIRSCHFELD *et al.* (2006) mostró que el efecto ansiolítico de la quetiapina en los pacientes bipolares mostró ser estadísticamente significativo en los pacientes con TB-I pero sus efectos son modestos en los enfermos bipolares tipo II.

La evaluación post-hoc llevada a cabo por SUPPES *et al.* (2007) de los resultados de dos estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo de quetiapina en 351 pacientes bipolares mostró que la quetiapina en monoterapia a dosis de 300 mg y 600 mg fue más efectiva que el placebo en el tratamiento de los cuadros depresivos en pacientes con TB-II.

El estudio post-hoc recientemente publicado por WEISLER *et al.* (2008) sobre los resultados del estudio BOLDER que enroló 694 pacientes con diagnóstico de TB-I mostró que la quetiapina, comparada frente al placebo, a dosis de 300 mg o 600 mg, fue eficaz como monoterapia en el manejo de los episodios depresivos mayores, medida la eficacia como mejoría en la escala MADRS.

ALTAMURA *et al.*, (2008) en un estudio naturalístico a cuatro años evaluaron la eficacia de la quetiapina, como monoterapia o asociada a un estabilizador del ánimo, en el mantenimiento de la eutimia en pacientes bipolares. La muestra de 232 pacientes fue dividida en seis grupos: quetiapina como monoterapia, litio, valproato, lamotrigina, quetiapina con litio y quetiapina con valproato. Los porcentajes de los pacientes que se mantuvieron en eutimia mostraron que la quetiapina asociada al litio (80%) o al valproato (78.3%) es más efectiva que administrada en monoterapia (29.35) y que los estabilizadores en monoterapia: litio (46.2%), lamotrigina (41.9%) y valproato (32.9%).

Los efectos adversos más frecuentemente observados con el uso de la quetiapina son sedación, somnolencia, boca seca, mareo y estreñimiento.

**Risperidona.** Su eficacia ha sido evaluada por VIETA *et al.* (2001) en un estudio abierto que mostró su efectividad en la fase depresiva de pacientes con TB-II. Lamentablemente en el estudio los pacientes recibieron otras medicaciones en asociación lo que hace difícil el análisis de los resultados en forma objetiva. Lamentablemente la risperidona y su metabolito la paliperidona elevan los valores de prolactina.

**Pramipexole.** En un estudio reciente (ZARATE *et al.*, 2004) que evaluó la efectividad del pramipexole, un agonista dopaminérgico, en pacientes que recibían litio o valproato comparado contra placebo, se observó una respuesta positiva (60%) en el grupo del antipsicótico comparado con el placebo (9%). Los investigadores reportaron un caso de viraje a síntomas maniacos.

**Aripiprazol.** Se han desarrollado algunos estudios abiertos que muestran su eficacia en muestras pequeñas. SAJATOVIC *et al.* (2008) en un estudio abierto con 20 pacientes ancianos con depresión bipolar y TB-I que no habían respondido a otras medicaciones observó mejoría clínica y buena tolerancia del psicofármaco.

THASE *et al.* (2008) refieren que los resultados del análisis de dos estudios aleatorios controlados con placebo mostraron separación de las curvas de eficacia en la Clinical Global Impressions pero no se encontró diferencia significativa entre el aripiprazol y el placebo al final del estudio de 8 semanas. Además, el grupo de aripiprazol mostró mayores cifras de suspensión del tratamiento tanto en el estudio 1 (46.8% vs 35.1%) como en el estudio 2 (41.2% vs. 29.8%), debido a la presentación de efectos indeseables: acatisia, insomnio, náusea, fatiga, inquietud y boca seca, que fueron más frecuentes en el grupo del aripiprazol.

## ESTADOS BIPOLARES MIXTOS

En este cuadro solo la manía disfórica ha sido evaluada y estudiada en ensayos clínicos (VIETA *et al.*, 2005). No existen estudios doble ciego controlados con placebo diseñados específicamente para el tratamiento de los estados mixtos (KRÜGER *et al.*, 2005).

Los antipsicóticos atípicos han demostrado ser eficaces y seguros administrados como monoterapia o en combinación con litio o valproato.

PERLIS *et al.* (2006) en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio y controlado, la olanzapina demostró tener eficacia

similar a la risperidona en el tratamiento de los síntomas maníacos pero mostró mejores resultados en la reducción de la severidad de los síntomas depresivos.

Los AA han mostrado ser capaces de proteger al paciente del viraje hacia la depresión, a diferencia de lo observado con el haloperidol (VIETA *et al.*, 2005). Es necesario recordar que los antipsicóticos típicos pueden desencadenar síntomas depresivos en el corto y en el largo plazo y que el prescribirlos junto con el litio incrementa la intensidad y frecuencia de los síntomas extrapiramidales (GONZALEZ-PINTO y LALAGUNA, 2001). También se han obtenido buenos resultados clínicos con ziprasidona, quetiapina y aripiprazol.

## CICLADOS RÁPIDOS

El tratamiento de elección en éste cuadro clínico es la combinación de litio y un anticonvulsivante, preferiblemente lamotrigina, dado el predominio de los síntomas depresivos (SCHNECK, 2006). En algunos casos es necesario, adicionar como tercer fármaco, un antipsicótico atípico (CORYELL, 2005). El uso de antidepresivos debe restringirse tanto como sea posible.

## COMPLICACIONES

### Síntomas extrapiramidales

Los neurolépticos con frecuencia presentan síntomas extrapiramidales y pueden desencadenar discinesia tardía. Además, la acatisia puede incrementar el componente disfórico que se observa en los pacientes con estados mixtos o con ciclado rápido.

### Hiperprolactinemia

Los neurolépticos y algunos antipsicóticos atípicos como el amisulpride, la risperidona y su metabolito activo la paliperidona,

producen aumento de las concentraciones de prolactina por su acción sobre la vía dopaminérgica tubero-infundibular, que proyecta desde el hipotálamo hasta la hipófisis anterior (STAHL, 1999).

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en esta vía produce hiperprolactinemia que en un buen número de casos permanece asintomática pero que puede manifestarse como ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, infertilidad, oligomenorrea y amenorrea (HADDAD y WIECK, 2004; BYERLY *et al.*, 2007).

## Síndrome metabólico

Los antipsicóticos producen aumento de peso y síndrome metabólico. Los pacientes con TB y obesidad tienen un riesgo del 30% de presentar síndrome metabólico (FAGLIONI *et al.*, 2005).

Los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP, 2002) consideran que un individuo padece síndrome metabólico cuando presenta tres o más de los siguientes factores:

- Circunferencia abdominal mayor de 24 pulgadas en hombres y de 35 pulgadas en mujeres.
- Cifra de trigliceridemia mayor a 150 mg/ml o que esté recibiendo medicación para reducir el colesterol sérico.
- Cifra de lipoproteínas de alta densidad menores de 40 mg/dl en hombres y menores de 50 mg/dl en mujeres.
- Cifras de presión diastólica igual o mayor a 85mm de mercurio o sistólica igual o mayor de 130 mm de mercurio o que esté recibiendo medicación antihipertensiva.
- Glicemia basal igual o mayor a 110 mg/ml o que este recibiendo medicación hipoglicemiante.

Recientemente, la AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA, 2005) modificaron estos criterios, con el fin de detectar en forma más

precoz el síndrome metabólico y para ello, modificaron el criterio de la glicemia basal y consideran como factor de riesgo la cifra igual o mayor de 100 mg/ml.

La Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, y otras asociaciones científicas (2004) han aceptado por consenso que existe una relación entre el uso de antipsicóticos y la obesidad, la diabetes, la hiperglicemia y la dislipidemia.

La clozapina y la olanzapina con frecuencia producen aumento del peso corporal, incrementan el riesgo para la diabetes y empeoran el perfil lipídico. Aunque en menor grado, la risperidona y la quetiapina también se asocian con aumento ponderal pero han mostrado resultados contradictorios en relación con el riesgo de diabetes o alteración en los lípidos plasmáticos. Por último, la ziprasidona y el aripiprazol presentan un bajo riesgo de incrementar el peso corporal y no han mostrado asociaciones con diabetes o hiperlipidemia (ALLISON *et al.*, 1999; COHN y SERNYAK, 2006).

## Efectos cardiovasculares

Un riesgo potencial del tratamiento con algunos antipsicóticos es la presentación de arritmias cardíacas debidas a la prolongación del intervalo QT corregido (QTc).

HARRIGAN *et al.* (2004) observaron que la tioridazina y la ziprasidona prolongan el QTc en 30.1 milisegundos y 15.9 milisegundos respectivamente, aumento que no es suficiente para producir el fenómeno de Torsades de Pointes, que puede resultar fatal.

El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* -CATIE- (KARAGIANIS *et al.*, 2007) no mostró diferencias significativas en los cambios producidos por los diferentes antipsicóticos en el intervalo QTc ( $1.2 \pm 1.8$  para la olanzapina a dosis de 7.5-30 mg diarios;  $1.4 \pm 2.0$  para la perfenazina con dosis

de 8-32 mg día;  $5.9 \pm 1.9$  para la quetiapina con dosis de 200-800 mg día;  $0.2 \pm 1.8$  para la risperidona a dosis de 1.5- 6.0 mg diarios y  $1.3 \pm 2.2$  para la ziprasidona a dosis de 40-160 mg diarios).

Aunque los resultados del estudio CATIE son tranquilizadores se recomienda practicar un electrocardiograma al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y repetirlo con relativa frecuencia mientras el paciente este recibiendo antipsicóticos.

## Exacerbación de la manía

Se ha descrito un efecto paradójico con el uso de los antipsicóticos atípicos en el TB: la inducción o exacerbación de los síntomas maníacos con la olanzapina y la risperidona.

CORREA y MARTÍNEZ (2006) consideran que la frecuencia de esta complicación es rara (1-2%) y puede ser debida al uso inadecuado del estabilizador del ánimo o el prescribirlos a dosis inadecuadas, a un efecto de los antidepresivos utilizados concomitantemente (viraje), a la suspensión brusca del carbonato de litio y, por otra parte, que algunos de los síntomas que se han diagnosticado como “maníacos” pueden corresponder a un cuadro de acatisia severa.

## ANTIPSIÓTICOS Y EMBARAZO

Los estudios con fenotiazinas, en general, y con clorpromazina, en particular, no han mostrado incremento de anomalías anatómicas o del desarrollo asociadas con el tratamiento (KOHEN, 2004).

El uso de dosis bajas de haloperidol en el primer trimestre del embarazo no tiene efecto deletéreo sobre el peso del feto, duración del embarazo e incidencia de malformaciones. Ni los antipsicóticos orales, ni los de depósito han sido asociados con teratogénesis.

La información sobre el uso prenatal de los antipsicóticos atípicos está basada en los estudios de casos y en los datos recolectados por la industria farmacéutica. Hay un creciente número de casos reportados de mujeres completando su embarazo mientras toman clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina sin ningún efecto nocivo sobre el recién nacido. La ausencia de cualquier secuela reportada, necesita ser replicada en más grandes y rigurosos estudios para confirmar la seguridad de esas drogas durante la gestación (McKENNA *et al.*, 2005).

Sin embargo, hasta la fecha, los datos no son suficientes para sacar conclusiones acerca de su seguridad durante el embarazo.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz y oportuno del trastorno bipolar en cada una de sus estadios clínicos nos plantea un gran reto como clínicos.

El tratamiento farmacológico es una herramienta útil y necesaria en el abordaje integral del paciente y su familia, junto al tratamiento psicoterapéutico y psicoeducativo.

Con una visión holística de la enfermedad bipolar y de su espectro clínico estamos apuntando a evitar el deterioro, la tendencia a la cronicidad, el sufrimiento y la pérdida de la calidad de vida en el paciente que la padece. En alcanzar este objetivo los antipsicóticos, específicamente los atípicos, han mostrado ser útiles y eficaces.

## REFERENCIAS

- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Clin Psych North Am* 22 (3): 517-534, 1999.
- Akishal HS, Hantouche EG, Alillaire JF, Sechter D, Biourgeois ML, *et al.* Validating antidepressant associated hypomania ( bipolar III) : a systematic

- comparison with spontaneous hypomania (bipolar II) *J. Affect. Disord* 73 (1-2): 65-74, 2003.
- Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60:215-220, 1999.
- Alshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1 year follow up. *Am J. Psychiatry*.
- Altamura AC, Mundo E, Dell'osso B, Taccini G, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of bipolar disorder: A 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* marzo, 2008.
- American Psychiatric Association . Practice Guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Compendium 2000*. Washington D.C. 2000.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159:1-50, 2002.
- Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, et al. Olanzapine versus placebo in acute mania treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol* 23:370-6, 2003.
- Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord.* 6(1): 2-13, 2004.
- Byerly M, Suppes T, TRan QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorder: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 27(6):639-61, 2007.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann A, et al. A double-blind placebo controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin. Psychiatry* 61: 841- 850, 2000.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, MacFadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351-1360, 2005.

- Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 51:492-501, 2006.
- Correa E, Martínez JC. Rol de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar. En: *Trastornos bipolares*. Correa E, Silva F, Risco L. *Mediterráneo, Santiago de Chile*, 376-392, 2006.
- Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. *CNS Drugs* 19(7):557-69, 2005.
- Dubé S, Tollefson GD, Thase ME, Briggs SD, et al. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disord* 9(6):619-27, 2007.
- Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 7:424-430, 2005.
- Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord*, 2007.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J. Clin Psychiatry* .61 : 804-808, 2000.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, et al. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 5 : 421-433, 2003.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, KO JY, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161 : 163-165 , 2004.
- Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10 year prospective follow up. *J. Affect Disord* 81 (2): 123-131, 2004.
- González-Pinto A, Lalaguna B. La manía disfórica. En: *Trastornos bipolares. Aspectos clínicos y terapéuticos*. Vieta E. (ed.) *Editorial Médica Panamericana, Madrid*: 87-93, 2001.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden G, Baldwin D, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorder, part II: Treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 4 (1): 5 -13, 2003.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden G, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorder, part III: Maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 5 (3): 120 -135, 2004.

- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64(20):2291-3014, 2004.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*;24:62-69, 2004.
- Hirshfeld RM, Weisler RH, Raines SR, MacFadden W. For the BOLDER Study group. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67(3):355-62, 2006.
- Karagianis J, Rosenbluth M, Tohen M, Ascher-Svanum H, et al. Reviewing CATIE for clinicians: balancing benefit and risk using evidence-based medicine tools. *Curr Med Res Opin* 23(10):2551-57, 2007.
- Keck PE. Bipolar depression: a new role for atypical antipsychotics? *Bipolar Disord* 7(suppl 4):34-40, 2005.
- Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *Advances in Psychiatric Treatment* 10:59-66, 2004.
- Krüger S, Trevor Young L, Bráunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 7(3):205-15, 2005.
- McElroy SL. Bipolar disorders: special diagnostic and treatments considerations in women. *CNS Spectr* 9 (Suppl 7): 5-18, 2004.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 66(4):444-49, 2005.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-342, 2002.
- Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Brown EB, Schuh LM, Tohen M. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 67(11).1747-53, 2006.
- Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: A double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 159:146-54, 2002.

- Sachs G, Chengapa KNR, Suppes T, *et al.* Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 6:213-23, 2004.
- Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE, *et al.* Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 62:728-32, 2001.
- Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, Blow FC, *et al.* Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry* 69(1):41-46, 2008.
- Schneck Cd . Bipolar disorder in neurologic illness. *Cirrr Treat Options Neurol* 4 (6): 477-486, 2002.
- Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67(suppl 11):22-27, 2006.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a Systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Bipolar Disord* 9(6):551-56, 2007.
- Stahl SM. Psicofarmacología de los antipsicóticos. *Martin Dunitz, Londres* 1999.
- Suppes T, Rush AJ, Denneby EB, *et al.* Texan Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): Clinical results from patients with history of manía. *J Clin Psychiatry* 64:370-82, 2003.
- Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Worl J Biol Psychiatry* 11(1-14),2007.
- Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, *et al.* Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlles studies. *J Clin Psychopharmacol* 28(1).13-10, 2008.
- Tohen M, Zárate CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J. Clin Psychiatry* 59 (suppl 1): 38-48, 1998.
- Tohen M, Sanger T, McElroy SL, *et al.* Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. The olanzapine HGEH study group. *Am J Psychiatry* 156:702-9, 1999.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, *et al.* Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double -blind controlled study. *Arch Gen Psichiary* (57) 9 : 849-853, 2000.

- Tohen M, Chengappa K, Suppes T, *et al.* Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium in monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59:62-69, 2002.
- Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto A, *et al.* A 12 week, double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 60:1218-26, 2003.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, *et al.* Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079-88, 2003.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br. J. Psychiatry* 178: S184-S190, 2001.
- Vieta E, Colom F, Gasto C, Nieto E, Benabarre A, Otero A. Bipolar II disorder: course and suicidal behavior. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 25(3): 147-151, 1997.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martínez -Aran A, Benabarre A, *et al.* Role of risperidone in bipolar II: an open 6 month study. *J Affect Disorder* 67: 213-219, 2001.
- Vieta E, Martínez -Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, *et al.* A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63. 508-512, 2002.
- Vieta E. The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry* 20(2):96-100, 2005.
- Vieta E, Philips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM V and ICD -11. *Schizophr Bull* 33 (4): 886-892, 2007.
- Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M. EMBLEM advisory board. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord* 10(1-2):63-72, 2008.
- Weisler RH, Calabrese JR, Thase MF, Arvekvist R, *et al.* Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in Bipolar I disorder: A post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* e1-e14, abril 29, 2008.

- Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy medication-naive and mood -stabilizer -naive bipolar II depression. *J Affec Disord.* 67: 207-212, 2001.
- Yatham L, Grossman F; Augustynus I, *et al.* Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania: international, double-blind, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 182:141-7, 2003.
- Zárate C, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 56:411-17, 1995.
- Zárate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, *et al.* Pramipexole for bipolar II depression: a placebo -controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56: 54-60, 2004.

# Papel de las benzodiazepinas en el tratamiento del episodio maníaco agudo

*Jorge Forero Vargas, MD*

## INTRODUCCIÓN

El papel de las benzodiazepinas en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) es un tema que suscita debate y controversia. En buena parte de los trabajos enfocados sobre el tratamiento del trastorno, las benzodiazepinas son mencionadas en forma tangencial, y en términos generales se advierte sobre las precauciones y riesgos de su uso. Sin embargo, hoy en día, estas moléculas comienzan a ser tenidas en cuenta con mayor relevancia por su utilidad en el tratamiento de episodio maníaco agudo, aun cuando en algunos trabajos se les atribuye una actividad antimaniaca modesta, comparadas con reconocidos fármacos utilizados en el tratamiento de la manía aguda.

Pero no se puede desconocer su excelente acción ansiolítica, su eficacia en el tratamiento del insomnio y la agitación psicomotora, síntomas que son frecuentes en el episodio maníaco agudo. Además, las benzodiazepinas pueden ser útiles en el tratamiento de la alta comorbilidad del trastorno bipolar con los

trastornos de ansiedad, como por ejemplo, el trastorno de pánico, que ya ha sido tratada en otro capítulo de este libro.

Los artículos revisados rescatan para las benzodiazepinas la condición de ser fármacos, generalmente bien tolerados, pero que pueden causar sedación y ataxia especialmente cuando son combinadas con otras medicaciones (KETTER *et al.*, 2005).

## PERFIL FARMACOLÓGICO DE LAS BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas por su rápido inicio de acción, eficacia y tolerabilidad son de amplio uso y hacen parte importante del armamentario terapéutico del psiquiatra y de los médicos no psiquiatras.

Las benzodiazepinas se unen a un receptor específico, que forma parte del complejo receptor GABA-A benzodiazepínico y estimulan los efectos del ácido gamma-amino-butírico (GABA), el transmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). El GABA aumenta la permeabilidad a los iones de cloro que fluyen a través del canal central del complejo receptor e hiperpolariza la neurona, reduciendo su excitabilidad.

La farmacocinética de las benzodiazepinas es variada. El inicio de acción de sus efectos clínicos, el tiempo de acción y los efectos secundarios corresponden, en parte, con los parámetros farmacológicos relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y vida media de eliminación de cada una de ellas. El tiempo en el cual alcanzan la concentración plasmática máxima depende de las velocidades de disolución y absorción. Todas las benzodiazepinas son lipofílicas y su efecto clínico depende de la semivida de distribución. La depuración varía en cada individuo y la eliminación depende de la semivida de eliminación de cada benzodiazepina (MÖLLER y RICKELS, 2002).

La somnolencia diurna, el aplanamiento afectivo, la amnesia anterógrada, la disminución del estado de alerta, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la diplopía son algunos de los efectos secundarios de las benzodiazepinas, los cuales se manifiestan principalmente al comienzo del tratamiento; por lo cual, es recomendable titular la dosis, hasta alcanzar los efectos clínicos deseados. Es decir, evaluar periódicamente al paciente para vigilar si la dosis administrada es la adecuada para el control de los síntomas y evitar los efectos no deseados debidos a acumulación.

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, delirio, pesadillas alucinaciones y psicosis, que si bien son poco frecuentes, es preciso tenerlas en mente, cuando se prescriben en niños y ancianos.

La ansiedad de rebote que puede presentarse cuando se suspende bruscamente el tratamiento, obliga a disminuir gradualmente la dosis.

Los compuestos de semivida corta e intermedia se asocian con mayor riesgo de rebote y reacciones de abstinencia. Lo mismo sucede cuando se han utilizado dosis elevadas por largos periodos de tiempo. Por ello, es necesario utilizarlas por tiempos cortos y suspenderlas tan pronto la evolución del cuadro clínico lo permita (MÖLLER y RICKELS, 2002).

La benzodiazepinas, tipo alprazolam, clonazepam y lorazepam, han sido usadas por más de dos décadas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y su eficacia y seguridad han sido comprobadas en forma extensa. Por ello, permanecen hoy en día, como uno de los tratamientos más ampliamente reconocidos y efectivos para los trastornos de ansiedad (MOROZ, 2004). De otro lado, algunas de ellas, como el alprazolam y el clonazepam, poseen presentaciones de liberación prolongada, que aumentan su vida media, evitan la presentación de “picos y valles” en sus concentraciones séricas y hacen más cómoda la posología.

## ANSIEDAD EN EL EPISODIO MANÍACO

La ansiedad es una enfermedad con un correlato neurobiológico que tiene síntomas comunes con la mayoría de trastornos psiquiátricos. Kraepelin fue uno de los primeros investigadores en incluir la ansiedad en el espectro sintomático de la manía y describió los estados de “manía depresiva o ansiosa” caracterizados por presencia de ansiedad en mayor o menor proporción que acompañaba las crisis de depresión y exaltación afectiva.

En la clínica es indispensable identificar y tratar la comorbilidad ansiosa en pacientes con espectro bipolar (ARENCEBIA y VERCELLINO, 2006). Diferentes investigadores, Bowen y Judd, han analizado la frecuencia, naturaleza y consecuencias de la comorbilidad entre los trastornos del ánimo y los trastornos de ansiedad, que dificulta el diagnóstico de TB, y permite que los primeros episodios sean diagnosticados y tratados como un trastorno de ansiedad, con las consiguientes consecuencias negativas en la evolución del TB.

De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV, 1994), los síntomas del episodio maníaco agudo en el numeral B, hacen referencia a: autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, hablar más de lo habitual o verborrea, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado, distractibilidad, aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora e implicación excesiva en actividades placenteras que tienen alto potencial para producir consecuencias graves. Estos síntomas provocan deterioro laboral y social y el paciente puede requerir de hospitalización para prevenir los daños a sí mismo o a los demás o y si el cuadro se acompaña de síntomas psicóticos.

Estos son los síntomas sobre los cuales particularmente actúan las benzodiacepinas. Por su acción gabaérgica, previamente comentada, las benzodiacepinas tranquilizan y disminuyen la

ansiedad y la agitación. Además, mejoran el sueño, que como bien se sabe, sus alteraciones pueden precipitar el episodio maníaco.

## Prescripción de las benzodiazepinas

Sin lugar a dudas, las benzodiazepinas son efectivas en el tratamiento de la agitación psicomotriz, lo cual las hace útiles en el manejo del episodio maníaco agudo.

Numerosos estudios al comparar las benzodiazepinas con los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la agitación aguda, han encontrado similar eficacia y menor frecuencia de efectos extrapiramidales (BATTAGLIA, 2005).

Tanto el lorazepam y el clonazepam han sido ampliamente utilizados, desde los años ochenta, en el tratamiento de la agitación aguda en la manía, tanto en monoterapia como asociados al litio. El clonazepam ha mostrado reducir en forma más rápida que el litio los síntomas de agitación psicomotora (CHOUINARD, 2004).

A pesar de las limitaciones del estudio realizado por CURTIN y SCHULZ (2004), dado el número reducido de pacientes que no permite conclusiones definitivas, se pudo observar una eficaz disminución de los síntomas de la manía aguda cuando se emplea el clonazepam como medicación única, efectividad que no se pudo observar con el lorazepam.

Comparando el litio, el agente animaniaco más ampliamente estudiado y que ha demostrado en numerosos estudios ser superior al placebo en el tratamiento de la manía, con el clonazepam, CLARK *et al.*, (9), observaron similar respuesta terapéutica. Sin embargo, los autores, hacen énfasis en las dificultades asociadas al uso del litio, como la latencia de por lo menos de dos semanas para obtener la respuesta terapéutica, el monitoreo de las concentraciones plasmáticas y otros síntomas secundarios, que pueden ser obviados con la prescripción de la benzodiazepina.

En un estudio con 12 pacientes maníacos, CHOUINARD *et al.*, (1987), observaron que el clonazepam fue más eficaz en el control de la agitación, la logorrea y la actividad motora y tuvo más rápido comienzo de acción que el litio. Además, los autores resaltan que el uso del clonazepam disminuye la necesidad de usar neurolépticos.

BOTTAI *et al.*, (1995) señalan que el clonazepam disminuye significativamente los síntomas maníacos y que a la segunda semana de tratamiento se observa una marcada mejoría en el 66.7% de los pacientes y mostró ser más eficaz que el litio, en la mejora de la hiperactividad motora y la logorrea.

En un estudio reciente, HWANG *et al.*, (2006) sugieren que las benzodiacepinas, como terapia adjunta, puede prevenir la recurrencia de síntomas en pacientes con TB. Sin embargo, no es posible determinar la tasa de recurrencia entre los usuarios de benzodiacepinas y los no usuarios, para lo cual es necesario realizar estudios prospectivos epidemiológicamente mejor diseñados, que nos permitan obtener observaciones concluyentes.

## CONCLUSIONES

El empleo de las benzodiacepinas en el tratamiento del episodio maníaco agudo sigue siendo motivo de discusión y los trabajos presentados son concluyentes para recomendar su uso como primera elección.

Las benzodiacepinas son útiles en el tratamiento del episodio maníaco agudo como coadyuvante o terapia adjunta para el tratamiento de la ansiedad que acompaña la manía aguda y para tratar síntomas propios del episodio maníaco como insomnio, taquipsiquia, verborrea, inquietud motora y agitación en general. Como son fármacos de rápido comienzo de acción, se recomienda su uso mientras el estabilizador o neuromodulador alcanzan los niveles terapéuticos e inicia su acción farmacológica.

Son una alternativa, cuando se presentan efectos neurotóxicos con el litio, o marcados efectos secundarios del valproato o de los neurolepticos.

El clonazepam es la benzodiacepina que presenta mayor número de estudios en el tratamiento de episodio maniaco agudo. La duración del tratamiento con la benzodiacepinas debe de ser evaluado con todo el rigor clínico y suspenderlas, en forma gradual, cuando no existen razones clínicas para continuar su prescripción.

## REFERENCIAS

- Arencibia P, Vercellino M. Comorbilidad entre trastorno bipolar y trastornos de ansiedad. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (eds.) Mediterráneo. Santiago de Chile, 2006.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA): Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM IV. Masson, España, 1995.
- Battaglia J. Pharmacological Management of Acute Agitation. *Drugs* 65(9):1207-1222, 2005.
- Bottai T, Hiie B, Hillaire-Buys D, Barbe A, Alric R, Pouget R. Clonazepam in acute mania: time-blind evaluation of clinical response and concentrations in plasma. *J Affect Disord* 36:21-27, 1995.
- Chouinard G. Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 48 (suppl 10):29-36, 1987.
- Chouinard G. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: potency, Withdrawal and Rebound. *J Clin Psychiatry* 65 (suppl 5):5-17,2004.
- Clark HM, Berk M, Brook S. A randomized controlled single blind study of the efficacy of clonazepam and lithium in the treatment of acute mania. *Hum Psychopharmacol* 12: 325-328, 1997.
- Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord* 78: 201-208, 2004.
- Hwang G, Kim HR, Park S, Kim SH, Park SR, Kim GH. Do bendiazepines extend the duration of follow-up treatment in patients with bipolar disorder? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 21: 319-325, 2006.

- Ketter TA, Wang P, Nowakowska C, Marsh W, Bonner J. Treatment of acute mania in bipolar disorder. Advances in treatment of bipolar disorder. *Hum Psychopharmacology Clin Exp* 21: 319-325, 2006.
- Möller HJ, Rickels K. Prescripción racional y adecuada de las benzodiazepinas. Guía para la administración dentro de la comunidad y en el ámbito psiquiátrico. *The Media Alliance Partnership*, 2002.
- Moroz G. High potency benzodiazepines: Recent clinical results. *J Clin Psychiatry* 65 (suppl 5):13-18, 2004.

# Tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo

*Silvia Lucía Gaviria, MD*

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno serio y recurrente, con una prevalencia de vida por encima del 1%. Se inicia en la adolescencia o en la adultez temprana, y tiende a ser una condición permanente a lo largo de la vida caracterizada por altas tasas de recaída, comorbilidad con otros trastornos de ansiedad y abuso de sustancias, síntomas subsindromáticos, disfunción psicosocial y mortalidad prematura debida a la alta tasa de suicidios consumados.

Su prevención y tratamiento son particularmente importantes y complicados para la mujer en edad reproductiva. A pesar de su indudable importancia clínica, poco se conoce acerca del impacto del ciclo reproductivo de la vida de la mujer (ciclo menstrual, embarazo, posparto, lactancia y menopausia) en el curso del tratamiento del TB (CORREA y HOLMGREN, 2006).

MARCÉ, en la segunda mitad del siglo XIX, recopiló y analizó los casos de psicosis severa y trastornos afectivos de aparición durante el posparto y, años más tarde, en sus descripciones clásicas

de síndrome maniaco depresivo, KRAEPELIN observó que los ataques de melancolía y manía eran comunes en el embarazo, y aun más frecuentes en el posparto.

A pesar de estas observaciones, hoy persiste la creencia que la enfermedad bipolar mejora durante el embarazo, creencia que ha sido respaldada por algunas observaciones clínicas que sugieren que el embarazo podría reducir el riesgo de recurrencia de enfermedades psiquiátricas mayores, es decir, que actuaría como un factor protector.

La observación clínica así como los resultados de estudios recientes apuntan en sentido opuesto. Por ejemplo, el estudio sobre iniciativa genética realizado por el *National Institute of Mental Health* (NIMH) que evaluó a 139 mujeres bipolares embarazadas, de las cuales un tercio reportó haber presentado un episodio afectivo durante el embarazo y el 45% refirió haber padecido problemas emocionales severos durante el curso de la gestación o durante el primer mes del puerperio (BLEHAR *et al.*, 1998).

Aunque el riesgo de recaída del TB durante la gestación, es ignorado frecuentemente por el clínico, los resultados de varios estudios sugieren que en ausencia de farmacoterapia continua el 50-60% de las mujeres con TB recaen durante el embarazo (DAVIS *et al.*, 2001). Además, se ha observado que las tasas de recaída son más altas después de la suspensión abrupta del litio, siendo menos conocido el curso después de la discontinuación de otros estabilizadores del ánimo (GOLDBERG, 2002).

El período posparto constituye un estadio de alto riesgo para la exacerbación de los síntomas: existe un riesgo siete veces mayor de admisión por un primer episodio y dos veces mayor para un episodio recurrente en las mujeres puérperas, comparadas con las mujeres no puérperas ni embarazadas. En las mujeres con TB que deciden suspender la terapia con litio en el puerperio, el riesgo estimado de recaída es tres veces mayor que en las pacientes bipolares no embarazadas o no puérperas (DAVIS *et al.*, 2001; GOLDBERG, 2002).

## CAMBIOS EN LA FARMACOCINÉTICA Y EN LA FARMACODINAMIA

Existen diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto al metabolismo de los fármacos, especialmente en cuanto a farmacocinética y farmacodinamia se refiere. Sin embargo, la gestación provoca mayores cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el metabolismo de los fármacos, tales como, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución de la motilidad intestinal, incremento en el volumen de distribución del fármaco, disminución de la capacidad de unión de la droga a proteínas, reducción de los niveles de albúmina y aumento del metabolismo hepático con inducción de las vías metabólicas en el hígado. Se observa, también, un mayor índice de aclaramiento renal, una mayor tasa de filtración glomerular y aumento del volumen plasmático cercano al 5% (LEIBENLUFT, 1996).

De otra parte, el feto posee menor cantidad relativa de proteínas plasmáticas de unión, menor funcionamiento hepático, una frecuencia cardiaca relativamente aumentada y mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica en comparación con los adultos (LEIBENLUFT, 1996; GAVIRIA 2004). Estos cambios resaltan la importancia de tomar precauciones al prescribir cualquier medicación durante el embarazo, y con mayor razón un psicofármaco, la necesidad de prescribir dosis menores y en lo posible, como monoterapia, y monitorear a la paciente en forma regular para detectar los posibles efectos colaterales, con el ánimo de proteger tanto a la madre como al feto (GAVIRIA, 2004).

## EVALUACIÓN DEL RIESGO-BENEFICIO

Los médicos que atienden mujeres embarazadas con TB enfrentan un complejo desafío clínico: minimizar los riesgos para el feto y limitar el impacto que el episodio afectivo, sea depresivo, maniaco o mixto, produce en la madre, el neonato y su familia.

Tanto los pacientes como los clínicos enfrentan el dilema de decidir sobre el uso de una medicación psicotrópica durante la gestación, la cual posee riesgos inherentes para la salud de la madre, del niño o de ambos, pero si no se utiliza, se corre el riesgo de provocar morbilidad para la madre y el niño. Esta decisión requiere la responsabilidad compartida, siendo vital la información de la paciente y su pareja. Una vez informados los dos cónyuges, la paciente debe ser monitoreada en forma frecuente y estrecha por el obstetra y por el psiquiatra y, en algunos casos por el pediatra. Este modelo emergente de tratamiento integral apunta hacia la optimización del manejo clínico de las mujeres bipolares embarazadas (CORREA y GAVIRIA, 2004).

En términos generales, la mitad de los embarazos no son planeados, y por lo tanto, cada año centenares de millares de mujeres exponen, sin saberlo, el producto de la concepción a diferentes fármacos.

Las mujeres bipolares deben afrontar serios obstáculos por parte de la comunidad profesional con respecto al embarazo. Generalmente, los profesionales aconsejan evitar o terminar el embarazo para evitar la exposición a medicaciones potencialmente teratogénicas y prevenir el riesgo de recurrencia de una crisis maniaca o depresiva. VIGUERA *et al.*, (2002) encontraron que en el 45% de las 70 mujeres bipolares estudiadas que habían solicitado asesoría previa a la concepción, los profesionales de la salud consultados aconsejaron evitar el embarazo. Después de la consulta y, a pesar del consejo recibido, dos de cada tres mujeres (63%) decidieron llevar a cabo el embarazo, en tanto que el 37% optó por evitarlo, y tener en cuenta el posible riesgo de teratogénesis y recurrencia clínica.

A la fecha, los estudios de evaluación de los efectos de la enfermedad psiquiátrica no tratada en la madre sobre el desarrollo del feto no permiten obtener resultados concluyentes. Sin embargo, se cuenta con buena evidencia acerca del impacto del estilo de

vida no saludable de la mujer con enfermedad bipolar no tratada sobre el feto, debido a la aparición o exacerbación de factores como dieta insuficiente, consumo de cigarrillo, abuso de bebidas alcohólicas y sustancias psicotrópicas, sedentarismo, deterioro en el auto cuidado, condiciones de vida no higiénicas, y pobre cumplimiento de las citas prenatales para seguimiento del embarazo (YONKERS *et al.*, 2004).

El tradicional aforisma *prima non nocere* (primero no hacer daño) aplica perfectamente al tratamiento de las pacientes bipolares embarazadas. El daño puede ser causado en varias direcciones; los clínicos tienden a pensar primero en el riesgo del feto al exponerse a las medicaciones psicotrópicas y, dejan aun lado, las posibles consecuencias que se derivan de no tratar la crisis en la madre gestante.

En resumen, la decisión de medicar a la enferma bipolar gestante debe considerar el riesgo para el desarrollo fetal, las complicaciones obstétricas y los aspectos relacionados con la teratogénesis comportamental, sin olvidar que no existe una decisión libre de riesgo y que las complicaciones del TB no tratado justifican el uso de fármacos en el embarazo.

## TERATOGÉNESIS

Todos los psicofármacos atraviesan rápidamente la placenta y ninguna droga psicotrópica ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para ser usada en el embarazo.

Por razones éticas obvias no es posible realizar estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo sobre seguridad farmacológica en mujeres embarazadas, por ende, la mayoría de la información acerca de la seguridad de las drogas deriva del reporte de casos, series de casos y estudios retrospectivos, que no permiten adoptar posiciones concluyentes.

## Clasificación

Para guiar a los médicos respecto a la seguridad de varios medicamentos de prescripción, la FDA ha establecido un sistema de clasificación de los medicamentos en cinco categorías (A, B, C, D y X) teniendo en cuenta los datos y resultados de estudios en humanos y animales.

Los medicamentos clasificados en la categoría A son considerados como seguros en el uso durante el embarazo (ningún psicotrópico está incluido dentro de este grupo), mientras que los medicamentos en la categoría X están contraindicados por haber mostrado riesgo fetal que sobrepasa cualquier beneficio. Los medicamentos en categoría B a D se consideran como de riesgo intermedio siendo mayor el riesgo para los fármacos incluidos en la categoría D. La mayoría de los psicofármacos pertenecen a la categoría C, es decir, se trata agentes para los cuales faltan estudios adecuados en humanos y el riesgo de teratogénesis no puede ser descartado.

Es importante anotar que la incidencia de malformaciones en la población general es común y constituye el dato contra el cual se debe comparar el riesgo de efecto teratogénico de cualquier medicamento y, obviamente, de los agentes psicotrópicos. La incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos en la población general en Estados Unidos (incidencia basal) es aproximadamente del 2%.

## Organogénesis

La formación de los diferentes órganos tiene lugar en las primeras doce semanas después de la concepción. Los teratógenos son agentes que interfieren con este proceso y producen malformaciones de distinta severidad. Cada sistema orgánico parece ser vulnerable a los efectos teratogénicos en períodos específicos del primer trimestre de la gestación (GAVIRIA, 2004).

Es importante anotar que los datos de la edad del embrión difieren de los datos de la edad gestacional en dos semanas, dado que la edad de la gestación es calculada a partir de la fecha del último período menstrual, mientras que la edad embrionaria se refiere al tiempo transcurrido desde el momento de la concepción.

Puesto que la fecha de la concepción puede ser difícil de determinar se prefiere utilizar como referencia la edad clínica o gestacional para calcular la vulnerabilidad de los diferentes órganos en formación en un momento dado del embarazo. Por ejemplo, la formación de los grandes vasos ocurre entre las semanas 5-10 después de la fecha de la última menstruación, y corresponde a una edad embrionaria de 3-8 semanas; la formación de los labios y el paladar se completa entre las semanas 8-14 de edad gestacional o 6-12 semanas de edad embrionaria; el repliegue y el cierre del tubo neural para formar el cerebro y la médula espinal ocurren hacia las 5-6 primeras semanas de la gestación o 3-4 semanas de edad embrionaria (YONKERS *et al.*, 2004).

Como se comentó anteriormente, a menudo el embarazo no es diagnosticado sino hasta la sexta u octava semana de gestación, cuando ya han tenido lugar las etapas críticas en el desarrollo de los órganos y, a menudo, el feto ha sido sometido a los posibles efectos teratogénicos de las medicaciones que la madre consumió sin saber que estaba embarazada.

La exposición a un agente tóxico durante las dos primeras semanas de gestación, o durante la primera semana después de la concepción, por lo general, resulta en un producto no viable (KOHEN, 2004)

## **ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA PACIENTE BIPOLAR EMBARAZADA**

El plan de tratamiento de la paciente bipolar que desea el embarazo o se encuentra en gestación varía de acuerdo con las diferentes etapas del embarazo.

## Preconcepción

El plan óptimo de tratamiento para mujeres con TB hace énfasis en el cuidado integral durante la preconcepción y en el cuidado prenatal. Los clínicos no deben enfocarse sólo en los aspectos relacionados con la medicación psicotrópica sin tener en cuenta factores de riesgo que se asocian con pobres resultados perinatales, como obesidad, consumo de cigarrillo y abuso de alcohol y otras sustancias tóxicas.

El comportamiento saludable, que comprende prescripción de vitaminas y ácido fólico, un programa de visitas prenatales de control, dieta saludable y preparación para el parto debe acompañar el proceso. Idealmente, las discusiones sobre el plan de tratamiento deben ocurrir antes de que la paciente inicie el embarazo y cuando la paciente está eutímica. Es bien sabido que la discusión oportuna con la paciente y su pareja de los riesgos y factores protectores disminuyen el riesgo de cambios súbitos de la medicación ante la noticia de un embarazo no planeado.

Los factores clínicos más importantes que influyen en el plan de tratamiento son: la historia de la enfermedad y los riesgos de malformaciones relacionados con las medicaciones psicotrópicas. Al realizar la historia clínica es necesario evaluar factores como respuesta previa a los medicamentos, severidad de la enfermedad, duración de los períodos de eutimia, variación del cuadro clínico con la toma o suspensión de los estabilizadores, tiempo transcurrido entre la suspensión de la medicación y la aparición de una nueva crisis, tiempo que transcurre en la recuperación después de la recaída clínica o de reiniciar la medicación.

Los clínicos y las pacientes deben decidir si se requiere medicación durante el período previo a la concepción y durante el primer trimestre. Las pacientes que hayan permanecido estables por un largo período, podrían suspender el estabilizador del ánimo mientras conciben, aunque es necesario tener en mente que

interrumpir el tratamiento farmacológico se asocia con altas tasas de recaída, especialmente si se realiza abruptamente. Por esta razón, se debe retirar la medicación lenta y paulatinamente y reiniciarla si aparecen síntomas de descompensación clínica.

El ensayo de retirar la medicación sólo debe realizarse en las pacientes con largos períodos de eutimia y que lleven en forma adecuada y precisa las llamadas “cartas de ánimo”, en donde se registran diariamente las variaciones del estado afectivo (CORREA y HOLMGREN, 2006). (Tabla 1).

**TABLA 1**  
Ensayo previo al embarazo (Modificada de Correa y Holmgren, 2006)

<p><b>TÉCNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La suspensión gradual del estabilizador en uso puede ser útil para apreciar la evolución sin fármacos de la enfermedad</li> <li>• Si hay síntomas de recaída se debe reiniciar la medicación</li> <li>• Si la paciente permanece eutímica se puede aconsejar el embarazo</li> <li>• Extremar las medidas no farmacológicas</li> </ul> <p><b>INDICACIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con pocas fases previas</li> <li>• Eutímicas por largo tiempo</li> <li>• Presencia de una buena red de apoyo psicosocial</li> <li>• Ausencia de patrón estacional</li> <li>• Ausencia de comorbilidad</li> <li>• Buen nivel de funcionamiento actual</li> </ul>
---

Para las mujeres con historia de múltiples y frecuentes recurrencias de manía o depresión bipolar, varias opciones deben considerarse en su abordaje.

- Algunas pacientes pueden elegir suspender el estabilizador del ánimo previo a la concepción como se discutió anteriormente.

- Una estrategia alternativa para el grupo de alto riesgo es continuar el tratamiento hasta cuando el embarazo sea verificado, y una vez esté confirmado se suspende gradualmente el estabilizador del ánimo, aprovechando que la circulación útero placentaria no se establece hasta aproximadamente dos semanas después de la concepción, razón por la cual el riesgo fetal de exposición es mínimo. Se requiere mayor precaución con el valproato porque posee un mayor riesgo de teratogénesis.
- En algunos casos es posible cambiar el estabilizador por un antipsicótico atípico que poseen un mayor perfil de seguridad en el embarazo. Si se elige esta alternativa se debe tener en cuenta que algunos de ellos (risperidona, clozapina) incrementan los niveles de prolactina, lo cual puede interferir con la fertilidad de la paciente y retardar la fecundación (MCKENNA *et al.*, 2005).

## Concepción y fase inicial del embarazo

Las pacientes que suspenden el tratamiento farmacológico antes del embarazo o durante el primer trimestre y permanecen estables pueden o no decidir restaurar la medicación más tarde. Para algunas de ellas la mejor opción es reiniciar el tratamiento sólo ante signos tempranos de recaída, para otras se debe comenzar la medicación ante signos inminentes de recaída.

Si en la historia clínica de la paciente se han detectado conductas de autoagresión, tiempo prolongado para su recuperación, deterioro en la adherencia o capacidad de introspección (*insight*) o pobre red de apoyo psicosocial el reiniciar el tratamiento farmacológico puede reducir el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto.

## Segundo y tercer trimestre

El mayor riesgo de teratogénesis ocurre durante el primer trimestre, pero existen otros riesgos perinatales relacionados con exposición más tardía, como malformaciones menores, efectos comportamentales, bajo peso al nacer y parto pretérmino (DAVIS *et al.*, 2001). Dada la escasa información respecto al efecto de los psicofármacos en este período es difícil hacer recomendaciones. Sin embargo, si una mujer que está evolucionando bien su embarazo decide cambiar el medicamento para evitar los riesgos teóricos puede correr un riesgo en la estabilidad de la enfermedad bipolar y, quizás, esta no sea la decisión más prudente.

## Embarazo no planeado

Una concepción planeada representa la situación ideal para la mujer con TB, pero como se mencionó anteriormente, sólo el 50% de los embarazos en la población general son planeados y como se comentó anteriormente, en varios casos la confirmación del embarazo ocurre después de haber pasado el período de mayor riesgo teratogénico. La discontinuación del medicamento para ese momento puede representar un riesgo en el bienestar clínico y conferir mínimos beneficios. La estabilidad de la paciente, las semanas de gestación, el agente psicotrópico y las preferencias en el tratamiento deben ser considerados al ajustar el plan de tratamiento. Además, se deben prescribir altas dosis de ácido fólico (5 mgs/día) para proteger el desarrollo del sistema nervioso del feto (DAVIS *et al.*, 2001).

En la Tabla 2 se incluyen las opciones terapéuticas en el tratamiento de las crisis bipolares durante el embarazo.

**TABLA 2**  
**Opciones terapéuticas para el trastorno bipolar durante el embarazo**

**TRASTORNO BIPOLAR LEVE A MODERADO**

- Descontinuar gradualmente el estabilizador del ánimo antes del embarazo (o si confirmación del embarazo)
- Mantener a la paciente libre de medicación durante el primer trimestre si es posible, reintroducir el medicamento si aparecen síntomas de descompensación
- Conservar la eutimia durante el embarazo puede predecir mejor posparto.

**TRASTORNO BIPOLAR SEVERO**

- Considerar la continuación del estabilizador del ánimo en el primer trimestre y durante el embarazo.

Fuente: *Adaptado* de Viguera C, Adele et al. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry 2002.

## **RIESGOS FETALES ASOCIADOS CON FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL TB**

### **Litio**

**Organogénesis.** A raíz del uso cada vez más frecuente del litio en el tratamiento del TB creció la preocupación de los clínicos por sus posibles efectos teratogénicos. De acuerdo con *The Register of Lithium Babies*, una base de datos producto del reporte voluntario de los médicos, el índice de malformaciones cardiovasculares es 400 veces más alto, en los recién nacidos expuestos al litio en útero, comparados con la población general, siendo la más notable la anomalía de Ebstein, que se caracteriza por un desplazamiento de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho, que se acompaña de diferentes grados de hipoplasia ventricular derecha.

La anomalía o enfermedad de Ebstein ocurre en un índice de 1:20.0000 nacidos en la población general, riesgo que en los hijos

de madres que recibieron litio durante el embarazo se calcula en 1:1000 (0.1%) a 2:1.000 (0.05%), es decir, 20-40 veces mayor que el de la población general. Estos datos sugieren que el riesgo relativo de presentación de la anomalía de Ebstein asociada a la exposición prenatal al litio es más alto que el de la población general, pero el riesgo absoluto de presentarla sigue siendo pequeño.

**Toxicidad neonatal.** En el recién nacido expuesto al litio se describe un síndrome caracterizado por hipotonía, disminución del reflejo de succión, cianosis, bradicardia, arritmias, bocio hipotiroideo, diabetes insípida nefrogénica y mayor peso al nacer. Los cinco primeros signos pueden indicar intoxicación por litio y pueden prolongarse durante 5-7 días.

**Toxicidad comportamental.** En un estudio de seguimiento de los niños incluidos en *The Register of Lithium Babies*, 60 niños expuestos a litio durante el primer trimestre o durante el embarazo se observó que su comportamiento no difiere del de sus hermanos no expuestos al litio (SCHOU, 1976). En otro estudio, el desarrollo de 22 niños expuestos a litio fue similar al de los no expuestos.

**Uso durante el embarazo.** El litio posee una vida media corta (8-10 horas) y produce picos en el suero sanguíneo, por lo que se recomienda dosificar tres a cuatro veces al día para mantener unos niveles estables, aunque no es claro si esta técnica beneficia al feto.

Los niveles de litio pueden afectarse con el vómito, la ingesta de sodio, las enfermedades febriles, por lo cual deben ser monitoreados frecuentemente. A medida que progresa el embarazo, la excreción renal de litio se incrementa, necesitándose en la mayoría de los casos, un aumento de la dosis.

Los niveles de litio en la sangre del cordón umbilical han sido encontrados con valores equivalentes a los de la madre y la concentración de este catión puede ser más alta en el líquido

amniótico que en la sangre, pero se desconoce el significado clínico de este hallazgo (NEWPORT *et al.*, 2005).

Se recomienda practicar una litemia mensualmente durante el curso de la gestación y aumentar la frecuencia de su monitoreo en el periodo perinatal, dado que se produce una rápida disminución del volumen plasmático durante el parto y, en consecuencia, se elevan las cifras de litemia, por lo que se recomienda reducir la dosis de litio en un 50% pocos días antes del parto (NEWPORT *et al.*, 2005). Se debe mantener una adecuada hidratación durante el trabajo de parto y en caso de parto prolongado usar líquidos intravenosos.

Algunos autores como STEWART *et al.*, (1991) prescriben el litio en el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato para evitar nuevos episodios de psicosis puerperales en pacientes bipolares.

**TABLA 3**  
Uso del litio durante el embarazo y la lactancia

<p>Prescribirlo en el primer trimestre si es absolutamente necesario          Monitorear estrictamente los niveles de litemia          Ajustar las dosis          Tener precaución con dietas bajas en sodio o con el uso de diuréticos          Reducir la dosis al iniciar el trabajo de parto          Mantener hidratación durante el trabajo de parto          Identificar precozmente signos de intoxicación por litio en el lactante</p>
---

Fuente: Linden S, Rich CL. The use of lithium during pregnancy and lactatio. J Clin Psychiatry 44(10):358-61, 1983.

## Anticonvulsivantes

En el tratamiento del TB se emplean anticonvulsivantes, siendo los más utilizados el valproato de sodio y la carbamazepina, y la lamotrigina en los últimos años. Al parecer, estos fármacos poseen

un mayor riesgo teratogénico que el litio. La exposición al fármaco durante el embarazo se asocia con un incremento dos veces mayor en la tasa de malformaciones del tipo de defectos del tubo neural (esпина bífida, anencefalia), anomalías craneofaciales, retardo en el crecimiento, microcefalia y defectos cardíacos.

“El rostro anticonvulsivante” caracterizado por hipoplasia de la línea media, nariz corta con anteversión de las ventanas nasales y alargamiento del labio superior, se asocia con la exposición al valproato y a la carbamazepina. La exposición es mayor con la polifarmacia que con la monoterapia, por lo cual se recomienda administrar la mínima dosis efectiva y dividirla en varias tomas al día y monitorear los niveles de anticonvulsivantes, ajustando la dosis adecuadamente.

## Valproato

**Organogénesis.** El ácido valpróico posee un alto riesgo de causar teratogénesis (DUNCAN, 2007). El uso durante el primer trimestre está asociado con riesgo de malformaciones del tubo neural en el 5-9% de los expuestos, efecto que se relaciona con el uso del fármaco en los días 17-30 siguientes a la concepción y con la dosis utilizada.

Los centros para el control de enfermedades estiman que el riesgo de una mujer que recibe ácido valpróico de dar a luz a un hijo con espina bífida es de aproximadamente 1-2% (MCELROY y KLERK, 1995), riesgo que es similar al de las mujeres no epilépticas que han tenido hijos con defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida).

**Toxicidad neonatal.** Se han descrito varios síntomas desencadenados por el uso del valproato cerca de la fecha del parto, como desaceleración cardíaca, y síntomas de supresión como irritabilidad, dificultades en la alimentación e hipotonía.

Los pacientes que reciben valproato pueden desarrollar anomalías en la coagulación y dar a luz un neonato con afibrinogenemia o recién nacidos con insuficiencia hepática.

**Teratogenicidad comportamental.** El retardo mental ha sido incluido en el “síndrome fetal por valproato” pero los datos que apoyan su inclusión no son suficientes. Algunos autores relacionan el uso de valproato con la aparición de cuadros de autismo (DUNCAN, 2007; ALSDORF *et al.*, 2005)

**Uso durante el embarazo.** Los niveles totales de valproato disminuyen durante el embarazo pero la fracción libre aumenta al disminuir la unión a las proteínas plasmáticas.

El valproato y sus metabolitos atraviesan la placenta y en el feto las concentraciones son mayores que el plasma materno. Se concentra en el compartimiento fetal y su concentración es dos veces mayor que en el suero del cordón umbilical. Una pequeña cantidad se excreta en la leche materna (JOHANNSEN 1992). Se recomienda suspender o disminuir la dosis antes del parto para evitar síntomas de toxicidad en el recién nacido.

En el tratamiento de mujeres con TB bipolar o epilepsia algunos expertos recomiendan cambiar el valproato por otro estabilizador del humor antes de la concepción. Algunos investigadores recomiendan el uso de ácido fólico (5 mg al día) antes y durante el embarazo o por lo menos durante el primer trimestre para todas las mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Las madres que recibieron valproato durante el primer trimestre deberían practicarse un análisis de alfa feto proteína y una ecografía antes de la semana 20 de gestación para conocer las condiciones del feto.

**TABLA 4**  
**Uso del valproato durante el embarazo y la lactancia**

Cambiar valproato por otro estabilizador antes del embarazo  
Monitorear estrictamente los niveles de valproato  
Monitorear pruebas de coagulación en la madre  
Ajustar las dosis  
Solicitar un análisis de alfa feto proteína y una ecografía antes de la semana 20 de gestación  
Suspender o disminuir las dosis antes del parto  
Prescribir ácido fólico durante el embarazo

## Carbamazepina

**Organogénesis.** Posee un alto riesgo de teratogénesis que aumenta cuando se administra en terapia combinada con otros agentes y en particular con el ácido valpróico.

En un estudio prospectivo de 35 mujeres tratadas con carbamazepina durante el primer trimestre, se encontraron defectos craneofaciales (11%), hipoplasia ungueal (26%) y retardo en el desarrollo (20%) en los recién nacidos vivos. La tasa para los defectos del tubo neural en este reporte y otros estudios oscila entre el 0.5% y 1%.

En teoría la oxcarbazepina, la cual no produce el metabolito epóxido, puede ser menos teratogénica (HELLEWELL, 2002).

**Toxicidad neonatal.** Ha sido asociada con toxicidad hepática transitoria (hepatitis colestásica) y con hiperbilirrubinemia directa en neonatos expuestos durante el embarazo, cuadros que remiten al suspender el fármaco.

**Teratogenicidad comportamental.** No se ha detectado asociación significativa entre alteraciones cognoscitivas y exposición intrauterina a carbamazepina.

**Uso durante el embarazo.** La mayoría de los expertos recomienda utilizar la carbamazepina sólo si no ha habido

respuesta a otros estabilizadores del ánimo. Al igual que con el valproato la confirmación del embarazo puede ocurrir después de haber pasado el mayor riesgo de efectos deletéreos de la droga sobre el feto.

Para las mujeres que continúan con el tratamiento, los niveles séricos de carbamazepina en el feto son mayores (50-80%) que en la madre. El riesgo de agranulocitosis, falla hepática y síndrome de Stevens Johnson es mayor en las primeras 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. La carbamazepina puede producir déficit de vitamina K, por lo cual la exposición en útero puede incrementar el riesgo de sangrado neonatal. Se recomienda prescribir 20 mg diarios de vitamina K, vía oral, durante el último mes de gestación en mujeres que están tomando carbamazepina.

## Lamotrigina y los nuevos anticonvulsivantes

La evidencia sobre la seguridad de los nuevos anticonvulsivantes (lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina y topiramato) utilizados en el tratamiento del TB es escasa y proviene de mujeres con epilepsia. La lamotrigina pertenece a la categoría C de riesgos durante el embarazo. Los datos con que se cuenta son derivados, en su mayoría, de las observaciones en pacientes con epilepsia que han quedado embarazadas.

Los datos resultantes del *Internacional Lamotrigine Pregnancy Registry* desarrollado por Glaxo Smith Kline, incluye datos de registros internacionales y de vigilancia epidemiológica de los reportes y frecuencia de malformaciones mayores en hijos de embarazadas expuestas a lamotrigina desde septiembre 1992 hasta marzo 31 de 2004.

Es necesario evaluar el riesgo/beneficio de mantener la LTG durante el embarazo. Se ha observado que la LTG al ligarse menos a las proteínas y porque su proceso de glucuronidación disminuye los niveles de LTG hasta en un 50% durante el embarazo, podría

tener un menor riesgo de teratogénesis (TRAN *et al.*, 2002; BRODTKORG y REIMERS, 2008).

El riesgo de todos los defectos mayores al nacimiento después de la exposición durante el primer trimestre a monoterapia con lamotrigina es de 2.9 %, similar a la población general y a otros registros que incluyen a mujeres expuestas a monoterapia antiepiléptica (3.3-4.5 %). Sin embargo, el tamaño de la muestra es pequeño para detectar mayor frecuencia de defectos al nacimiento (OHMAN *et al.*, 2000)

Los datos publicados recientemente procedentes de un registro de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (*NAAED National American Antiepileptic Drug Registry*) sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría aumentar el riesgo de fisuras orales (palatina y labial no asociada a fisura palatina). De otro lado, NEWPORT *et al.* (2008) refieren que el riesgo de presentación de un nuevo episodio de TB durante el embarazo al suspender la lamotrigina es de 100% comparado con un riesgo del 30% observado en la pacientes que continuaron el fármaco durante el embarazo. Los autores sugieren que mantener la medicación, con la medidas adecuadas para proteger el feto, puede ser una conducta indicada frente al alto riesgo de recaídas clínicas.

Se requiere más datos para justificar su uso durante el primer trimestre de la gestación. Los efectos dermatológicos, en especial el síndrome de Stevens Johnson, son complicaciones que deben tenerse en consideración, tanto en la madre como en el recién nacido.

## Antipsicóticos

**Antipsicóticos convencionales.** Los reportes de los efectos de la medicación psicotrópica sobre el feto proceden de grandes estudios en los cuales los antipsicóticos fueron prescritos como

antieméticos. Más tarde estudios en animales y publicaciones de observaciones clínicas han mostrado que no parece existir un incremento en el riesgo teratogénico.

*The California Child Health Development Project (1959-1966)* estudió 19.000 nacidos vivos y no encontró un incremento significativo en anomalías congénitas relacionadas con la exposición oral o inyectable de antipsicóticos. Los estudios con fenotiazinas, en general, y con clorpromazina, en particular, no han mostrado incremento de anomalías anatómicas o del desarrollo asociadas con el tratamiento (KOHEN, 2004).

El uso de dosis bajas de haloperidol en el primer trimestre del embarazo no tiene efecto deletéreo sobre el peso del feto, duración del embarazo e incidencia de malformaciones. Ni los antipsicóticos orales, ni los de depósito han sido asociados con teratogénesis.

Varios estudios de casos han reportado la aparición de síntomas extrapiramidales transitorios incluyendo inquietud motora, temblor, hipertonicidad, distonía y parkinsonismo en niños expuestos a neurolépticos durante el embarazo. Estos problemas son de corta duración y evolucionan sin secuelas (KOHEN, 2004).

Un estudio longitudinal que evalúa la inteligencia y el comportamiento de los niños expuestos a neurolépticos de baja potencia en útero no encontró evidencia de disfunción o problemas en el desarrollo en un seguimiento de 5 años.

**Antipsicóticos Atípicos.** La información sobre el uso prenatal de los antipsicóticos atípicos está basada en los estudios de casos y en los datos recolectados por la industria farmacéutica. Hay un creciente número de casos reportados de mujeres completando su embarazo mientras toman clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina sin algún efecto nocivo sobre el recién nacido. La ausencia de cualquier secuela reportada, necesita ser replicada en más grandes y rigurosos estudios para confirmar la seguridad de esas drogas durante la gestación (MCKENNA *et al.*, 2005).

El reporte de casos sobre el uso de clozapina durante el embarazo no sugiere incremento de malformaciones pero hay preocupación acerca de la hipotensión y existe prevención acerca del riesgo de agranulocitosis. Todos los reportes de mujeres embarazadas expuestas a olanzapina incluidas en el *Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database* desde la primera dosis humana con olanzapina hasta diciembre de 2004, no encontraron ningún riesgo mayor de aborto espontáneo, muerte neonatal, parto pretérmino o malformaciones importantes en el recién nacido en relación a la población general (KOREN *et al.*, 2002).

Sin embargo, hasta la fecha, los datos no son suficientes para sacar conclusiones acerca de su seguridad durante el embarazo.

## **Benzodiacepinas y otros hipnóticos sedantes**

Las benzodiacepinas son utilizadas frecuentemente en asociación con medicamentos estabilizadores del ánimo, para tratar la ansiedad, la agitación y los problemas del sueño. Las más comúnmente usadas son el clonazepam, el alprazolam y el lorazepam.

No existen reportes sobre malformaciones asociadas a lorazepam o clonazepam, pero la seguridad del medicamento prototipo, el diazepam es objeto de controversia. Los reportes iniciales describieron un riesgo mayor de hendiduras orales o palatinas (labio leporino) después de la exposición durante el primer trimestre a drogas tales como el diazepam, pero estudios posteriores no lo han confirmado.

Un metanálisis reciente encontró una asociación entre hendidura oral y exposición a benzodiacepinas, únicamente en estudios de casos y controles pero no en estudios de cohortes. La diferencia en resultados entre estudios es probablemente debido a la mayor sensibilidad de los estudios de casos y controles en analizar eventos que son raros. Los resultados de los estudios de

casos y controles de la relación entre la exposición a benzodiazepinas y paladar hendido y labio leporino, han sugerido un aumento del riesgo de 11: 10.000 nacidos, un incremento del 80% sobre el riesgo basal de 6:10.000 nacidos en la población general. Aun con estas cifras sigue siendo un evento raro.

Sin embargo, es preferible evitarlas hasta la décima semana de gestación, cuando se produce el cierre de la membrana oropalatina.

**Uso durante el embarazo.** Aun cuando el riesgo de anomalías con benzodiazepinas no es muy elevado, es aún más bajo cuando se utilizan las benzodiazepinas de vida media más corta, con menor acumulación y menor efecto sedante.

Es necesario recordar que el insomnio es, con frecuencia, un disparador de la enfermedad recurrente bipolar.

**Crecimiento intrauterino.** El retardo en el crecimiento intrauterino está asociado con el clonazepam pero no se ha detectado con lorazepam y alprazolam.

**Toxicidad neonatal.** Cuando se usan las benzodiazepinas en los días anteriores al parto y el niño nace bajo sus efectos es posible observar en el recién nacido síntomas tales como falta de regulación de la temperatura, apnea, disminución en los puntajes en el APGAR, hipotonía muscular y rechazo de la alimentación.

Los niños nacidos de madres que usan crónicamente benzodiazepinas en forma crónica, pueden presentar síntomas de abstinencia, incluyendo temblor, irritabilidad, diarrea, vómito e hipertonia muscular.

**Teratogenicidad comportamental.** La evidencia es escasa. Algunos autores han reportado retardo en el desarrollo, aunque estos reportes adolecen de sesgos metodológicos.

## Terapia electroconvulsiva

Durante el embarazo, tanto frente a recaídas como recidivas, la terapia electroconvulsiva (TEC) constituye una opción segura, como lo han puesto de manifiesto revisiones recientes con más de 300 pacientes. Su uso en el embarazo es inclusive menos riesgoso que la indicación de un fármaco potencialmente teratogénico.

El músculo uterino no se contrae rutinariamente durante la convulsión. Sin embargo, en unos pocos casos han sido observadas contracciones uterinas después de TEC, contracciones que no necesariamente conducen a parto prematuro. Se ha observado que las mujeres desnutridas o deshidratadas son más vulnerables.

El umbral convulsivo puede ser disminuido por los estrógenos e incrementado por la progesterona. Los cambios de la relación entre estrógenos y progesterona durante el embarazo pueden teóricamente aumentar el umbral convulsivo, haciendo necesario ajustar el estímulo eléctrico durante el procedimiento (Bozkurt *et al.*, 2007).

Se debe evitar el uso de atropina y de barbitúricos con el objeto de prevenir alteraciones cardíacas en el feto, asegurar la adecuada oxigenación, evitar la hiperventilación y facilitar una adecuada perfusión placentaria.

No se tiene evidencia de alteraciones en la organogénesis, problemas en el crecimiento uterino, alteraciones neonatales ni de teratogenicidad comportamental en niños cuyas madres fueron tratadas con TEC. Se han observado arritmias pasajeras en el feto durante el procedimiento (Bozkurt *et al.*, 2007).

## CONCLUSIONES

La seguridad del tratamiento del TB durante el embarazo es posible, siempre y cuando se establezca un plan previo al embarazo y se haga un estrecho monitoreo clínico.

Los médicos que atienden mujeres en edad reproductiva deben discutir con sus pacientes bipolares los aspectos del embarazo y su manejo. Ellas deben recibir la mejor información respecto al espectro de riesgos que se asocia con la descompensación de la enfermedad bipolar y con el tratamiento.

Es necesario tener presente que el posparto es un período de gran vulnerabilidad para las mujeres, y que el tratar las recaídas clínicas durante el embarazo disminuye el riesgo de recaída en el posparto.

El manejo no farmacológico debe estar presente durante todo el embarazo. Los hábitos de vida saludable, el ejercicio moderado, la buena alimentación y sueño suficiente, las consultas prenatales y el cumplimiento de las recomendaciones, el seguimiento por parte del psiquiatra en unión con el obstetra propiciarán una mejor evolución de la gestación y un buen desenlace perinatal.

## REFERENCIAS

- Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf* 4(2):345-53, 2005.
- Bozkurt A, Karlidere T, Isintas M, Ozmenler NK, et al. Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of psychotic depression in a pregnant patient. *J ECT* 23(3):185-87, 2007.
- Brodtkorg E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 17(2):160-65, 2008.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1012-1024, 2003.

- Correa E, Holmgren D. Bipolaridad y Género. En: *Correa E, Silva H, Risco L. Trastornos Bipolares*. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, 293-313, 2006
- Davis L, et al. The treatment of bipolar disorder during pregnancy. In: *Yonkers K, Little B. Psychiatric disorders in pregnancy*. Ed Arnold, London, 122-33. 2001.
- Duncan S. Teratogenicity of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 20(2):175-180, 2007.
- Gaviria S. Psicopatología de la mujer. En: *Toro R, Yepes LE, Téllez J. Fundamentos de Psiquiatría*. Editorial CIB, Medellín, 315-328, 2004.
- Hellewell JS. Oxcarbazepina in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 72: S23-S34, 2002.
- Johannssen SI. Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn. *Pharm Weekbl Sci* 14(3A):114-117, 1992.
- Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *Advances in Psychiatric Treatment* 10:59-66, 2004.
- Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 159 136-7, 2002.
- Linden S, Rich CL. The use of lithium during pregnancy and lactatio. *J Clin Psychiatry* 44(10):358-61, 1983.
- McElroy SL, Klerk P. Antiepileptic drugs. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg A, Nemeroff C. (eds), Washinton DC, American Psychiatric Press Inc, 1995
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 66(4):444-49, 2005.
- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 10(3):432-36, 2008.
- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 10(3):432-36, 2008.
- Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie C. Cohen LS, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 162: 2162-2170, 2005.

- Ohman I, Vitols S, Thomson T. Lamotrigine in pregnancy: Pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 41:709-713, 2000.
- Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 54(3):193-197, 1976.
- Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: experience of three centers. *Br J Psychiatry* 158: 393-7, 1991.
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K, *et al.* Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59:251-255, 2002.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 157:179-184, 2000.
- Viguera AC. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 159: 2102-2104, 2000.
- Yonkers K, Wisner K, Stowe Z, *et al.* Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 161:4, Abril, 2004.

# Conductas terapéuticas en ancianos con trastorno bipolar I

*Rafael Patrocinio Alarcón Velandia*

## INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos del trastorno bipolar (TB) en mayores de 65 años, son escasos en nuestro país, así como en Estados Unidos y Europa. Sus resultados muestran que la prevalencia del TB en adultos mayores es dramáticamente menor que en otras épocas de la vida, fenómeno que es debido al incremento de la mortalidad temprana en los pacientes bipolares, debida a enfermedad cardiovascular o a suicidio (GOODWIN y JAMILSON, 2007).

El estudio ECA (GREENWALD *et al.*, 1992) reporta que la prevalencia del TB en la población general mayor de 65 años es cercana al 0.1% (WEISSMAN *et al.*, 1988), cifra que se incrementa en las residencias de ancianos (9.7%) o si se analizan los diagnósticos psiquiátricos por ingreso hospitalario que reportan una prevalencia del 5-19% (SANCHEZ-PEREZ, 2002).

SHULMAN *et al.* (1980) encontraron que en mayores de 65 años, el 22% presentaban el primer episodio después de esta edad, el 17% habían experimentado un episodio anterior y que más del 49% tenían como antecedentes previos tres o más episodios

depresivos. *YASSA et al. (1988)* reportaron que el 10% de los pacientes con Trastorno Bipolar desarrollaron la enfermedad después de los 50 años. *CASSANO et al. (2002)* observaron que el trastorno se presentaba entre un 5-19% en los ancianos.

La importancia de estudiar y tratar adecuadamente el TB en adultos mayores y en la población anciana mayor de 65 años, radica en su asociación con el deterioro cognoscitivo, constituyéndose en poco tiempo en un problema de salud pública y de altos costos asistenciales que pueden ser prevenidos con una valoración precoz y adecuada.

## CONDUCTAS TERAPÉUTICAS

Las conductas terapéuticas en el Trastorno Bipolar I y II en el anciano deben tener en cuenta las diferentes fases del trastorno: fase aguda de la manía, fase depresiva y fase asintomática, en tanto que la administración de medicamentos debe contemplar características particulares como:

- Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada uno de los medicamentos suministrados, sus dosis y tiempo de suministro.
- La capacidad disminuida para el metabolismo de los fármacos que hace a los ancianos más sensibles a los efectos secundarios asociados a la medicación.
- Los efectos secundarios de las medicaciones pueden originar mayores riesgos de caídas y fracturas, somnolencia y eventos adversos serios.
- El alto el riesgo de interacción medicamentosa con los fármacos prescritos para enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial, y otras patologías frecuentes en esta edad.
- El grado de deterioro cognoscitivo, el estilo de vida y la calidad de la misma que modifican la adherencia al tratamiento.

- El apoyo y supervisión familiar o del cuidador en el tratamiento, así como la presencia de problemas psicosociales relacionados con la edad que potencialmente pueden complicar el tratamiento.
- Las características clínicas de la comorbilidad orgánica o mental.

Las intervenciones son de tipo farmacológico y no farmacológico, que con frecuencia deben ser combinadas para mejorar el estado del paciente, prevenir nuevas crisis y preservar la calidad de vida.

## INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Estas intervenciones prioritarias en el manejo del anciano con Trastorno Bipolar incluyen (Tabla 1):

Psicoeducación al paciente y a la familia

Los programas de psicoeducación deben contemplar los siguientes aspectos (COLOM y VIETA, 2004):

- Información básica sobre el TB: clínica, etiología y tratamientos.
- Asesoría para el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico.
- Pautas para prevenir las crisis depresivas o maníacas y cómo disminuir el impacto de la enfermedad en el paciente y su familia.
- Elementos para la detección temprana de síntomas que anuncian una nueva crisis.
- Pautas para prevenir el deterioro cognoscitivo y procurar una mejor calidad de vida en el paciente.

**TABLA 1**  
**Intervenciones no farmacológicas en ancianos con trastorno bipolar**

Psicoeducación al paciente y a la familia  
 Psicoterapias: cognitivas y conductuales  
 Terapia de familia y apoyo social  
 Terapia de grupo y ocupacional  
 Terapia de integración a actividades laborales, culturales, deportivas y sociales  
 Terapia electroconvulsiva

## Psicoterapias

Las psicoterapias cognoscitivo-conductual, interpersonal y de familia son útiles en el tratamiento del TB en ancianos, combinadas con el tratamiento farmacológico (CRAIGHEAD y MIKLOWITZ, 2000).

Las psicoterapias están orientadas a estimular la adopción de estilos de vida saludable, controlar los factores de crisis y de riesgo, reforzar los factores protectores, estimular la comprensión del trastorno, modificar rasgos de personalidad negativos, y establecer relaciones sociales adecuadas, así como la comprensión y el apoyo adecuado por parte de la familia y sus allegados (CRAIGHEAD y MIKLOWITZ, 2000; KOARD *et al.*, 1996; SCOGIN y MCELREATH, 1994).

## Terapia electroconvulsiva

Se ha utilizado en fases de manía y de depresión, en pacientes cicladores rápidos, y en aquellos con resistencia farmacológica o con efectos indeseables de medicamentos que no son tolerados por los pacientes ancianos, y en ocasiones como programa de mantenimiento (APA, 2000; COFFEY y KELLNER, 2005).

Los riesgos de la terapia electroconvulsiva (TEC) están relacionados con los agentes anestésicos y los relajantes musculares utilizados en el procedimiento, por lo cual es necesario evaluar previamente el sistema cardiopulmonar (antecedentes de hipertensión arterial, angina, infartos de miocardio previos, arritmias auriculares y ventriculares, aneurismas, trastornos en

la conducción, etc.) y el estado de las vías aéreas del paciente (COFFEY y KELLNER, 2005).

Los efectos secundarios más frecuentes son: desorientación aguda postictal, delirium con agitación psicomotriz post anestesia y delirium interictal. Las contraindicaciones de la TEC son el infarto de miocardio reciente, las fracturas sin consolidar, la presencia de patología pulmonar y los estados de confusión mental.

Lamentablemente se ha observado recaída clínica hacia los seis meses de suspendido el tratamiento, razón por la cual se recomienda instaurar una terapia de mantenimiento que ha mostrado ser segura y efectiva en prevenir la aparición de nuevos episodios depresivos y disminuir el tiempo de hospitalización (THIENHAUS *et al.*, 1990).

## **Terapia de familia y apoyo social**

Están orientadas al manejo y resolución de los conflictos y a la readaptación social del anciano.

## **Terapia de grupo**

Tiene como objeto facilitar la exposición de sentimientos, el control de emociones e impulsos y la tolerancia y adaptación a situaciones de tensión.

## **Manejo del tiempo libre**

Permite la integración a actividades laborales, culturales, deportivas y sociales.

## **Otras terapias**

Recientemente se ha utilizado la Estimulación Magnética Cerebral y terapias lumínicas para el tratamiento de la depresión bipolar

con resultados variables. Los reportes en ancianos incluyen muestras pequeñas y tratamiento a corto plazo, lo que impide obtener resultados concluyentes (Li *et al.*, 2004).

## INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

### Episodio maniaco

El episodio de manía no es raro en el anciano, aunque no es frecuente que el primer episodio se presente a esta edad. El cuadro clínico difiere del observado en los jóvenes: es menor el grado de euforia y júbilo y con frecuencia, se acompaña de confusión mental, irritabilidad, paranoia, disforia y distractibilidad (SALZMAN, 2005).

Si el episodio maniaco es de inicio tardío debemos indagar causas orgánicas que pudieran estar interviniendo en la crisis del paciente: déficit de vitamina B12, hipotiroidismo, infecciones, uso de corticoides o anticolinérgicos, hemodiálisis, accidentes cerebro vasculares, tumores cerebrales, etc. (SALZMAN, 2005).

El objetivo terapéutico es procurar una sedación rápida del paciente y si es necesario, hospitalizarlo en una unidad de atención de agudos. Si el anciano presenta síntomas psicóticos, un cuadro de agitación psicomotora o comportamientos agresivos es preferible utilizar antipsicóticos por vía parenteral. Se prefieren los antipsicóticos atípicos por vía parenteral (olanzapina 5-10 mg IM y ziprazidona en dosis de 10-20 mg IM) por su efectividad, mayor seguridad, menor posibilidad de eventos adversos indeseables y menor número de aplicación de nuevas dosis por vía parenteral (PERLIS *et al.*, 2006).

Se debe evitar el uso del haloperidol por los riesgos de presentación de discinesia aguda o de síndrome neuroléptico maligno, aún cuando en algunas ocasiones podemos administrar de 2,5-10 mg vía IM o EV, de acuerdo con la intensidad de la sintomatología. En algunos casos es preciso combinar el antipsicótico con una benzodiacepina (midazolam 2,5-5 mg IM.).

Los estabilizadores del humor se deben reanudar en las dosis indicadas, a la mayor brevedad posible y a las dosis adecuadas (litio 600-900 mg/día, ácido valpróico 250-1000 mg/día, carbamazepina 200-600 mg/día, lamotrigina 25-50 mg/día), teniendo en cuenta las indicaciones y precauciones correspondientes.

Si el paciente no presenta sintomatología psicótica, es posible que con una sedación con benzodiacepina parenteral sea suficiente (midazolam 2,5-5 mg IM) y evitar, en lo posible, la administración de antipsicóticos típicos o neurolepticos por la posibilidad de provocar efectos extrapiramidales secundarios. En ambos casos es preciso monitorear al paciente y estar atento a sus respuestas clínicas y al grado de agitación, con el fin de establecer un plan terapéutico para las primeras 24 horas de hospitalización.

## Fase subaguda

De acuerdo con la respuesta clínica obtenida en la fase aguda, se continuará con la vía parenteral o se iniciará la vía oral. Un esquema sencillo podría ser el siguiente: si continúa con manifestaciones psicóticas, se debe continuar con el antipsicótico atípico por vía parenteral: olanzapina 5-20 mg o ziprasidona 10- 30 mg en las 24 horas siguientes, combinado con el estabilizador del humor que consumía. El uso de la benzodiacepinas depende del estado de agitación psicomotora. Si no presenta síntomas psicóticos, se evaluará la necesidad de continuar la sedación con una benzodiacepina, y se le suministrará el estabilizador del humor.

## Fase asintomática o eutímica

Los objetivos terapéuticos son evitar las recaídas clínicas, la aparición de síntomas psicóticos, evitar el deterioro cognoscitivo y obtener la autonomía e independencia del paciente en sus actividades diarias, así como su integración social y laboral.

El plan terapéutico debe incluir: terapia cognitivo-conductual, si las condiciones cognoscitivas del paciente lo permiten, terapia de familia y apoyo social, terapia de grupo e integración a actividades laborales, culturales, deportivas y sociales (CRAIGHEAD y MIKLOWITZ, 2000).

Desde el punto de vista farmacológico, el paciente debe continuar con el estabilizador del ánimo a las dosis adecuadas ya mencionadas y evitar, en la medida posible, la prescripción de sedantes e hipnóticos. Si es imprescindible prescribirlos, se debe evaluar el grado de sedación y los riesgos de confusión mental y caídas con posibles fracturas óseas. Se recomiendan las siguientes dosis: alprazolam 0,5-2 mg/ día; midazolam 7,5 mg/día, lorazepam 1-2 mg/día y bromazepam 1,5-3 mg/día.

Si el paciente presenta síntomas psicóticos podemos continuar con antipsicóticos atípicos, evaluando permanentemente el cuadro clínico y la aparición de síntomas indeseables como los extrapiramidales o colinérgicos. Se recomiendan las siguientes dosis: risperidona 1-3 mg/día, olanzapina 2,5-10 mg/día, ziprasidona 40-120 mg/día, quetiapina 50-200 mg/día y aripiprazol 7,5-15 mg/día

## Fase depresiva

Como en la fase maníaca, debemos considerar si el anciano presenta sintomatología psicótica o no. En caso de presentar síntomas psicóticos debemos utilizar preferiblemente antipsicóticos atípicos, de acuerdo con las recomendaciones expuestas anteriormente, y continuar el estabilizador del humor que venía consumiendo.

El uso de antidepresivos en ancianos con TB-I en fase depresiva no está suficientemente validado por las siguientes razones: a) no existen estudios metodológicamente bien diseñados en poblaciones mayores de 65 años que nos indiquen un mayor grado de evidencia para ser recomendados; b) existe el riesgo de

precipitar un cuadro hipomaniaco o maniaco en el corto tiempo (*switching*); c) existe la probabilidad de que el anciano se torne en un ciclador rápido (SACHS *et al.*, 2007).

Sin embargo, en la práctica clínica y de acuerdo con la gravedad del cuadro depresivo, en algunos casos es necesario prescribir un antidepresivo tipo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), especialmente paroxetina, o un antidepresivo dual, tipo bupriopion, monitoreando en forma frecuente al paciente, desde el punto de vista clínico y paraclínico.

Si no presenta síntomas psicóticos se le suministrará el estabilizador del humor y se monitorearán las concentraciones plasmáticas, para hacer los ajustes en las dosis cuando sea necesario. En caso de agitación o de insomnio, se evaluará la posibilidad de adicionar por períodos cortos una benzodiazepina o un sedante/hipnótico. En ambos casos, es preciso procurar un acercamiento psicoterapéutico, terapia familiar y apoyo grupal y evaluar cuidadosamente el riesgo de suicidio y la necesidad de una hospitalización de corta estancia o de un programa de hospital de día.

## ESTABILIZADORES DEL HUMOR

La prescripción de estabilizadores del humor o del estado del ánimo en adultos mayores o ancianos requiere tener en cuenta varios factores, tanto individuales, como farmacológicos.

### Carbonato de litio

El carbonato de litio sigue siendo el medicamento de primera elección en el manejo del trastorno bipolar en el anciano.

A partir de los 70 años se debe tener en cuenta la aparición de efectos secundarios por los cambios fisiológicos propios de la edad

avanzada (menor contenido de agua corporal y disminución de la filtración glomerular renal), lo cual produce alteraciones farmacocinéticas. Los niveles de creatinina sérica que pueden estar normales a pesar de que esté disminuida la filtración glomerular, porque en el anciano la masa muscular está disminuida y la creatinina es el producto de su degradación (CHAPRON, 1988). Por ello, la medida más fiable de la función renal es la aclaración de creatinina en la orina de 24 horas: si es menor de 30 ml/min, la aparición de efectos secundarios y el riesgo de toxicidad se eleva por el consumo de litio (ZUBENKO y SUNDERLAND, 2005).

Es preciso recordar que la vida media del litio es mayor en el anciano (28-36 horas), razón por la cual, las dosis de litio en los ancianos deben ser menores a las administradas en adultos jóvenes (ZUBENKO y SUNDERLAND, 2005).

Se recomienda antes de iniciar un tratamiento con litio en ancianos realizar una historia clínica exhaustiva, y solicitar los siguientes exámenes: valorar su estado de salud en general, electrocardiograma, pruebas de función tiroidea, cuadro hemático y extendido periférico, pruebas de función renal, glicemia y en ocasiones un electroencefalograma.

Se debe iniciar con dosis bajas de 150-300 mg/día e ir titulando en intervalos de 5-7 días hasta llegar a la dosis máxima de 900 mg/día, fraccionada en tres a cuatro tomas al día para evitar la toxicidad de los niveles altos (picos) séricos. Los niveles séricos de litio recomendados para el anciano pueden tener un rango de 0,4-0,8 mEq/L, con un máximo de 1,0 mEq/L, porque con cifras mayores de litemia los riesgos de aparición de efectos secundarios o toxicidad son altos (CHEN *et al.*, 1999).

KRAUTHAMMER *et al.* (1978) observaron que los pacientes ancianos con manía secundaria a procesos orgánicos específicos, respondían pobremente al tratamiento con litio. Los efectos secundarios más comunes producidos por el litio en ancianos incluyen ataxia, anormalidades de la función cerebelosa, temblores, sedación,

confusión, falla renal, ganancia de peso, incremento de lesiones dérmicas como la psoriasis, hiperglicemia, diarrea y deshidratación secundaria (FOSTER, 1992).

Se recomienda un control periódico de la litemia cada 3-6 meses y en todos los casos que se ameriten por la sintomatología clínica (ZUBENKO y SUNDERLAND, 2005).

## Valproato

Como un tratamiento alternativo, y en ocasiones de primera línea, para el trastorno bipolar en ancianos se ha utilizado el valproato, especialmente en los pacientes que se han tornado cicladores rápidos o que presentan intolerancia al litio. Desde hace más de una década se ha prescrito valproato en ancianos para cuadros de manía, siendo bien tolerado.

Antes de su administración se debe tener en cuenta el estado general del anciano, los procesos orgánicos y mentales concomitantes, el consumo de otros medicamentos y sus posibles interacciones, las funciones renal, tiroidea y hepática, las proteínas plasmáticas( menor proporción de albúmina plasmática en el anciano), cuadro hemático y glicemia. Practicar un electrocardiograma es recomendable pero no indispensable (MCFARLAND *et al.*, 1990).

La dosis inicial debe ser de 125-250 mg/día, con una titulación igual cada 2-5 días, hasta alcanzar la dosis terapéuticas de 500-1.000 mg/día, manteniendo los niveles séricos entre 65-90 ug/ml, rango terapéutico que es eficaz (MORDECAI *et al.*, 1999).

Los efectos secundarios son escasos y suelen ser de moderada intensidad, entre ellos: náuseas, vómito, diarrea, anorexia, sedación, temblor, ataxia, trombocitopenia, alopecia, ganancia de peso y secreción inadecuada de hormona antidiurética (MUKHERJEE *et al.*, 1994; NIEDERMIER y NASRALLAH, 1998).

Se debe suministrar con precaución cuando es necesario su uso con fenobarbital, salicilatos, fenitoina, fluoxetina y carbamazepina (NIEDERMIER y NASRALLAH, 1998).

## Carbamazepina

El uso de la carbamazepina en ancianos está restringido por los posibles efectos secundarios indeseables y por ser menos efectiva que el litio y el valproato. En caso de utilizarse se recomienda iniciar con dosis bajas de 50-100 mg/día con un incremento gradual de 100-200 mg/día cada tres a cinco días, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 400-800 mg/día, controlando los niveles séricos cada tres semanas, los cuales deben estar entre 6-12 ug/l (FENN *et al.*, 2006).

Es preciso vigilar la aparición de sedación, ataxia, visión borrosa, nistagmus, leucopenia, agranulocitosis y efectos anticolinérgicos. Además, sus interacciones con otros fármacos, especialmente la cimetidina y los bloqueadores del canal de calcio que con frecuencia se prescriben en ancianos.

## Lamotrigina

Los estudios muestran su efectividad en pacientes con TB-I en fase aguda y como estabilizador en el tratamiento de la depresión bipolar a largo término. No existen suficientes estudios en ancianos, pero su seguridad al no afectar el sistema cardiovascular y los procesos cognoscitivos nos permite tener en cuenta esta opción terapéutica. Se debe iniciar con dosis de 25 mg/día y de acuerdo con la respuesta clínica incrementarla a 50 mg/día, teniendo en cuenta la posibilidad de presentación de rash dérmico, que limita su prescripción (SAJATOVIC *et al.*, 2007).

## Otros fármacos

La oxcarbazepina posee una vida media larga y menor interferencia en los procesos enzimáticos hepáticos que la

carbamazepina. Su uso no ha sido suficientemente documentado con algún grado de validez para ser recomendado en poblaciones ancianas (FENN *et al.*, 2006).

En cuanto al topiramato, su uso se ha restringido a pacientes adultos cicladores rápidos y algunos maníacos refractarios a tratamientos convencionales. Dados sus efectos adversos sobre las funciones cognitivas y la ausencia de suficientes estudios en ancianos, no se recomienda su uso en este grupo poblacional.

## Antipsicóticos atípicos

En cuanto al uso de antipsicóticos atípicos como moduladores del afecto en monoterapia en ancianos con TB-I no se han desarrollado estudios suficientes, por lo cual no es posible en el momento actual validar la recomendación de su uso, aunque como lo comentamos anteriormente, son muy útiles en el tratamiento de la crisis maníaca o depresiva con síntomas psicóticos.

## REFERENCIAS

- Alarcón RP. *Taller para médicos generales sobre trastorno afectivo bipolar en ancianos*. Documento Facultad de Medicina UTP, Pereira, Colombia, 2000.
- American Psychiatry Association. *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training and privileging*. 2<sup>nd</sup> edition. Washington DC. 2000.
- Cassano F, *et al.* Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17: 865-873, 2002.
- Cavanagh JTO, Van Beck M, Muir M, Blackwood DHR. Case-control study of Neurocognitive function in euthymic with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 180: 320-326, 2002,
- Chapron DJ. Comment on pharmacokinetics of lithium in the elderly. *J Clin. Psycho-Pharmacology* 8: 78, 1988.
- Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, *et al.* Efficacy of lithium vs. Valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 60:181-86, 1999.

- Coffey E, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Coffey E, Cummings JL. American Psychiatric Press Inc, Washington, 829-859, 2005.
- Colom F, Vieta E. Manual de psicoeducación para el trastorno bipolar. Ars Médica, Barcelona, 2004.
- Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 13):58-54, 2000.
- Fenn HH, Sommer BR, Ketter TA, Alldredge B. Safety and tolerability of mood-stabilising anticonvulsants in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 5(3):401-16, 2006.
- Ferrier IN, Thompsom JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *British J Psychiatry* 180:293-295, 2002.
- Foster JR. Use of lithium in elderly psychiatric patients: a review of the literature. *Lithium* 3:77-93, 1992.
- Goodwin FJK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Second Edition. Oxford University Press, Oxford 2007.
- Greenwald BS, Kremen N. Tailoring adult psychiatric practices to the field of geriatrics. *Psychiatry Q*, 63:343-362, 1992.
- Koadr K, Brodaty H, Anstey K. Cognitive therapy for depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychol* 11: 97, 1996.
- Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arc Gen Psychiatry* 35(11):1333-39, 1978.
- Li X, Vahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS. Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 20(2):98-100, 2004.
- McFarland BH, Miller MR, Staumfjord E. Valproate use in the older manic patient. *J Clin Psychiatry* 51: 479-481, 1990.
- Mordecai DJ, Sheikh JL, Glick ID. Dilvaproex for the treatment of geriatric bipolar disorder. *Int J Geriatric Psychiatry* 14(6):494-496, 1999 .
- Mukherjee S, Sackeim HA, Schunur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years experience. *Am J Psychiatry* 151:169-176, 1994.
- Niedermier JA, Nasrallah HA. Clinical correlates of response to valproato in geriatric impatients. *Ann Clin Psychiatry* 10(4):165-168, 1998.

- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE. Atypical Antipsychotics in the treatment of mania: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* 67:4, 2006.
- Sachs GS, Nieremberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New Engl J Medicine*, 10:1056-60, 2007.
- Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatric Psychiatry* 17:865-73, 2002.
- Sajatovic M, Ramsay E, Nancy K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder o dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 22(10):945-50, 2007.
- Salzman C. Mood Disorders. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Coffey E, Cummings JL. American Psychiatric Press Inc, Washigton, 829-859, 2005.
- Sánchez M. Clínica y manejo terapéutico del trastorno bipolar en el anciano. *Rev. Aula de Psiquiatría*, Vol XIV No. 3, Mayo 2002.
- Sánchez M. Clínica y manejo terapéutico del trastorno bipolar del anciano. En: *Psiquiatría Geriátrica*. Agüera L, Cervilla J, Martín M (eds) Segunda edición. Masson, Barcelona, 436-444, 2002.
- Scogin F, McElreath L. Efficacy of psychosocial treatments for geriatric depression: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 62-69, 1994.
- Shulman K, Post F. Bipolar affective disorder in old age. *Br J Psychiatry* 136:26-32, 1980.
- Thienhaus OJ, Margletta S, Bennet JA. A study of the clinical efficacy of maintenance ECT. *J Clin Psychiatry* 51:141-144, 1990.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 18(1):141-53, 1988.
- Yassa R, Nair NPV, Iskandar H. Late-Onset Bipolar Disorders. *Psychiatric Clin North Am* 11:1171-73, 1988.
- Zubenko GS, Sunderland T. Geriatric Neuropsychopharmacology. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Coffey E, Cummings JL. American Psychiatric Press Inc, Washington, 829-859, 2005



# Terapia electroconvulsiva

*Ricardo Colin Piana*

## INTRODUCCIÓN

La terapia electroconvulsiva (TEC), es uno de los tratamientos médicos de uso actual, que mayor polémica ha provocado tanto en círculos científicos como entre el público en general. Las discusiones respecto a la TEC han estado plagadas de prejuicios e ideas desproporcionadas y superficiales lejanas al rigor científico, que se han nutrido de la falta de un concepto claro sobre su mecanismo de acción y sus efectos terapéuticos y colaterales.

En sus setenta años de historia, la TEC ha generado más de cien hipótesis respecto a su modo de actuar en el cerebro (FINK, 1979). Varias de ellas se basan en un gran esfuerzo experimental que ha demostrado cambios complejos en la fisiología y bioquímica cerebrales, lo que ha llevado a diferentes autores a mostrar escepticismo respecto a una posible teoría unitaria que pueda explicar cuáles modificaciones son primarias y están relacionadas con su eficacia terapéutica y sus efectos neuropsicológicos y cuáles son secundarias (KETTY, 1974).

El propósito de este capítulo es revisar la literatura respecto a los determinantes psicológicos, neurofisiológicos y bioquímicos que posiblemente están implicados en el mecanismo de acción de

la TEC, comentar algunos elementos que han llegado al campo clínico como índices confiables de la calidad terapéutica de las crisis convulsivas inducidas por medios eléctricos y describir los conceptos actuales sobre su eficacia en el Trastorno Bipolar (TB), tema central de este libro.

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Una de las discusiones más encendidas respecto a la TEC surgió en el propio campo psiquiátrico, cuando algunos profesionales con orientación psicoanalítica objetaron el tratamiento por considerarlo como un efecto placebo o como un medio altamente eficaz para cumplir con las fantasías masoquistas del enfermo depresivo y de esta manera lograr su recuperación.

El mismo proceso técnico para la aplicación del tratamiento es altamente ritualizado: se trata de un procedimiento complejo que altera bruscamente el estado de conciencia del paciente (SACKEIM *et al.*, 1994), que se le asocia con altas expectativas de recuperación tanto del médico tratante como de la familia y el propio enfermo, y con frecuencia es calificado como “el último de los recursos”; hechos que harían que el efecto placebo pueda magnificarse.

Esta perspectiva ha sido controvertida con los resultados de varias investigaciones desarrolladas en Inglaterra durante los años setenta y ochenta, en las cuales un grupo de enfermos depresivos fueron tratados con TEC real y otro grupo con inducciones repetidas de anestesia -TEC simulado- (FREEMAN *et al.*, 1978; LAMBOURN y GILL, 1978; JOHNSTONE *et al.*, 1980; WEST, 1981; BRANDON *et al.*, 1984; GREGORY *et al.*, 1985). En cinco de los seis estudios pudo demostrarse una clara superioridad del TEC real sobre el simulado. En el estudio que no obtuvo este resultado se empleó la técnica de aplicación unilateral derecha con dosis bajas de energía, la que -según se sabe hoy en día- se asocia con un efecto antidepresivo pobre (SACKEIM *et al.*, 1987).

El grupo de la Universidad de Columbia ha continuado esta línea de investigación aplicando TEC real a pacientes depresivos con diferentes intensidades de estímulo eléctrico, (dosis eléctrica) y con diferentes posiciones anatómicas para la colocación de los electrodos de estimulación -unilateral derecho vs. bilateral- (SACKEIM *et al.*, 1993). Independientemente al hecho de que todos los pacientes hayan tenido una respuesta convulsiva generalizada con duración adecuada, los investigadores encontraron marcadas diferencias en la eficacia de las distintas modalidades de TEC: las respuestas a corto plazo variaron entre 17-70%, lo que les permitió concluir que el efecto antidepresivo del tratamiento es altamente dependiente de la trayectoria y la densidad de la corriente a su paso por el cerebro (SACKEIM *et al.*, 1994) con lo cual, la hipótesis que suponía que la TEC poseía un efecto placebo fue desvirtuada en forma categórica.

Quienes proponen que el efecto antidepresivo de la TEC se basa en el temor, el castigo o el cumplimiento de necesidades autodestructivas, desconocen los estudios recientes que evalúan la actitud del paciente hacia la aplicación de LA TEC con técnica modificada; es decir, con empleo de un agente anétesico, de un miorelajante y con oxigenación al 100%, previa información adecuada al paciente y a su familia (CALEV *et al.*, 1991; WESTREICH *et al.*, 1995). Estas investigaciones confirman la experiencia de los clínicos que aplicamos TEC quienes hemos observado que los pacientes llegan a la primera sesión con algún temor y que éste desaparece en las sesiones siguientes, cuando el enfermo puede comprobar que la técnica no les produce una molestia física mayor distinta a una discreta cefalea o náusea en las horas posteriores al tratamiento y que muchos de ellos califican como “menos amenazante” o “molesta” que la visita semestral al dentista (FREEMAN y KENDELL, 1980).

## ASPECTOS NEUROCOGNOSCITIVOS

Algunos autores postulan que el efecto terapéutico de la TEC es debido a los efectos cognoscitivos secundarios y sugieren que la

desorientación y la confusión que acompañan al tratamiento son condiciones necesarias para su eficacia (BREGGIN, 1979; BREGGIN, 1986), y por otra parte, que los efectos en la memoria, especialmente la amnesia retrógrada sobre información personal relevante juega un papel fundamental en el efecto terapéutico.

Los estudios recientes contradicen esta hipótesis al demostrar que la capacidad neuropsicológica (atención, concentración, aprendizaje y memoria inmediata) mejora después de la aplicación de una serie de TECs, en relación directa con la mejoría observada en el estado depresivo (CRONHOLM y OTTOSSON, 1963).

Es cierto que la TEC puede provocar un rápido olvido de la información aprendida recientemente (amnesia anterógrada) y fallas para recordar el material aprendido en el pasado (amnesia retrógrada). El déficit anterógrado se disipa típicamente con rapidez al finalizar la sesiones, mientras que la amnesia retrógrada persiste algunos meses. De hecho, existe un grupo de pacientes que continúan con una pérdida permanente de la memoria respecto a sucesos ocurridos en las semanas o meses alrededor de las sesiones de TEC (INGRAM *et al.*, 2008).

Algunos investigadores como CAMERON (1960) y LAMBOURN (1981) consideraron que la amnesia retrógrada para información personal relevante era un efecto central de la TEC y que incluso la inducción de un estado “regresivo” mediante formas extraordinariamente intensas del tratamiento permitiría suprimir los recuerdos con una carga afectiva negativa y establecer nuevos patrones comportamentales. Investigaciones más recientes sobre los efectos de la TEC en la memoria no han demostrado que exista mayor impacto sobre los contenidos personales dolorosos que en los recuerdos afectivamente neutrales, pero sí ha podido comprobarse mejoría en las escalas de autoapreciación de la memoria que parece estar relacionada con la recuperación del estado afectivo del paciente (PETTINATI y ROSENBERG, 1984; CALEV *et al.*, 1991).

Los conocimientos actuales indican que los efectos terapéuticos y amnésicos de la TEC son independientes y que posiblemente obedecen a mecanismos neurobiológicos distintos, que con relativa frecuencia, son magnificados por la experiencia subjetiva del enfermo (VAMOS, 2008).

TIELKES *et al.* (2008) al revisar los estudios publicados sobre el tema entre 1980-2006 observaron que 3 de los 9 estudios analizados reportaron déficit en el aprendizaje verbal y en la memoria de evocación, en tanto que en otros 3 estudios los investigadores reportaron mejoría en la memoria, la velocidad en el procesamiento de la información y en la concentración. Es preciso anotar que los estudios fueron desarrollados con pacientes mayores de 55 años de edad.

Por otra parte, autores como PORTER *et al.* (2008) recomiendan valorar en forma temprana y periódica las funciones cognoscitivas, mediante la aplicación de baterías neuropsicológicas apropiadas y sensibles y ajustar las dosis de la TEC de acuerdo con la aparición del déficit cognoscitivo secundario.

Estudios recientes sugieren que el anestésico empleado en la TEC puede estar relacionado con los cambios amnésicos, especialmente si se trata de un agente con una alta capacidad de inhibir la convulsión, como el tiopental y el metrohexitane, razón por la cual se prefieren agentes no barbitúricos como el propofol u opioides como el remifentanil (MAC PHERSON y LOO, 2008).

Son varias las estrategias que se han empleado para aminorar la intensidad del déficit cognoscitivo que incluyen colocación de los electrodos en el hemisferio derecho, modificaciones de la onda eléctrica y administración de 4 mg diarios de galantamina, como lo comunicaron MATTHEWS *et al.* (2008) quienes en un estudio piloto observaron que los pacientes a quienes se les administró el fármaco concomitantemente con la TEC mostraron un mejor desempeño en las funciones cognoscitivas evaluadas comparados con el grupo que recibió solamente TEC.

## LA CONVULSIÓN GENERALIZADA

Prácticamente desde la introducción de la TEC en el armamentario de los tratamientos psiquiátricos se ha creído que la producción de una crisis convulsiva generalizada proporciona las condiciones suficientes y necesarias para lograr el efecto antidepresivo, en tanto que que la magnitud de los efectos secundarios son ocasionados por la dosis o el tipo de impulso eléctrico empleado (ABRAMS, 1994). Los tratamientos aplicados por OTTOSSON (1960) en los que, además de emplear una dosis eléctrica alta administró lidocaína para bloquear la expresión de la crisis generalizada, fueron poco eficaces comparados con el mismo tratamiento aplicado sin el fármaco. Esta observación sugiere que existen eventos neurobiológicos intrínsecos a la producción de la crisis convulsiva subordinados a su efecto antidepresivo. También implica que el sitio donde se inicia la actividad convulsiva es menos relevante para la eficacia que la calidad de propagación de la convulsión; en otros términos, podría decirse que el garantizar una completa generalización y la duración mínima de la crisis es fundamental para su eficacia y que la medicación concomitante que limite la expresión o la duración de la convulsión generalizada, -como las benzodiazepinas-, puede interferir con el proceso terapéutico (PETTINATI *et al.*, 1990).

Por otra parte, los estudios de la Universidad de Columbia, antes citados, demostraron que la duración del fenómeno convulsivo no es en sí misma una garantía de eficacia antidepresiva puesto que a baja intensidad eléctrica, la TEC unilateral derecha posee un débil efecto terapéutico (SACKEIM *et al.*, 1993), hecho que permitiría concluir que la convulsión generalizada puede ser una condición necesaria para la eficacia clínica.

El tema de la eficacia se ha dirigido hacia el estudio de la propagación convulsiva en el encéfalo. Algunos investigadores postulan que la TEC unilateral derecha con alta intensidad de estimulación produce mayor generalización bilateral de la

convulsión, tanto en su iniciación como en su propagación (ABRAMS, 1986; WEINER y COFFEY, 1986). Esta hipótesis propone que las convulsiones “más generalizadas” tienen mayor probabilidad de ser más eficaces.

Otros investigadores, como SACKEIM (1994) sugieren que el incrementar la intensidad del estímulo de la TEC unilateral derecha provoca un cambio de las convulsiones que se inician primariamente en las regiones derechas peri-rolándicas (área motora) hacia un sistema más ampliamente lateralizado que involucra a las regiones frontales anteriores. Esta teoría sugiere que con la colocación tradicional de los electrodos de estimulación bifronto-temporal, las convulsiones se inician en las áreas prefrontales y que el provocar convulsiones a partir de esta región es fundamental para la eficacia.

En general, las nuevas investigaciones no han modificado el concepto de que la crisis generalizada es un componente necesario para el proceso terapéutico, aunque autores como KETY (1974) y ABRAMS (1994) argumentan que el efecto en el diencéfalo (hipotálamo) es esencial para la eficacia clínica. En este sentido, el tratamiento tendería a restaurar la función hipotalámica de marcapasos centroencefálicos relacionados con los ritmos del sueño, la vigilia, el apetito y la sexualidad cuya expresión sintomática en la depresión es la que responde mejor a la TEC.

Es probable que con las técnicas actuales de aplicación, la única manera de obtener una estimulación suficiente de las estructuras profundas sea el emplear intensidades de corriente que provoquen convulsiones en los tejidos más superficiales. El desarrollo de técnicas de inducción magnética focal de alto poder que logren estimular las estructuras profundas con poca densidad de corriente en los tejidos superficiales, podría ser un avance sobresaliente, puesto que se estimularía selectivamente a las áreas cerebrales donde se requiere ejercer el efecto antidepresivo mientras que

se protegería a la corteza cerebral disminuyendo la presencia de los fenómenos motores y los efectos secundarios cognoscitivos.

## ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

La TEC provoca alteraciones importantes en la actividad funcional cerebral. Las convulsiones son estados hipermetabólicos provocados por la descarga repetida y sincrónica de grandes poblaciones neuronales, con incrementos pronunciados en el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de oxígeno y el índice metabólico cerebral. La convulsión encefálica producida por la TEC es seguida por un periodo de supresión bioeléctrica que puede ser registrada mediante electroencefalografía de superficie. La TEC también produce otros cambios fisiológicos como la supresión temporal en la síntesis de proteínas después de la inducción convulsiva (BOLWING y JORGENSEN, 1986) además de un aumento limitado en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que permite el paso de moléculas grandes, dependiente de la hipertensión transitoria y la vasodilatación cerebral.

La estimulación eléctrica cerebral en animales de experimentación ha demostrado cambios en la expresión de genes y la inducción de una variedad de productos oncogénicos incluyendo los c-fos, c-jun, jun-B y zif/268 (NUTT y GLUE, 1993). Estos oncogenes de acción regulatoria podrían reflejar cambios en la expresión de varias proteínas, y la alteración de los niveles de RNA mensajero en una variedad de sistemas peptidérgicos, enzimáticos y neurotransmisores en forma marcadamente diferente a lo observado con la administración crónica de los medicamentos antidepresivos (BUTLER *et al.*, 1988).

Otros estudios en animales sugieren que se activa la producción de astrocitos, hecho que se ha interpretado como un incremento en la remodelación sináptica, lo cual, derrumbaría la hipótesis que sugiere la posibilidad de muerte neuronal u otros efectos neuropatológicos con la TEC (DEVANAND *et al.*, 1994).

La tesis original que considera a la convulsión como la condición suficiente y necesaria para su eficacia, se basa en los cambios biológicos que ocurren en el estado ictal. La inducción de la crisis convulsiva desencadena un proceso endógeno autolimitado (Post *et al.*, 1986). Ahora sabemos que las convulsiones no finalizan por el efecto de un inadecuado aporte de carbohidratos, agotamiento neuronal u otros procesos pasivos. El *status epilepticus* es un indicador de que el cerebro tiene la capacidad suficiente para mantener la actividad convulsiva de manera sostenida por horas e incluso días. De acuerdo con SACKEIM *et al.* (1983) existe un proceso inhibitorio activo involucrado en la terminación de la crisis convulsiva inducida por la TEC y la magnitud y distribución espacial de este fenómeno es crucial para determinar la eficacia antidepresiva.

La TEC tiene propiedades anticonvulsivas en sí misma. Lo anterior es observable en el incremento del umbral convulsivo que se presenta en una serie de TECs con la disminución concomitante y progresiva en los tiempos de convulsión (COLIN, 1994) en pacientes que responden al tratamiento y la evidencia de que en humanos, la TEC puede reducir la frecuencia de convulsiones espontáneas en algunos casos de epilepsia intratable (SCHNUR *et al.*, 1989).

Algunos autores postulan que el mecanismo antidepresivo de los fármacos y de la TEC es idéntico y hacen énfasis en los procesos de neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica, pero otros investigadores suponen lo contrario. La administración crónica de antidepresivos y la estimulación crónica por medios eléctricos al cerebro de animales, muestran que ambas técnicas provocan una regulación a la baja (*down-regulation*) de los receptores beta-adrenérgicos, pero con efectos opuestos en la densidad de los receptores serotoninérgicos y que ambas modalidades terapéuticas parecen incrementar la función de la serotonina.

La evidencia clínica nos indica que la TEC posee efectos antidepresivos, antipsicóticos, antimaniacos y antiparkinsonianos,

por lo que no parecería a simple vista lógico esperar que un sólo proceso fuera capaz de explicar los distintos efectos terapéuticos. Por otra parte, la experiencia clínica nos ha permitido observar que pacientes que no responden a dos o más esquemas con antidepresivos si responden a la TEC.

Es probable que frente a esos pacientes que responden favorablemente al tratamiento estemos ante la evidencia de mecanismos de acción diferentes; pero por otra parte, aún sabemos poco sobre la mejor farmacoterapia necesaria para mantener la buena respuesta alcanzada con TEC, y sobre la acción combinada de ambos tratamientos (SACKEIM *et al.*, 1990).

## ASPECTOS CLÍNICOS

Las investigaciones anteriormente descritas son sólo algunos ejemplos de la gran cantidad de información básica que se ha desarrollado en los últimos años relacionada con la TEC. Algunas hacen énfasis en los aspectos prácticos de la aplicación de la TEC y sugieren el registro encefalográfico (EEG) que se ha hecho rutinario con los equipos modernos de TEC. Esta herramienta permite al médico saber que realmente se ha producido una crisis convulsiva encefálica, que ha sido suficientemente prolongada y generalizada y, por último, garantiza que la convulsión ha terminado con lo que puede documentarse su extensión. El observar únicamente la manifestación motora resulta inadecuado para cualquiera de los objetivos anteriores porque, por lo general, no existe correspondencia entre la convulsión encefálica y sus manifestaciones periféricas.

En situaciones comunes, existe una diferencia sistemática entre las duraciones de la convulsión EEG y la motora, donde la actividad de la primera continúa por varios segundos después de que el fenómeno motor ha concluido. De hecho, las crisis observadas en el EEG pueden alcanzar un promedio de duración mayor del 50% que las convulsiones motoras e , incluso , la crisis

EEG puede continuar por varios minutos después de que ha cesado toda actividad muscular visible. Además del EEG visual que se registra en papel o mediante un osciloscopio, existe la posibilidad de contar con el EEG auditivo que convierte a la actividad encefálica en un sonido que fluctúa con la frecuencia y la amplitud del EEG y que corresponde exactamente con el registro visual (SWARTZ y ABRAMS, 1986)

Otro importante avance es el análisis de la convulsión EEG con algoritmos computarizados desarrollados experimentalmente por SWARTZ y ABRAMS (1986) y ABRAMS y SWARTZ (1989) Con ellos es posible determinar el punto de finalización convulsiva que se define como aquel en que la proporción del voltaje convulsivo cae por debajo de la línea basal por al menos dos segundos. Este procedimiento le permite al clínico no especialista en interpretación del EEG contar con un auxiliar de gran precisión para determinar el punto de finalización ictal, lo cual resulta útil porque aproximadamente el 15% de los registros EEG durante TEC tienen un punto de terminación indeterminado aún cuando sean interpretados por electroencefalografistas competentes.

La intensidad de la supresión postictal que -como ya se ha dicho antes- aparece recientemente como un índice confiable de eficacia terapéutica y que ha sido incluido en los análisis computacionales integrados a nuevos equipos de TEC, refleja el grado de rapidez con que cae o se aplanan la amplitud EEG justo después de la terminación de la crisis convulsiva y se computariza como la amplitud media de 3 segundos iniciada 0.5 segundos después de finalizar la convulsión (ABRAMS y COLIN, 1995).

El tercer índice de eficacia de la TEC es la energía convulsiva, que se refiere a la amplitud del trazo EEG durante la crisis. WEINER *et al.* (1991) han demostrado que las crisis provocadas por estímulos cercanos al umbral convulsivo, se caracterizan por una amplitud menor y un modelo ictal menos regular y que al incrementar la intensidad del estímulo se logra una mayor amplitud y

regularidad de la respuesta EEG. Con base en estas observaciones, el índice de energía convulsiva representa la integración de la amplitud EEG a través de la duración total de la convulsión, y es igual al producto de multiplicar la amplitud media integrada por la duración convulsiva.

SWARTZ y ABRAMS (1986) han desarrollado un método computarizado para examinar la correlación entre la duración EEG convulsiva y la duración del fenómeno motor (EMG), dado que el registro EEG bifrontal refleja primariamente la actividad convulsiva de la corteza frontal anterior, mientras que el EMG traduce la actividad convulsiva más posterior en la corteza motora, la correlación entre estas dos mediciones refleja el grado de dispersión o generalización de la actividad convulsiva en el cerebro.

## TEC EN TRASTORNO BIPOLAR

De acuerdo con el informe del Comité Especial de la *American Psychiatric Association*, al evaluar la práctica de la Terapia electroconvulsiva, este método es un tratamiento antidepresivo eficaz en los episodios depresivos mayores, tanto en el contexto de un trastorno unipolar como bipolar. A pesar, de haberse realizado numerosos intentos para determinar los subtipos y características clínicas del trastorno depresivo que tienen algún valor pronóstico respecto a la eficacia del tratamiento, solamente el retraso o inhibición psicomotora ha sido un elemento clínico que consistentemente predice la respuesta favorable a la TEC.

La depresión psicótica muestra respuestas superiores que la no psicótica y los estudios comparativos contra farmacoterapia combinada de antidepresivos y antipsicóticos son muy escasos y no permiten obtener resultados concluyentes. Pero el rápido inicio de la mejoría y la alta probabilidad de ésta, hacen de la TEC un tratamiento especialmente valioso en este grupo de pacientes.

Se sabe que una mejor respuesta se asocia con la menor duración del episodio depresivo; concepto que además de interesante, controvierde la indicación de la TEC como «el último recurso» una vez que se han agotado las estrategias farmacológicas.

En cuanto a la edad del enfermo, se ha podido observar que a mayor edad, mejor respuesta terapéutica y que los enfermos afectivos con sintomatología catatónica responden de manera especialmente favorable. La catatonía se presenta en pacientes con trastornos afectivos graves y es reconocida en el DSM IV como un rasgo especificador de episodio depresivo mayor o de episodio maniaco.

La manía es un síndrome que, cuando se expresa plenamente supone una amenaza para la vida, debido al agotamiento, la agitación y la violencia que potencialmente le acompañan.

En las primeras investigaciones clínicas se supuso que la eficacia de la TEC era similar o superior al carbonato de litio y la clorpromacina. Los estudios prospectivos en manía aguda comparando el efecto de la TEC contra el carbonato de litio y los antipsicóticos típicos han demostrado resultados favorables a la TEC a corto plazo, con tasas de respuesta cercanas al 80%. Sin embargo, no hay estudios que comparen al tratamiento contra los esquemas farmacológicos antimaniacos más recientes (valproato, lamotrigina, antipsicóticos atípicos, y combinaciones).

Estas nuevas estrategias farmacológicas han reservado el empleo de la TEC a enfermos en manía aguda, que no han respondido a los anticonvulsivantes o a los antipsicóticos atípicos. Aunque la mayoría de los pacientes en este caso responden a la TEC, la tasa de respuesta es más baja que entre los pacientes en quienes se utiliza como tratamiento de primera línea. Sin embargo, KARMACHARVA *et al.*, (2008) consideran que es el tratamiento de primera línea en el manejo de la manía delirante.

Es interesante la respuesta obtenida en pacientes cicladores rápidos y en estados mixtos. VALENTI *et al.* (2008) al revisar la literatura en el período 1992 -2007 encontraron tres trabajos que evaluaban la eficacia de la TEC en los estados mixtos. Los autores concluyen que se trata de una terapia eficaz y subutilizada, a la cual las nuevas técnicas de aplicación la hacen más amable, mejor tolerada y más segura.

Por otra parte, el raro síndrome del delirium maniaco representa una indicación primaria para el empleo de la TEC, debido a su alta eficacia y amplio margen de seguridad (APA, 2001).

VIRIT *et al.* (2007) en un interesante trabajo con 70 pacientes bipolares y sus familiares observaron que cuando se le suministra una adecuada información previa al tratamiento, disminuye la aprehensión y la visión negativa, e incluso tanto pacientes como familiares consideran a la TEC como un tratamiento beneficioso.

## CONCLUSIONES

La teoría y la práctica de la TEC han mostrado avances muy significativos en los últimos años, aunque persiste un gran número de incógnitas en cuanto a su mecanismo de acción.

Las aproximaciones a sus efectos neuropsicológicos, cognoscitivos, neurofisiológicos, y neurobiológicos, ofrecen una perspectiva apasionante no sólo respecto a este tratamiento sino también al complejo funcionamiento del encéfalo. Múltiples investigaciones respaldan en forma científica las técnicas actuales y modernas de aplicación de la TEC, especialmente en cuanto a los índices de eficacia, que nos permite estar seguros de haber aplicado el tratamiento en forma óptima y, de esta manera, tener la certeza de que ofrecemos a nuestros pacientes un tratamiento altamente seguro y eficaz.

## REFERENCIAS

- Abrams R. A hypothesis to explain divergent findings among studies comparing the efficacy of unilateral and bilateral ECT in depression. *Convulsive Ther*, 2:253-257, 1986.
- Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press, 1994.
- Abrams R, Swartz CM. *Electroconvulsive therapy apparatus and method for automatic monitoring of patient seizures*. U.S. patent. 4,878, 498, 1989.
- Abrams R. Festschrift editorial. *Convulsive ther* 10: 91-92, 1994.
- Abrams R, Colin R. Aplicación clínica del monitoreo convulsivo electroencefalográfico durante la Terapia Electroconvulsiva. *Salud Mental*.V.18:3 (en prensa), 1995.
- American Psychiatric Association. The practice of electroconvulsive therapy recommendations for the treatment, training and privileging. *Washington*, 2001.
- Bolwing TG, Jorgensen OS. Electroconvulsive therapy effects on synaptic proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 462:140-146, 1986.
- Brandon S, Cowley P, McDonald C, Neville P, Palmer R, Wellstood-Eason S. Electroconvulsive therapy: Results in depressive illness from the Leicestershire trial. *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 288:22-25,1984.
- Breggin PR. *Electroshock*. Its Brain-Disabling Effects. *New York: Springer*, 1979.
- Breggin PR. Neuropathology and cognitive dysfunction from ECT. *Psychopharmacol Bull* 22:476-479, 1986.
- Butler MO, Morinobu S, Dunnan RS. Chronic electroconvulsive seizures increase the expression of serotonin2 receptor mRNA in rat frontal cortex. *J. Neurochem* 61:1270-1276, 1988.
- Calev A, Kochav-Lev E, Tubi N, Nigal D, Chazan S, Shapira B, Lerer B. Change in attitude toward electroconvulsive therapy: Effects of treatment, time since treatment, and severity of depression. *Convulsive ther*. 7:184-189, 1991.
- Calev A, Nigal D, Shapira B, Tubi N, Chazan S, Ben-Yehuda Y. Early and long-term effects of electroconvulsive therapy and depression on memory and other cognitive functions. *J.Nerv. Ment. Dis.*179:526-533, 1991.

- Cameron DE. Production of differential amnesia as a factor in the treatment of schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 1:26-34. 1960.
- Colin R. Terapia electroconvulsiva con pulsos breves: relación entre dosis y tiempo. *Psiquiatría* 10:1,15-23.1984.
- Cronholm B, Ottosson JO. The experience of memory function after electroconvulsive therapy. *Br. J. Psychiatry* 109:251-258. 1963.
- Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bowling TG, Sackeim HA. Does electroconvulsive therapy alter brain structure? *Am. J. Psychiatry* 151:957-970. 1994.
- Fink M. *Convulsive Therapy: Theory and Practice*. New York: Raven Press, 1979.
- Freeman CP, Basson JV, Crighton A. A Double-blind controlled trial of electroconvulsive therapy (E.C.T.) and simulated E.C.T. in depressive illness. *Lancet* 1:738-740, 1978.
- Freeman CP, Kendell RE. ECT: I. Patients' experiences and attitudes. *Br. J. Psychiatry* 137:8-16, 1980.
- Gregory S, Shawcross CR, Gill D. The Nottingham ECT Study. A double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness. *Br. J. Psychiatry* 146:520-524, 1985.
- Ingram A, Saling MM, Schwitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *J ECT* 24(1):3-9 2008.
- Johnstone EC, Deakin JF, Lawler P, Frith CD, Stevens M, McPherson K, Crow TJ. The Northwick park electroconvulsive therapy trial. *Lancet* 2:1317-1320, 1980.
- Karmacharya R, England ML, Ongur D. Delirious mania: Clinical features and treatment response. *J Affect Disord*, enero 2008.
- Kety S. *Biochemical and Neurochemical effects of electroconvulsive shock*. En: Fink M; Kety S, McGaugh J. Williams T, eds. *Psychobiology of Convulsive Therapy*. Washington, D.C. V.H. Winston & Sons, 1974.
- Lambourn J, Gill D. A controlled comparison of simulated and real ECT. *Br. J. Psychiatry* 133:514-519, 1978.
- Lambourn J. *Is cognitive impairment one of the therapeutic ingredients of ECT?* En: Palmer RL, (ed.) *Electroconvulsive therapy: An Appraisal*. New York: Oxford University Press, 97-105, 1981.
- Mac Pherson RD, Loo CK. Cognitive impairment following electroconvulsive therapy does the choice of anesthetic agent make a difference? *J Ect* 24(1):52-56 2008.

- Mattews JD, Blais M, Park L, Wilch C, Baity M, *et al.* The impact of galantamine on cognition and mood during electroconvulsive therapy: A pilot study. *J Psychiatr Res* 42(7):526-31, 2008.
- Nutt DJ, Glue P. *The neurobiology of ECT: Animal studies.* En: The clinical science of electroconvulsive therapy. Washington, D.C: American Psychiatric Press 213-234, 1993.
- Ottosson JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.)* 45:1-141, 1960.
- Pettinati HM, Rosenberg J. Memory self-ratings before and after electroconvulsive therapy: Depression-versus ECT-induced. *Biol. Psychiatry* 19: 539-548, 1984.
- Pettinati HM, Stephens SM, Willis KM, Robin SE. Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT. *Am. J. Psychiatry* 147:1029-1035, 1990.
- Porter RJ, Douglas K, Knight RG. Monitoring of cognitive effects during a course of electroconvulsive therapy: recommendations for clinical practice. *J ECT* 24(1):25-34 2008.
- Post RM, Putnam F, Uhde TW, Weiss SR. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant. Implications for its mechanism of action in affective illness. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 462:376-388, 1986.
- Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action. *Biol. Psychiatry* 18:1301-1310, 1983.
- Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low dose ECT. *Am. J. Psychiatry* 144:1449-1455, 1987.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following responsive electroconvulsive therapy in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol* 10:96-104, 1990.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, *et al.* Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N. Engl. J. Med* 328:839-846, 1993.
- Sackeim HA, Long J, Luber B, Prohovnik I, Devanand DP, Nobler MS. Physical properties and quantification of ECT stimulus: I. Basic Principles. *Convulsive ther* 10:93-123. 1994.

- Sackeim HA. Central issues regarding the mechanisms of action of Electroconvulsive therapy: Directions for future research. *Psychopharmacol. Bull* 30 (3): 381-308, 1994.
- Schnur DB, Mukherjee S, Silver J, Degreef G, Lee C. Electroconvulsive therapy in the treatment of episodic aggressive dyscontrol in psychotic patients. *Convulsive ther.* 5:353-361, 1989.
- Swartz CM, Abrams R. Electroconvulsive therapy apparatus and method for automatic monitoring of patient seizures. *U.S. patent.* 5, 269-302, 1993.
- Swartz HA, Abrams R. An auditory representation of ECT-induced seizures. *Convulsive ther* 2:125-128, 1986.
- Tielkes CE, Comijs HC, Verwijk E, Stek ML. The effects of ECT on cognitive functioning in the elderly: a review. *Int J Psychiatry*, 2008.
- Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 23(1):53-6, 2008
- Vamos M. The cognitive side effects of modern ECT: patient experience or objective measurement? *J ECT* 24(1):18-24 2008.
- Virit O, Ayar D, Savas HA, Yunru M, Selek S. Patient's and their relative's attitudes toward electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT* 23(4):255-59, 2007.
- Weiner RD, Coffey CE. Minimizing therapeutic differences between bilateral and unilateral nondominant ECT. *Convulsive ther* 2:261-265, 1986.
- Weiner RD, Coffey CE, Krystal, AD. The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr. Clin. North Am* 14: 845-869, 1991.
- West ED. Electric convulsion therapy in depression: A double-blind controlled trial. *Br. Med. J. Clin. Res.* 282:355-357, 1981.
- Westreich L, Levine S, Ginsburg P, Wilets I. Patient knowledge about electroconvulsive therapy: Effect of an informational video. *Convulsive ther* 11:1, 1995.

# Psicoeducación: un tratamiento coadyuvante imprescindible\*

*Francesc Colom  
Jan Scott*

Con el estado actual del conocimiento, no educar a un paciente respecto a su diagnóstico, tratamiento y manejo de los síntomas es una forma de mala praxis, del mismo modo que sería iatrogenia no informar a un diabético sobre cómo debe medir sus niveles de glucosa en sangre, cómo debe administrarse la insulina o qué tipo de dieta es la adecuada para su enfermedad.

La psicoeducación forma parte esencial de la buena práctica terapéutica en los pacientes bipolares (GOODWIN, 2003; COLOM y VIETA, 2004; SCOTT y COLOM, 2005), porque es un tratamiento que ha demostrado de forma inequívoca su eficacia profiláctica en la prevención de recaídas y hospitalizaciones en pacientes bipolares eutímicos (COLOM *et al.*, 2003; COLOM *et al.*, 2003).

---

\* Este capítulo fue publicado inicialmente en el libro TRASTORNOS BIPOLARES. Agradecemos a los autores y a los doctores Eduardo Correa, Hernán Silva y Luis Risco, editores del libro, su especial deferencia al autorizarnos su publicación.

Las guías clínicas más actualizadas señalan la necesidad imperiosa de incorporar la psicoeducación en el tratamiento rutinario de los pacientes bipolares pero, a pesar de ello, la formación de la mayoría de psiquiatras en este campo suele ser escasa y, en el mejor de los casos, se confunde la psicoeducación con la mera transmisión de información. Sin embargo, la psicoeducación va mucho más allá e incluye el entrenamiento activo y el modelado conductual de los pacientes.

La ventaja más destacable de la psicoeducación respecto a otros abordajes psicoterapéuticos más complejos, academicistas y menos clínicos es que no requiere un gran entrenamiento por parte del terapeuta. Únicamente precisa el dominio de unos fundamentos básicos sobre la enfermedad bipolar -que cualquier psiquiatra suele manejar-, familiarizarse con el programa psicoeducativo, poseer experiencia en el manejo de grupos y habilidades de comunicación (que de no existir, por otra parte, impedirían el correcto ejercicio de la psiquiatría). Por ello, solemos decir que el entrenamiento en psicoeducación requiere únicamente de seis horas y tres años: seis horas para familiarizarse con la técnica a partir de la docencia de expertos y tres años visitando centenares de pacientes bipolares para saber sus necesidades, inquietudes y actitudes hacia la enfermedad.

Hasta hace bien poco existía un lamentable vacío de evidencias acerca de la utilidad de las intervenciones psicológicas en el tratamiento de las distintas fases del trastorno bipolar, situación que aún parecía más dramática en contraste con los avances en psicoterapia y rehabilitación cognoscitiva que tenía lugar en otras enfermedades psiquiátricas graves (depresión unipolar o esquizofrenia, por ejemplo) y, sobre todo, con la calidad de la investigación clínica y farmacológica en los propios trastornos bipolares.

Afortunadamente, en el que ya se puede considerar como el lustro de oro de la psicoterapia para trastornos bipolares, entre

1999 y 2004 se publican cuatro estudios que aportan evidencia científica en forma de ensayos clínicos aleatorios en revistas de primer nivel internacional, con resultados positivos respecto al uso de distintas clases de psicoterapia en la profilaxis de recaídas en pacientes bipolares (PERRY *et al.*, 1999; COLOM *et al.*, 2003; COLOM *et al.*, 2003; LAM *et al.*, 2003).

En la actualidad, los clínicos disponemos de varias intervenciones psicológicas perfectamente comprobadas que han demostrado su eficacia en la mejora del curso de la enfermedad bipolar. La psicoterapia tiene cabida en el trastorno bipolar especialmente en la fase de eutimia, como tratamiento coadyuvante de mantenimiento. Sin embargo, hasta la fecha no disponemos de estudios que avalen su uso en las fases agudas de la enfermedad.

Entre todas las intervenciones de mantenimiento, la psicoeducación en grupo posee varias ventajas prácticas añadidas, ya que a su gran eficacia (COLOM *et al.*, 2003; COLOM *et al.*, 2003), une su perfecta integración en el modelo médico de la enfermedad bipolar (COLOM *et al.*, 1998), su bajo costo al ser un tratamiento limitado en el tiempo que se imparte en grupo, y su alta aplicabilidad y generabilidad -es un tratamiento para el que no hace falta definir *a priori* un subtipo de paciente según rasgos caracteriales, preferencias o cociente intelectual-. Por otra parte, la psicoeducación integra en un mismo tratamiento los aspectos más relevantes de otros tipos de tratamientos psicológicos comprobados para el trastorno bipolar: la detección precoz de síntomas (PERRY *et al.*, 1999), la regularización de hábitos (COLOM *et al.*, 1998), la mejora del cumplimiento terapéutico (SCOTT y TACCHI, 2002) y el manejo de síntomas y resolución de problemas (LAM *et al.*, 2003). Además, el modelo psicoeducativo se complementa perfectamente con la psicoeducación familiar, un aspecto crucial en el manejo de los pacientes bipolares (REINARES *et al.*, 2002; MIKLOWITZ *et al.*, 2003).

## ¿QUÉ ES LA PSICOEDUCACIÓN?

Psicoeducar no es únicamente explicarle al paciente durante la visita psiquiátrica en qué consiste su enfermedad y cuál es su tratamiento, actitud que por supuesto debe formar parte de la buena práctica de cualquier médico. La psicoeducación va más allá de la mera transmisión de información al paciente e incide en cambios cognoscitivos y comportamentales que se derivan del conocimiento de la enfermedad, tal y como ocurre también en otras enfermedades no psiquiátricas que se benefician de tratamientos similares: enfermedades cardiovasculares (LINDEN, 2000), diabetes (OLMSTED *et al.*, 2002) o el asma (DURNA y OZCAN, 2003).

El tratamiento psicoeducativo tiene, por lo tanto, un carácter claramente preventivo y no es, en ningún caso, válido para abordar un episodio agudo. Por esta razón debemos empezar el tratamiento psicoeducativo cuando el paciente está asintomático.

Este punto no es en absoluto banal: por un lado, la presencia de sintomatología depresiva altera claramente el funcionamiento cognoscitivo del paciente, su capacidad de comprender y asimilar la información (MARTINEZ-ARAN *et al.*, 2002; MARTINEZ-ARAN *et al.*, 2004) y por ende, la oportunidad de aprovechar su participación en el programa. En el otro extremo se encuentra el paciente maníaco, cuya distractibilidad, expansividad, jovialidad o irritabilidad pueden distorsionar seriamente el funcionamiento del grupo, independientemente de que su capacidad para comprender correctamente la información esté más que en entredicho (MARTINEZ-ARAN *et al.*, 2004). Por otra parte, la motivación de los pacientes durante una fase aguda de la enfermedad puede no ser la idónea para obtener rendimiento en su participación; en el caso del paciente deprimido, el exceso de información puede llegar a sobrepasar su capacidad de afrontamiento y facilitar la rumiación de los síntomas y la ansiedad. Los pacientes con estados mixtos pueden tener expectativas inadecuadas respecto a la

psicoeducación -en el sentido de esperar una curación “milagrosa”, ajena a los fármacos que nuestra intervención no puede, obviamente, proporcionarles- y monopolizar el grupo con sus quejas, del mismo modo que el paciente (hipo)maníaco resulta ser un elemento distorsionador en cualquier trabajo en grupo.

Al revisar la literatura encontramos varios estudios pioneros en la psicoeducación del paciente bipolar aunque, por desgracia, las medidas de eficacia utilizadas en estas publicaciones no suelen ser las más válidas. Algunos estudios utilizan como medida de eficacia la opinión del paciente respecto al propio tratamiento (VAN GENT *et al.*, 1998). Evidentemente, no consideramos la opinión del paciente como una buena medida de eficacia, aunque sin duda es un dato interesante respecto a la factibilidad de un programa determinado. Otros estudios miden los cambios logrados en el conocimiento del paciente acerca de su enfermedad, pero no miden su repercusión sobre el curso posterior, con lo que no podemos saber el valor terapéutico real de la intervención (PEET y HARVEY, 1991).

La medida de eficacia terapéutica debe ser, como en el caso de los fármacos, un parámetro clínico objetivable, que suministre una idea exacta sobre el efecto y repercusión de una información en el curso de determinada enfermedad. En el tratamiento de mantenimiento de los trastornos bipolares, la mejor medida es, sin duda alguna, el número de recaídas y hospitalizaciones más que otras medidas indirectas en forma de escalas o manifestaciones subjetivas del paciente.

## ASPECTOS TÉCNICOS DE LA PSICOEDUCACIÓN

### Número y tipo de pacientes

El tamaño ideal de un grupo psicoeducativo es de 8-12 pacientes. El formato en grupo es prácticamente imprescindible para la psicoeducación, sobre todo si tenemos en cuenta que el modelado

y las experiencias compartidas juegan un papel central. Podríamos afirmar que la psicoeducación individual es prácticamente imposible, aunque algunos módulos como la detección precoz de episodios pueden llevarse a cabo en sesiones individuales. Dado que la tasa de abandonos suele situarse cerca del 25%, hemos observado que suele ser útil iniciar el grupo con unos 15 ó 16 pacientes, que una vez transcurridas las primeras cuatro o cinco sesiones se acaban reduciendo a unos 10 o 12.

Entre las razones que tienen nuestros pacientes para dejar el grupo destacaremos, evidentemente, el hecho de presentar una recaída (que excluye automáticamente al paciente del grupo, sobre todo si es una manía o un episodio mixto), padecer un trastorno de la personalidad comórbido o un trastorno por abuso o dependencia de sustancias.

Es interesante que los grupos sean heterogéneos en cuanto a género. Respecto a la edad de los pacientes es aconsejable que haya al menos dos grupos de edad: la mitad de los pacientes pueden ser jóvenes con un debut reciente y la otra mitad pueden ser pacientes algo más veteranos -en esa difícil franja de edad de los cuarenta-, lo cual hemos observado que facilita el aprendizaje por modelado de los más jóvenes y aumenta la adhesión de los más experimentados, que en algunas sesiones actúan prácticamente como coterapeutas, con intervenciones del tipo “yo antes hacía como tú, chico, salía de noche y dejaba la medicación, y me fue fatal”. A pesar de ello, es recomendable no incluir a pacientes con demasiados episodios porque debido al deterioro cognoscitivo, podrían no beneficiarse del tratamiento, según hemos observado en nuestros propios estudios (datos sin publicar) y ha sido constatado en estudios de terapia cognoscitivo-conductual (SCOTT y COLOM, 2005).

Podemos incluir en el grupo tanto a pacientes con un trastorno bipolar I o II, pero excluimos a los pacientes con un trastorno esquizoafectivo, al considerar que tienen características clínicas muy diferentes.

## Los terapeutas

Es recomendable contar con un terapeuta y dos coterapeutas, que puede ser un psicólogo, un psiquiatra o una enfermera especializada en psiquiatría. En todos los casos es fundamental que tengan experiencia suficiente en el manejo de grupos y en el tratamiento de trastornos bipolares.

## Material necesario

El material necesario para implementar un programa psicoeducativo es espectacularmente barato: una sala preparada para albergar a un grupo de 15-20 personas, y que en lo posible cuente con una pizarra. Al final de cada sesión repartiremos un resumen escrito de la misma, que suele ser muy útil para actuar como recordatorio y evitar que los pacientes tomen constantemente notas y que ello los inhiba de participar activamente en el grupo.

El material de las sesiones debe estar escrito en un lenguaje sencillo y accesible para alguien sin formación sanitaria, debe ser respetuoso pero a la vez claro y contundente en sus afirmaciones. Este material está disponible en nuestro manual de psicoeducación (COLOM y VIETA, 2004).

## Organización de las sesiones

Las sesiones duran 90 minutos, y su frecuencia debe ser semanal. Prácticamente todas las sesiones siguen un mismo guión en común, que consiste en unos quince o veinte minutos de “calentamiento” en los que se invita a los pacientes a plantear cuestiones que hayan quedado pendientes de la anterior sesión o dudas que hayan surgido en esa oportunidad. Seguidamente se aborda el tema de la sesión (Tabla 1).

La última media hora se dedica a discutir abiertamente el tema abordado en la sesión. El terapeuta anima a los pacientes a participar y procura que ninguno de los enfermos monopolice la sesión.

**TABLA 1**  
Temas de las sesiones semanales del Programa psicoeducativo para el trastorno bipolar de Barcelona

1. Introducción
2. ¿Qué es la enfermedad bipolar?
3. Factores etiológicos y desencadenantes
4. Síntomas (I): manía e hipomanía
5. Síntomas (II): depresión y episodios mixtos
6. Curso y pronóstico
7. Tratamiento (I): estabilizadores del estado de ánimo
8. Tratamiento (II): antimaníacos
9. Tratamiento (III): antidepresivos
10. Niveles plasmáticos: litio, carbamazepina y valproato
11. Embarazo y consejo genético
12. Psicofarmacología *versus* terapias alternativas
13. Riesgos asociados al abandono del tratamiento
14. Sustancias psicoactivas: riesgos en la enfermedad bipolar
15. Detección precoz de los episodios maníacos e hipomaniacos
16. Detección precoz de los episodios depresivos y mixtos
17. ¿Qué hacer cuando se detecta una nueva fase?
18. Regularidad
19. Técnicas para el control del estrés
20. Estrategias para la solución de problemas
21. Sesión final

Modificado de: Colom y Vieta. 2004.

## OBJETIVOS DE LA PSICOEDUCACIÓN

El objetivo general de la psicoeducación es reducir el número de recaídas del paciente y facilitarle un mejor manejo de la enfermedad que padece. Para ello, se trabaja especialmente el tema de la aceptación del diagnóstico, la detección precoz de nuevos episodios, el manejo de síntomas y la adherencia al tratamiento farmacológico. La tabla 2 recoge los objetivos detallados de la psicoeducación, entre los cuales son prioritarios

el cumplimiento terapéutico y su abordaje, la detección de pródromos y el manejo de los síntomas.

**TABLA 2**  
**Objetivos del tratamiento psicoeducativo para pacientes bipolares**

Objetivos de primer nivel

- Conciencia de enfermedad.
- Detección precoz de los síntomas prodrómicos.
- Cumplimiento del tratamiento.

Objetivos de segundo nivel

- Control del estrés.
- Evitar el abuso de sustancias.
- Lograr regularidad en el estilo de vida.
- Prevenir la conducta suicida.

Objetivos de tercer nivel

- Incrementar el conocimiento y el afrontamiento de las consecuencias psicosociales de episodios pasados y futuros.
- Mejorar la actividad social e interpersonal entre episodios.
- Afrontamiento de los síntomas residuales subsindrómicos y del deterioro.
- Incrementar el bienestar y mejorar la calidad de vida.

## Mejorar la conciencia de enfermedad

Los psicólogos y psiquiatras solemos creer erróneamente que nuestros pacientes aceptan su diagnóstico al cabo de unas pocas sesiones de trabajo con ellos. La realidad es bien distinta. Adquirir una buena conciencia de enfermedad es un proceso complejo que incluye aspectos del propio modelo de salud, expectativas de proyecto vital, aspectos de la personalidad y posee un fuerte componente sociocultural. Por ello, el proceso requiere tiempo, incluso algunos años.

La psicoeducación puede acelerar este proceso, facilitando con ello que el paciente esté predispuesto a adquirir hábitos de salud adecuados y adherirse mejor al tratamiento farmacológico. No tendría sentido alguno una intervención breve destinada

únicamente a la identificación precoz de síntomas si antes no nos hemos asegurado que nuestros pacientes entienden -y en cierta medida aceptan- qué es el trastorno bipolar y por qué y cómo aparecen sus síntomas.

Las sesiones sobre el concepto de enfermedad suelen resultar muy interesantes para nuestros pacientes, que en ocasiones reaccionan con sorpresa ante determinadas afirmaciones. Suelen ser las sesiones más “abiertas”, en las que se invita a los pacientes a dar su parecer respecto al tema que se está abordando. La finalidad de este enfoque no es otra que hacernos una idea de cuál es el modelo de enfermedad que manejan nuestros pacientes para saber exactamente sobre qué puntos debemos insistir más, conocer cuáles son los prejuicios que tienen acerca de la enfermedad, y detectar los elementos de culpabilidad. Un tema que debemos tener en cuenta al abordar la conciencia de enfermedad es el estigma, la desconsideración social hacia los trastornos mentales y la forma en que los pacientes pueden explicar su diagnóstico en su entorno.

Otro aspecto imprescindible a tener en mente es el aprendizaje de la técnica del gráfico vital (carta de vida), técnica que es de gran ayuda, aunque a algunos pacientes los angustia mucho.

## **Detección precoz de pródromos y manejo de síntomas**

Existen datos muy sólidos, con estudios con una muestra suficiente, tratamientos altamente estructurados y diseños de investigación con una metodología muy rigurosa que apoyan la eficacia de la detección precoz de episodios. Quizás el mejor estudio sobre intervención psicológica individual en trastornos bipolares es el de PERRY *et. al.*, (1999) en el cual el tipo de intervención utilizado comprendía un número variable de sesiones -entre siete y doce- en las que el terapeuta -con un abordaje claramente psicoeducativo- ayudaba al paciente a identificar cuáles

eran sus señales de recaída más habituales. Los resultados indican que los pacientes del grupo de tratamiento (N= 34) tardaban más tiempo en presentar una recaída maníaca y, al final del seguimiento, presentaban menos recaídas maníacas que el grupo control (N= 35). No parecía haber efecto alguno de prevención de los episodios depresivos.

COLOM *et al.* (2003) en el marco de un programa psicoeducativo que explicaremos posteriormente, llevaron a cabo una intervención en grupo destinada a mejorar la identificación de las señales de recaída. Los resultados, a los dos años de seguimiento fueron positivos para el grupo de tratamiento (N= 60), comparados con el grupo control de intervención no estructurada (N= 60); los pacientes tratados presentaron un número significativamente menor de episodios de manía/hipomanía, mixtos y depresivos y una mayor duración de los períodos de eutimia previos a la primera recaída tras el tratamiento psicológico. Dado que nuestra intervención no se centraba únicamente en la detección de pródromos, sino que también abordaba aspectos de cumplimiento y regularidad de hábitos, a partir de nuestros datos no podemos afirmar de forma concluyente que la detección de pródromos sea eficaz. Para afinar en este sentido y separar el peso de cada intervención diseñamos un estudio similar al descrito, utilizando como muestra una población de bipolares con probado buen cumplimiento, para poder afirmar que, de existir alguna mejora clínica tras el tratamiento, ésta no sería atribuible a la mejora de la adhesión. Los resultados fueron también positivos (COLOM *et al.*, 2003). Los 25 pacientes bipolares tipo I incluidos en el grupo de tratamiento tuvieron un curso significativamente mejor que los 25 pacientes bipolares tipo I incluidos en el grupo control, que recibían únicamente un tratamiento no estructurado. Dado que estos pacientes eran todos buenos cumplidores, descartamos que la mejoría pudiera ser debida a cambio en los hábitos de adhesión; el factor que mejoraba el curso de la enfermedad en los pacientes tratados era, básicamente, su capacidad superior para detectar en forma precoz las señales de recaída clínica.

Existen, por lo tanto, dos estudios de alta calidad que demuestran la eficacia de la intervención psicológica en la detección de pródomos como intervención exclusiva (PERRY *et al.*, 1999; COLOM *et al.*, 2003) y uno que señala su eficacia como parte de un programa más amplio de psicoeducación (COLOM *et al.*, 2003).

## Evitar el uso de tóxicos

Prácticamente la mitad de los pacientes bipolares -concretamente el 46%- cumple los criterios del DSM-IV de abuso o dependencia del alcohol (BROWN, 2005). De acuerdo con los datos del *Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, el riesgo de que un paciente bipolar presente una drogodependencia es más de seis veces mayor que el riesgo de la población general y algo más elevado si hablamos únicamente de pacientes con un trastorno bipolar tipo I (REGIER *et al.*, 1990). Por otra parte, varios de nuestros pacientes no llegan a cumplir criterios para abuso o dependencia de sustancias aun cuando consumen con cierta asiduidad alcohol u otros tóxicos, y hemos de tener en cuenta que el mero consumo de alcohol, cannabis, y otros tóxicos, aún sin llegar a cantidades de abuso, puede actuar como factor desencadenante de nuevos episodios.

La psicoeducación pretende incidir sobre la conducta de consumo más que sobre el abuso o dependencia, circunstancias que requerirían una derivación específica, que también se ha mostrado eficaz (WEISS, 2004; BROWN, 2005). Es decir, se trata de prevenir el consumo de sustancias para controlar un potencial factor desencadenante.

Por este motivo es fundamental abordar no sólo los riesgos de aquellas sustancias tradicionalmente consideradas como tóxicas -alcohol, marihuana, cocaína y otros estimulantes, alucinógenos, opiáceos- sino que también dedicaremos un tiempo considerable a advertir a nuestros pacientes acerca del mal uso del café, porque muchos pacientes bipolares tienden a beber café en exceso,

utilizándolo muchas veces como estimulante para compensar su clínica subdepresiva. Esta conducta implica, obviamente, un riesgo debido -sobre todo- a su impacto sobre la calidad del sueño.

Por otra parte, es importante incidir en las cuatro formas clásicas de interferencia entre consumo de sustancias y trastorno bipolar, dado que este aspecto puede ayudar a nuestros pacientes a comprender mejor su problema de consumo:

1. Muchos pacientes inician el consumo de tóxicos como “automedicación”, es decir, buscando aliviar alguno de sus síntomas. Por ejemplo, pueden consumir cocaína para vencer la anergia o apatía depresiva o consumir opiáceos, alcohol o cannabis para disminuir la ansiedad. Ante esta circunstancia debemos advertir a nuestros pacientes que el consumo de tóxicos empeora el curso de la enfermedad.
2. El consumo de tóxicos es un potente desencadenante de nuevos episodios y, aunque no todos los tóxicos tienen el mismo riesgo, es esencial advertir a los pacientes acerca de este riesgo.
3. Los tóxicos pueden, a su vez, enmascarar los síntomas afectivos y “ensuciar” su presentación, prestándose a inducir confusión diagnóstica.
4. Para aquellos pacientes en los que el consumo crónico de pequeñas cantidades de tóxicos no induce nuevos episodios, es importante utilizar el argumento irrefutable del empeoramiento del curso a mediano plazo.

La importancia de evitar el consumo de tóxicos para mejorar el curso del trastorno bipolar está presente durante todo el programa psicoeducativo. Si bien, desde el punto de vista didáctico hemos dedicada una expresión *ad hoc* a este tema, también es abordado en otras sesiones (causas y desencadenantes, curso, tratamientos alternativos, actuación ante una descompensación, regularidad, etcétera).

## La importancia de la regularidad de hábitos y el manejo del estrés

Tanto la regularidad de hábitos como el manejo del estrés son aspectos de gran importancia en el curso del trastorno bipolar. Mejorar estos dos aspectos ya posee, de por sí, una cierta eficacia profiláctica (FRANK *et al.*, 1997).

En el caso de la psicoeducación, al diseñar el programa se dispusieron únicamente dos sesiones para abordar explícitamente estos puntos, al final del programa, que actuaran como “recordatorio” de lo dicho durante el mismo, porque son dos temas que, según vimos en los distintos pilotos desarrollados, fueron aportados por los propios pacientes- como algo importante a tener en cuenta desde el comienzo.

La mayoría de los pacientes bipolares tiende a organizar su tiempo en forma algo desordenada, sin tener en cuenta los aspectos de regularidad que les ayudarían a mantener compensada su enfermedad. Regularizar los horarios y estructurar mejor las actividades debe ser, por lo tanto, uno de los puntos clave en cualquier intervención individual con un paciente bipolar. En grupo, podemos tratar únicamente de transmitir esta importancia a modo de información, pero no tenemos tiempo para trabajar con técnicas como el registro de actividades, que suelen ser útiles con los pacientes bipolares.

## PSICOEDUCACIÓN DE LAS FAMILIAS DE PACIENTES BIPOLARES

La familia del paciente bipolar suele jugar un papel crucial tanto en la adherencia terapéutica como en el manejo de síntomas y la toma de conciencia de enfermedad. Por lo tanto, completar la psicoeducación de nuestros pacientes con la psicoeducación de sus familias es una forma idónea de asegurar que los cambios

comportamentales que deben derivarse de la psicoeducación no se verán impedidos -sino, por el contrario, facilitados- por el entorno del paciente.

Resulta evidente que la enfermedad del paciente y el funcionamiento familiar se influyen mutuamente. La importancia del estrés ambiental en la evolución del trastorno bipolar, la carga experimentada por los familiares que conviven con el paciente y la necesidad de las familias de recibir más información sobre el trastorno y sus estrategias de afrontamiento, son algunas de las razones que fundamentan la introducción de intervenciones psicoeducativas centradas en la familia del paciente bipolar (REINARES *et al.*, 2002).

Hasta la fecha, varios estudios sugieren que la intervención familiar junto al tratamiento farmacológico constituye un recurso eficaz para mejorar la evolución de los pacientes bipolares. La intervención familiar de tipo psicoeducativo pretende dotar a las familias de una serie de conocimientos que permitan mejorar su comprensión sobre la enfermedad, así como facilitar cambios en sus actitudes y conductas, optimizando las estrategias de afrontamiento ante el trastorno (REINARES *et al.*, 2002).

Algunos autores señalan el efecto de la intervención familiar sobre la reducción del número de recaídas (MIKLOWITZ y GOLDSTEIN, 1990; MIKLOWITZ *et al.*, 2000) o de ingresos (DAVENPORT *et al.*, 1977). Sin duda alguna, es el estudio de MIKLOWITZ *et al.* (2000) el que más destaca por su rigor metodológico: pacientes bipolares, tras un episodio agudo, fueron aleatoriamente asignados a una intervención familiar ( $n = 31$ ) consistente en psicoeducación, entrenamiento en habilidades de comunicación y entrenamiento en resolución de problemas o al tratamiento habitual con dos sesiones educativas ( $n = 70$ ). Los resultados sugieren que la intervención familiar reduce el número de recaídas y mejora la sintomatología depresiva, aunque no la maníaca. Los cambios más sustanciales se obtuvieron en familias de alta emoción expresada.

También se ha señalado la eficacia de la intervención familiar sobre la mejoría de la sintomatología y del funcionamiento sociolaboral de los pacientes (CLARKIN *et al.*, 1990; GLICK *et al.*, 1993), así como su influencia en la mejora del funcionamiento global y de la adherencia terapéutica de los pacientes (CLARKIN *et al.*, 1998), ésta última podría estar relacionada con la actitud de los familiares hacia la farmacoterapia durante la intervención.

Los estudios mencionados destacan la influencia positiva de la intervención familiar sobre el curso clínico de los pacientes bipolares, no obstante, ser escasos y presentar múltiples fallas metodológicas, como el tamaño reducido de las muestras y su heterogeneidad, la escasa duración de los períodos de seguimiento y la ausencia de control sobre algunas variables (comorbilidad, patología de los familiares, acontecimientos vitales, tratamiento farmacológico) que podrían condicionar la evolución de los pacientes. El estado sintomático de los pacientes es muy variable entre los diferentes estudios, aunque en su mayoría se centra en pacientes recientemente hospitalizados. Así mismo, también resulta muy diverso el número de sesiones que constituyen cada intervención.

Para poder generalizar los resultados obtenidos es fundamental incrementar el número de estudios con mayor rigor metodológico y evaluar con mayor precisión, no sólo el tipo de intervención que resulta más eficaz, sino también cuáles son las variables sobre las cuales es necesario incidir para lograr el efecto terapéutico deseado.

## CONCLUSIONES

Finalizaremos el capítulo, tal como lo empezábamos, recordando que implementar la psicoeducación en el tratamiento profiláctico de nuestros pacientes bipolares no es sólo recomendable, sino imprescindible.

La psicoeducación no es únicamente una técnica; es ante todo una actitud. La actitud de implicar al paciente en su tratamiento. La actitud de darle herramientas y no limitarnos a prescribir. La actitud de satisfacer el derecho fundamental de nuestros pacientes a la información.

## REFERENCIAS

- Brown ES. Bipolar disorder and substance abuse. *Psychiatr Clin North Am* 28:415-25, 2005
- Clarkin JF, Glick ID, Haas GL, *et al.* A randomized clinical trial of inpatient family intervention: V Results for affective disorders. *J Affect Disord* 18:17-28, 1990.
- Clarkin JF, Carpenter D, Hull J, *et al.* Effects of psychoeducational intervention for married patients with bipolar disorder and their spouses. *Psychiatr Serv* 49:531-3, 1998.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, *et al.* What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 67(1):3-9, 1998.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, *et al.* A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 60:402-7, 2003.
- Colom F, Vieta E, Reinares M, *et al.* Psychoeducation efficacy in bipolar disorders beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 64:1101-5, 2003.
- Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 6:480-6, 2004.
- Colom F, Vieta E. Manual de psicoeducación para el trastorno bipolar. *Barcelona, Ars Medica, 2004.*
- Davenport YB, Ebert MH, Adland ML, *et al.* Couple group therapy as an adjunct lithium maintenance of the manic patient. *Am J Orthopsychiatry* 47:495-502, 1997.
- Durna Z, Ozcan S. Evaluation of self-management education for asthmatic patients. *J Asthma* 40:631-43, 2003.

- Frank E, Hlastala S, Ritenour A, *et al.* Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: Results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biol Psychiatry* 41:1165-73, 1997.
- Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, *et al.* Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: Effects of changing treatment modality. *J Abnorm Psychol* 108:579-87, 1999.
- Glick ID, Clarkin JF, Haas GL, *et al.* Clinical significance of inpatient family intervention: Conclusions from a clinical trial. *Hosp Community Psychiatry* 44:869-73, 1993.
- Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Psychopharmacol* 17(2):149-73, 2003.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P, *et al.* A Randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. Outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 60:145-52, 2003.
- Linden W. Psychological treatments in cardiac rehabilitation: Review of rationales and outcomes. *J Psychosom Res* 48:443-54, 2000.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, *et al.* Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 46 (1 Suppl): 165-215, 2002.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, *et al.* Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161:262-70, 2004.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, *et al.* A Randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:904-12, 2003.
- Miklowitz DJ, Goldstein MJ. Behavioral family treatment for patients with bipolar affective disorder. *Behav Modif* 14:457-89, 1990.
- Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, *et al.* Family focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 48:582-92, 2000.
- Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, *et al.* The effects of Psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type I diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 32:230-9, 2002.
- Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: I. A standard education program for patients. *Br J Psychiatry* 158:197-200, 1991.

- Perry A, Tarrrier N, Morriss R, *et al.* Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1318:149-53, 1999.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 2511-8, 1990.
- Reinares M, Colom F, Martínez-Aran A, *et al.* Therapeutic interventions focused on the family of bipolar patients. *Psychother Psychosom* 71:2-10, 2002.
- Scott J, Colom F. Psychosocial treatments for bipolar disorders. *Psychiatr Clin North Am* 28:371-84, 2005.
- Scott J, Tacchi MJ. A pilot study of concordance therapy for individuals with bipolar disorders who are non-adherent with lithium prophylaxis. *Bipolar Disord* 4:386-92, 2002.
- Van Gent EM, Vida SL, Zwart FM. Group therapy in addition to lithium therapy in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Belg* 88:405-18, 1988.
- Weiss RD. Treating patients with bipolar disorder and substance dependence: lessons learned. *J Subst Abuse Treat* 27:307-12, 2004.



# Psicoterapia en el trastorno bipolar

*Nancy Colimon Ardila, MD*

## CONFRONTACIÓN DE DOS PARADIGMAS

Antes de la utilización del litio en el manejo del Trastorno Bipolar (TB) en la práctica diaria se demostró que resultaba difícil lograr el control del trastorno con terapias psicológicas, exclusivamente, especialmente cuando los episodios maníacos y depresivos se acompañaban de síntomas psicóticos.

Con el desarrollo de la teoría psicoanalítica, algunos autores sugirieron a la psicoterapia de índole psicodinámica como la única herramienta eficaz para lograr el control de los síntomas del enfermo bipolar, (BENSON, 1975), pero rápidamente vino el desencanto al observar, que a pesar de la regularidad en las sesiones el enfermo recaía y presentaba nuevas crisis afectivas. De hecho, hacia los años 70 algunos autores como FROMM-REICHMANN y YALOM afirmaban que los pacientes bipolares no eran buenos candidatos para la psicoterapia y que su manejo en grupos era “desastroso”, razón por la cual, durante varias décadas no se consideró la posibilidad de combinar la prescripción del litio con el abordaje psicoterapéutico.

De otro lado, suponer que el tratamiento farmacológico no asociado con intervenciones psicosociales resultaba suficiente para alcanzar la estabilidad del enfermo bipolar, mostró ser también un planteamiento erróneo, porque aun cuando los pacientes tengan adecuada adherencia a los medicamentos, adherencia que en los diferentes estudios no sobrepasa el 40%, presentan en los períodos de eutimia dificultades para la resolución de conflictos y problemas en las relaciones interpersonales que favorecen la aparición de las crisis. (SAJATOVIC, 2004).

Los mitos que apoyan la idea de no introducir técnicas psicoterapéuticas durante el tratamiento farmacológico, estaban basados en el concepto que predominaba en la época, de que el TB, a diferencia de la esquizofrenia, no ocasionaba deterioro cognoscitivo y que el paciente bipolar se recuperaba totalmente en los períodos de eutimia o inter episódicos.

## VALIDEZ CLÍNICA DE LAS PSICOTERAPIAS

Desde el punto de vista epidemiológico y de la evidencia no era posible valorar la efectividad de las psicoterapias porque no se contaba con escalas ni patrones de medida que permitieran llevar a cabo seguimientos longitudinales de la evolución del cuadro clínico ni con estudios controlados que demostraran su eficacia clínica. De hecho, en el período 1960-1995 solo fueron publicados 20 estudios que presentaban fallas metodológicas, como ser realizados con muestras pequeñas de pacientes, carecer de aleatoriedad e incapacidad para diferenciar los tipos de episodios (LAM, 2006). Este hecho contrastaba con el descubrimiento de los correlatos biológicos y genéticos que estimularon a algunos autores a afirmar que resultaba innecesario el uso de cualquier otra estrategia terapéutica diferente al uso de psicofármacos.

Hoy en día, la controversia comienza a resolverse y se considera indispensable el uso de intervenciones psicosociales con técnicas correctamente aplicadas conjuntamente con la prescripción de

psicofármacos para controlar adecuadamente los síntomas, desde el primer episodio afectivo, para disminuir en los enfermos y en su familiares el impacto que produce el padecer un trastorno crónico y recurrente como el TB, y, por último, para superar las barreras que limitan la adherencia al tratamiento.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO

Los objetivos del empleo de estrategias psicoterapéuticas en el manejo del TB son: reducir el riesgo de suicidio, disminuir el déficit cognoscitivo, mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, modificar los factores de riesgo social, aumentar la aceptación del trastorno por parte del paciente y su familia, mejorar la habilidad de los pacientes para manejar los factores de estrés, reconocer los síntomas prodrómicos, mejorar la autoestima y reducir las hospitalizaciones. (CRAIGHEAD 1990)

El uso de diferentes técnicas de psicoterapia (terapia cognoscitiva y comportamental, psicoterapia interpersonal y de ritmo social, terapia centrada en la pareja y la familia, terapia sistémica, la terapia de adherencia al tratamiento farmacológico, psicoeducación, terapia de grupos homogéneos) en combinación con la administración de psicofármacos ha demostrado aumentar la eficacia en el manejo de la patología bipolar, especialmente en la prevención de las recaídas de episodios maníacos más que de episodios depresivos y se ha podido observar que se obtienen mejores resultados si los pacientes inician el proceso psicoterapéutico cuando se encuentran eutímicos. (DUBOVSKY 2007) Lamentablemente, no se ha podido identificar en los pacientes bipolares los predictores de respuesta a la terapia psicológica.

## VULNERABILIDAD AL ESTRÉS

En la actualidad, tal como lo postula el modelo de vulnerabilidad al estrés (ZUBIN y SPRING, 1977), se acepta que las influencias

ambientales juegan junto con las genéticas y biológicas un papel fundamental en el TB. MIKLOWITZ y FRANK (1999) explican las recurrencias del TB como el resultado de la combinación de factores biológicos, acontecimientos vitales estresantes de tipo agudo, formas crónicas de estrés familiar y alteraciones del ritmo social y circadiano.

Se ha identificado que los eventos emocionales adversos (conflictos en las relaciones interpersonales, especialmente de pareja y familia) constituyen un factor que predispone la aparición de nuevos episodios afectivos. De otra parte, los pacientes bipolares con altos niveles de ansiedad emplean estrategias inadecuadas para prevenir las recaídas como excesivo auto monitoreo y restricciones extremas en su estilo de vida y evitación del contacto social para evitar el rechazo y el estigma del diagnóstico, conductas que se intensifican, cuando las recaídas ocurren a pesar de cumplir adecuadamente con el tratamiento farmacológico.

Algunos estudios en pacientes crónicos entrevistados luego del último episodio demostraron que en un alto porcentaje (70%) sufrieron pérdidas económicas o del empleo o dificultades en su relación de pareja que podrían considerarse como eventos “disparadores”, pérdida de la autoestima, o daños severos en las relaciones con sus familiares por las conductas bizarras relacionadas con el episodio maniaco, lo cual genera sentimientos de culpa e inutilidad, que dan origen a la disforia, sentimiento que suele suceder a los episodios maniacos. (KIM, 2007).

## TERAPIA INTERPERSONAL

KLERMAN (1984) al tener en cuenta las alteraciones en las dinámicas de relación que se observan en los pacientes bipolares y especialmente en los pacientes deprimidos, desarrolló un modelo de intervención encaminado a mejorar la comunicación interpersonal y el desempeño de roles. Años más tarde, FRANK *et al.* (1994) basados en los principios de la terapia interpersonal

de Klerman y en el modelo de inestabilidad de GOODWIN y JAMISON (1990) desarrollaron la terapia interpersonal y de ritmo social que busca restablecer los ritmos circadianos, haciendo énfasis en la regulación del sueño y en las rutinas cotidianas e involucra las interacciones sociales y las relaciones interpersonales y no tiene duración definida dado la tendencia a la cronicidad que exhibe el TB.

La terapia está basada en el principio de sincronización de los ciclos (*zeitgeber*) y postula que la regularización de las rutinas sociales, la estabilidad en las relaciones interpersonales y la identificación y manejo de los posibles precipitantes de las alteraciones del ritmo tienen un efecto protector en la recurrencia de los trastornos del estado de ánimo. La intervención suele iniciarse inmediatamente después de la crisis, porque en este período los individuos se encuentran más motivados a realizar cambios en su estilo de vida para prevenir recaídas.

FRANK *et al.* (2005) publicaron un estudio con 175 pacientes con episodios maníacos agudos que dividieron en forma aleatoria en 4 grupos: el primero con terapia interpersonal y de ritmo social (IPSRT) asociado a manejo clínico en las fases aguda y de mantenimiento; el segundo con manejo clínico exclusivamente; el tercero IPSRT en fase aguda y manejo clínico en fase de mantenimiento y viceversa en el último grupo, observando un mejor desenlace en los grupos que recibieron ambas intervenciones. En este estudio el tratamiento se centró en la relación entre los síntomas del estado de ánimo y la calidad de las relaciones sociales y de los roles sociales y la importancia del mantenimiento de la regularidad de las rutinas diarias.

## TERAPIA COGNOSCITIVO-COMPORTAMENTAL

La terapia cognoscitivo-comportamental (TCC) ha demostrado ser eficaz en el manejo de pacientes con depresión y sus métodos han sido extrapolados y aplicados a enfermos bipolares.

LAM y MCCRONE (2005) en un seguimiento durante 30 meses observaron reducción en las tasas de recaída, aumento en la adherencia al tratamiento farmacológico, mejoría del funcionamiento psicosocial, menor duración de los episodios y menor número de hospitalizaciones.

LAM (2006) en un estudio piloto con 25 pacientes con TB-I en tratamiento farmacológico que recibieron 12-20 sesiones de TCC en un lapso de seis meses observó que ninguno de los enfermos había sido hospitalizado al año de seguimiento y que exhibían mejores estrategias de afrontamiento de los estresores, así como mayor claridad en la identificación de síntomas prodrómicos tanto de los episodios maníacos como de los depresivos.

La mayoría de los estudios que incluyen TCC han sido desarrollados con pacientes con TB-I pero SCOTT y PAYKEL (2006) publicaron un trabajo realizado con 42 pacientes e incluyeron en el grupo de estudio a pacientes bipolares II habiendo obtenido resultados similares. Infortunadamente la muestra es insuficiente para extrapolar las conclusiones.

MIKLOWITZ y OTTO (2007) al evaluar un grupo de 152 pacientes bipolares, durante 9 meses, de los cuales 84 pacientes recibieron 30 sesiones de psicoterapias de distintos enfoques especialmente cognoscitivo comportamental y fueron comparados con un grupo que participó en 3 sesiones de psicoeducación, observaron que el grupo que recibió psicoterapia mostró un mejor funcionamiento global.

Autores como COLOM y VIETA (2004) sostienen que la TCC no resulta tan útil en la depresión bipolar como en la depresión unipolar, porque en la primera predominan los síntomas comportamentales como la apatía, la fatiga y la hipersomnia y son menos frecuentes las cogniciones negativas.

## PSICOEDUCACIÓN

Aun cuando la psicoeducación en sí misma no es considerada como psicoterapia, autores como PERRY *et al.* (1999), COLOM y VIETA (2004) y SIMON *et al.* (2005) señalan que es efectiva en la prevención de recaídas de episodios bipolares. Resulta obvio suponer que mejorar el conocimiento del paciente acerca de su trastorno y del tratamiento farmacológico favorece el autocontrol, el auto monitoreo y la detección temprana de los síntomas de la enfermedad. Este enfoque ha sido propuesto para manejo en grupos con propuestas metodológicas serias especialmente las de COLOM y VIETA que conforman un programa estructurado dentro de un enfoque terapéutico integral y multidisciplinario.

COLOM y SCOTT abordan en forma detallada esta estrategia terapéutica en otro capítulo de este libro.

## INTERVENCIÓN FAMILIAR

Los avances farmacológicos y la consecuente desinstitucionalización de los pacientes con trastornos mentales facilitaron que la familia asumiera la función de cuidadora. De otra parte, la breve duración de las hospitalizaciones genera en los familiares la necesidad y la responsabilidad de hacerse cargo de un paciente que a menudo no se ha recuperado totalmente de los síntomas que ocasionaron su ingreso (REINARES *et al.*, 2001). Frente a estos hechos, como es de esperarse, la enfermedad bipolar no solamente afecta al enfermo sino que produce una alta carga afectiva emocional en sus familiares y cuidadores, carga que se convierte en un factor importante al momento de determinar el pronóstico clínico del paciente (FAVA, 1996).

Es evidente que el TB incide en el funcionamiento familiar y, simultáneamente, dicho funcionamiento afecta el curso del trastorno. Cada nuevo episodio de la enfermedad se constituye

en un acontecimiento estresante tanto para el paciente como para sus familiares; con cada recaída el equilibrio familiar se ve amenazado y requiere de nuevas estrategias de afrontamiento (HAUSMANN, 2007).

La mayoría de los estudios sobre intervención familiar están basados en los trabajos de FALLOON *et al.* (1985) con pacientes esquizofrénicos, que partiendo de un modelo comportamental de terapia familiar, concibe a la familia como un recurso para alcanzar la rehabilitación comunitaria y promover un funcionamiento saludable, mediante mecanismos de afrontamiento que permitan proteger de los efectos perjudiciales del ambiente al miembro vulnerable de la familia.

Con base en estas premisas CLARKIN *et al.* (1998) diseñaron un programa de nueve sesiones de terapia familiar y marital para pacientes hospitalizados que tiene como objetivo crear conciencia de la enfermedad en la familia, mediante la discusión de la posibilidad de la cronicidad del trastorno bipolar y estimula a los familiares a diseñar metas y planes para el momento del egreso del paciente.

Las intervenciones de corte psicoeducativo al grupo de apoyo primario del paciente, conjuntamente con la prescripción de psicofármacos al paciente tiene como objetivo reducir la hostilidad, la crítica y la sobreprotección emocional y ha resultado ser eficaz en reducir el número de hospitalizaciones (MIKLOWITZ *et al.*, 1996).

De acuerdo con REINARES *et al.* (2001) las diferentes fases de la enfermedad bipolar requieren distintas estrategias terapéuticas. En la fase aguda es necesario construir una alianza terapéutica que ofrezca apoyo y contención ante las reacciones emocionales que se derivan de la presentación del episodio maniaco o depresivo. En la fase de eutimia o estabilización se debe trabajar en la adaptación y afrontamiento de la familia frente a los síntomas residuales y la realidad psicosocial del paciente. En esta fase la psicoeducación resulta ser útil. Por último, en la fase de

mantenimiento la familia requiere ser apoyada para poder afrontar sus temores ante el futuro de la enfermedad y sus posibles consecuencias, y debe ser entrenada en habilidades de comunicación y resolución de problemas.

Para los investigadores los objetivos de la intervención familiar son:

- Comprensión de la naturaleza de la enfermedad.
- Desestigmación.
- Identificación de posibles factores desencadenantes.
- Identificación precoz de los síntomas prodrómicos de recaídas.
- Planificación de estrategias de afrontamiento de los síntomas prodrómicos.
- Planificación de estrategias de afrontamiento ante los episodios agudos.
- Planificación de estrategias de afrontamiento ante los síntomas subclínicos.
- Contribución familiar al cumplimiento terapéutico.
- Prevención y manejo del estrés familiar.
- Fomento del bienestar y de la calidad de vida.

## GRUPOS PSICOTERAPÉUTICOS

Aun cuando en un principio, los pacientes bipolares fueron considerados como inadecuados para participar en terapias grupales, con el paso del tiempo varios autores han resaltado la importancia de los grupos psicoterapéuticos en el abordaje del TB. VOLKMAR *et al.* (1981) observó disminución de la tasa de hospitalización en pacientes tratados con terapia de grupo y litio durante 47 sesiones semanales. SPITZ (1988) afirma que resulta útil como estrategia de apoyo para los momentos estresantes,

GRAVES (1993) sostiene que ayuda a controlar en forma efectiva, los mecanismos de negación del enfermo y SHAKIR *et al.* (1979) utilizaron la terapia de grupo como complemento del tratamiento con litio.

En las últimas décadas, gracias a la iniciativa de la National Depressive and Manic-Depressive Association de los Estados Unidos, se ha estimulado la conformación de grupos de pacientes bipolares como una estrategia para incrementar el cumplimiento farmacológico, informar sobre la enfermedad, ayudar a desestigmatizar la familia y el paciente y colaborar en la solución de los problemas que conlleva el trastorno bipolar.

Actualmente, las terapias de grupo son más directivas y están encaminadas a incrementar la adherencia al tratamiento, ayudar a la solución de conflictos y amortiguar los períodos de estrés.

Recientemente, BAUER y MCBRIDE (1996) presentaron su “Programa de objetivos vitales”, una psicoterapia de grupo estructurada, diseñada expresamente para pacientes bipolares, que ha demostrado ser capaz de disminuir la utilización de los servicios de urgencia y los costos del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Hoy en día, el tratamiento adecuado y el mantenimiento en la estabilidad del paciente bipolar constituyen uno de los mayores retos para el clínico.

Aun cuando son escasos los estudios publicados acerca del empleo de psicoterapias como herramienta terapéutica en el tratamiento del trastorno bipolar y muy pocos de ellos son rigurosos desde el punto de vista metodológico, es necesario reconocer el incremento en el uso de las intervenciones psicosociales para el manejo de estos pacientes, lo cual ha permitido demostrar que en combinación con el uso de estrategias farmacológicas mejora el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

Su administración debe estar en manos de profesionales calificados y con métodos estandarizados, replicables y medibles para facilitar la realización de análisis posteriores que mejoren la ponderación de su eficacia.

## REFERENCIAS

- Bauer MS, McBride L. Structured group psychotherapy for bipolar disorder. The Life Goals Program. New York, Springer Publishing Company, 1996.
- Benson, R. The forgotten treatment modality in bipolar illness: psychotherapy. *Diseases of the Nervous System*, 36, 634-638, 1975.
- Clarkin JE, Carpener D, Hull J, et al. Effects of psychosocial intervention in married patients with bipolar disorder and their spouses. *Psychiatric Services* 49: 531-533. 1998.
- Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 13):58-54, 2000.
- Colom F, Vieta E. Manual de Psicoeducación para el trastorno bipolar. *Ars Médica*. Barcelona, 2004
- Dubovsky S. Psychotherapy for bipolar depression. *J Watch Psychiatry*, 2007.
- Fava GA. The concept of recovery in affective disorders. *Psychother Psychosom* 65:2.13, 1996.
- Falloon IRH, Boyd JL, McGill CW, Williamson M, Razani J, et al. Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 42:887-896, 1985.
- Frank E, Kupfer D. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar disorder I. *Arch Gen Psych* 62: 996-1004, 2005.
- Graves JS. Living with mania: A study of outpatient group psychotherapy for bipolar patients. *Am J Psychother* 47(1):113-26, 1993.
- Goodwin FJK, Jamison KR. Psychotherapy in manic-depressive illness. Second Edition. 725-745, 1990.
- Hausmann A, Hörtnagl C. Psychotherapeutic interventions in bipolar disorder: a review. *Neuropsychiatry* 21 (2): 102 - 109, 2007.
- Kim E. Life stress and course of early-onset bipolar disorder. *J Affect Disord* 99(1-3):37 - 44, 2007.

- Klerman GL. Ideology and science in the individual psychotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 10(4):608-12, 1984.
- Lam D, McCrone P. Cost - Effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month Study. *British Journal of Psychiatry* 186:500-506, 2005.
- Lam D. What can we conclude from studies on psychotherapy in bipolar disorder? *Br J Psychiatry* 188:321- 22, 2006.
- Miklowitz D. Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 16(suppl 1):65-69,1996.
- Miklowitz DJ, Otto MW. Psychotherapy, symptom outcomes, and role functioning over one year in bipolar disorder. *Psychiatric Services* 57: 959 - 965. 2006.
- Miklowitz DJ, Otto MW. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: Results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 164(9):1340-1347, 2007.
- Perry A, Tarrier N. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 318:149-153. 1999.
- Reinares M, Corbella B, Vieta E. La intervención familiar en el trastorno bipolar. En: *Trastornos bipolares, Avances clínicos y terapéuticos*. Vieta E. (ed) Editorial Médica Panamericana, Madrid, 131-147, 2001.
- Sajatovic M, Davies M. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatry Services* 55:264-269, 2004.
- Scott J, Paykel E. Cognitive behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders. Randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 188:313-320, 2006.
- Shakir SA, Wolkmar FR, Bacon S, Pfefferbaum A. Group psychotherapy as an adjunct to lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 136:455-56, 1979.
- Simon G. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:500-508, 2006.
- Spitz HI. Principles of group and family therapy for depression and mania. In: *Georgotas A, Cancro R* (eds). *Depression and Mania* New York. Elsevier, 1998.

- Thase M, Jindal R. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatric Services* 54:1484-1490, 2003.
- Volkmar FR, Bacon S, Shakir SA, Pfeferbaum A. Group therapy in the management of manic-depressive illness. *Am J Psychother* 35(2):226-34, 1981.
- Zubin J, Spring B. Vulnerability-A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86:103-126.



# Depresión posparto: clínica y terapéutica. Una visión desde la enfermería

*Rosaura Cortés Noriega, MSc*

La mujer en sus años reproductivos representa el grupo poblacional con mayor riesgo de padecer un episodio depresivo (ALTSCHULER *et al.* 2000). Los trastornos depresivos del puerperio constituyen la segunda causa de morbilidad materna después del parto (CINDY-LEE y STEWART, 2004). En el posparto con frecuencia eclosionan los trastornos afectivos: KENDELL *et al.* (1987) han observado un incremento en las tasas de trastornos afectivos en los noventa días siguientes al parto, de tal modo que el 86% de 120 mujeres hospitalizadas durante ese período fueron diagnosticadas como depresión posparto.

La depresión posparto es una enfermedad que posee un alto índice de recurrencia. La mujer que ha presentado un episodio depresivo en el posparto tiene una alta probabilidad de presentar nuevos episodios en los partos siguientes. DAVIDSON y ROBERTSON (1985) calculan que el riesgo de presentar un nuevo episodio es 1:3, riesgo que se incrementa si la mujer padece un trastorno afectivo como es el caso del trastorno bipolar (TB).

HARLOW *et al.* (2007) han observado que la incidencia de hospitalizaciones por un trastorno psicótico o afectivo en el puerperio en mujeres primíparas es mayor si existen antecedentes prenatales de trastornos afectivos o de hospitalizaciones previas.

A pesar de la importancia de estos hechos clínicos, la depresión posparto continúa siendo ignorada y subdiagnosticada, lo cual condena a la madre a sufrir la depresión con miedo, confusión y en silencio, altera la relación madre-hijo y pone en riesgo el adecuado desarrollo emocional y cognoscitivo de sus hijos.

El diagnóstico adecuado y precoz de los episodios depresivos ya sea en el embarazo o en el puerperio se ve dificultado porque algunos de los síntomas depresivos (quejas somáticas, fatiga, cambios en el sueño y el apetito, disminución de la libido) suelen ser observados en embarazos y puerperios normales.

La depresión materna no solamente impacta a la mujer, también produce consecuencias negativas en el desarrollo del niño, en la utilización de los servicios de pediatría y en el desempeño de los programas de prevención. En la práctica diaria, con frecuencia los episodios depresivos del posparto son pasados por alto, porque se tiene la creencia que son normales, al confundirlos con la disforia postnatal que se caracteriza por ser pasajera, iniciarse en los primeros cinco días después del parto y remitir espontáneamente sin dejar secuelas en las dos semanas siguientes.

En el presente capítulo abordaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la depresión postnatal e intentaremos esbozar el contenido de un programa preventivo desde el punto de vista de la enfermería.

## DEFINICIÓN

El manual diagnóstico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV, 1994) define a la depresión posparto como un episodio

depresivo mayor que ocurre dentro de las cuatro semanas siguientes al parto. Sin embargo, varios investigadores propugnan porque este período sea ampliado hasta los seis meses situación que plantea serias dificultades para evaluar la prevalencia e incidencia del trastorno (ALTSHULER *et al.*, 2000).

Comparada con los episodios depresivos padecidos por la mujer en otros períodos de la vida, la depresión posparto posee un alto índice de elementos ansiosos, que dificultan el diagnóstico (ALTSHULER *et al.*, 2000).

Como lo cometamos anteriormente la depresión posparto debe ser diferenciada de la disforia postnatal (*blues*) cuadro clínico que se caracteriza por ser pasajero, iniciarse en los primeros cinco días después del parto y remitir espontáneamente en las dos semanas siguientes sin dejar secuelas y ocurre en el 50-75% de las primíparas (BECK, 2006).

Algunos autores diferencian la depresión posparto de los episodios depresivos o psicóticos del trastorno bipolar, que con frecuencia se presentan o recaen en el posparto y, muchas veces, es en este período cuando aparece por primera vez la sintomatología maníaca o mixta del TB.

## PREVALENCIA

La psicosis posparto se observa en 1-2 de cada 1000 nacidos vivos, pero la mayoría de los registros médicos no distinguen si se trata o no de un episodio bipolar (HARLOW *et al.*, 2007).

JOHANSON *et al.* (2000) en un estudio prospectivo longitudinal de 417 mujeres embarazadas observaron que el 4.9% presentaron depresión prenatal y el 7.4% episodios de depresión posparto en los tres primeros meses después del parto.

HARLOW *et al.* (2007) al revisar los registros del primer parto de las mujeres suecas durante el periodo 1 de enero de 1987 al 31 de

diciembre de 2001 en el Nationwide Swedish Hospital Discharge and Medical Birth observaron que la incidencia de psicosis posparto y de episodios bipolares (ajustada a la edad del primer parto) es de 0.07% y 0.03% respectivamente y la incidencia de hospitalizaciones es dramáticamente mayor cuando se han tenido hospitalizaciones por trastornos afectivos o psicóticos previos (9-24% vs. 0.04%). Además, identificaron como factores de riesgo las hospitalizaciones durante el periodo prenatal, el número de hospitalizaciones previas y la duración del último periodo de hospitalización.

Como resultado de estudios controlados durante las 12 semanas siguientes al parto se calcula que la tasa de depresión postnatal es de 12-16% (O'HARA y SWAIN, 1996). Estos resultados sugieren la necesidad de evaluar en la consulta prenatal los antecedentes de episodios afectivos o psicóticos y de hospitalizaciones para tratarlos.

## FACTORES DE RIESGO

Sin duda, el mayor factor de riesgo es el antecedente de un episodio previo de depresión puerperal que se relaciona con una posibilidad de 50-62% de padecer un nuevo episodio depresivo puerperal (WISNER *et al.*, 1993).

Se han identificado otros factores de riesgo como la edad temprana, la historia familiar de episodios depresivos, la falta de apoyo social y emocional, el número de hijos, los conflictos conyugales y la ambivalencia hacia el embarazo actual (O'HARA, 1986; GOTLIB *et al.*, 1991; BECK, 1996). También son considerados como factores de riesgo los factores estresantes relacionados con el recién nacido como irritabilidad y problemas de salud (GOTLIB *et al.*, 1991).

La salud mental del cónyuge puede constituir un factor de riesgo. AREIAS *et al.* (1996) observaron que la depresión y altos

niveles de emotividad expresada (reclamos, intolerancia, presiones) se relacionan con una mayor frecuencia de depresión en los 6-12 meses después del parto.

Por último, los factores culturales, como el nuevo rol social de la madre y la asistencia en las nuevas tareas que representa la lactancia y el cuidado del recién nacido, son factores que pueden protegerla de la depresión posparto (ALTSCHULER *et al.*, 2000).

BECK (2001) desarrolló el *Postpartum Depression Predictors Inventory* que indaga por los factores de riesgo mediante una entrevista: 10 de los factores pueden ser investigados durante el embarazo y los 3 restantes solo pueden ser evaluados en el posparto. De acuerdo con la autora, idealmente el inventario debe aplicarse en cada trimestre del embarazo y en el periodo perinatal, antes de que la madre sea dada de alta.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la depresión posparto no ha sido dilucidada completamente. Se postula que los cambios en las concentraciones de las hormonas reproductivas durante el embarazo y el puerperio juegan un papel importante en la regulación de los estados afectivos y que el descenso brusco en las concentraciones de estrógenos estaría relacionado con la aparición de los síntomas depresivos puerperales, ya se trate de la disforia postnatal o de la depresión posparto (HENDRICK *et al.*, 1998).

También se cree que alteraciones en la función tiroidea pueden estar relacionados con la aparición del cuadro clínico, porque se ha observado que la frecuencia de hipotiroidismo en los 6 meses posteriores al parto es mayor que en la población general -7% vs. 3-4%- (GOLDMAN, 1986). POP *et al.* (1991) observaron que el 7% de 303 mujeres eutiroideas antes del embarazo desarrollaron hipotiroidismo en los primeros meses del puerperio. Sin embargo, a pesar de los resultados anteriores no se ha podido relacionar, en

forma definitiva, las alteraciones en la función tiroidea con la depresión posparto (ALTSCHULER *et al.*, 2000).

Algunos autores sostienen que la lactancia no sólo influye sobre las concentraciones de prolactina, oxitocina y cortisol sino que está relacionada con la aparición de los síntomas depresivos (HENDRICK *et al.*, 1998).

## CUADRO CLÍNICO

Como lo comentamos anteriormente, la depresión postnatal no ha sido tenida en cuenta en la práctica médica diaria, por lo cual no existen los suficientes estudios bien diseñados que evalúen la evolución clínica del trastorno e identifiquen los elementos clínicos que la diferencian de otros trastornos afectivos padecidos por la madre en el período puerperal.

Comparada con la depresión recurrente, en la depresión puerperal es menor la intensidad de los sentimientos de tristeza pero más intensa la agitación y la inquietud y las dificultades cognoscitivas, como la toma de decisiones, que dificultan a la madre asumir y disfrutar el cuidado de su recién nacido (BERNSTEIN *et al.*, 2008). Por el contrario, en la depresión recurrente exhibe intensa tristeza, que se acompaña de ideación suicida más prominente y mayor desinterés por el medio. Ambos cuadros clínicos comparten síntomas como la fatiga, la adinamia y la inquietud psicomotriz (BERNSTEIN *et al.*, 2008). Los autores sugieren tener en mente la agitación y la inquietud y las dificultades en la toma de decisiones como elementos importantes al momento de diagnosticar la depresión posparto.

La escala de depresión postnatal de Edimburgo resulta útil en la detección temprana del trastorno y se encuentra validada al español (VEGA-DIENSTMAIER *et al.*, 2002).

CHERYL BECK, profesora de Enfermería en la Universidad de Connecticut, ha identificado cuatro fases en la depresión postnatal.

La primera fase, llamada por la autora fase de terror, se caracteriza por disforia y ansiedad intensa, pensamientos obsesivos constantes y falta de concentración, síntomas que con frecuencia aparecen en forma súbita. En la segunda fase, “muerte del self”, la enferma siente que su self normal desaparece y percibe el mundo irreal y amenazante. La madre se aísla de sus parientes y amigos y aparecen pensamientos de autodestrucción y suicidio. En la tercera fase, denominada “luchando por sobrevivir”, la madre con depresión trata de afrontar las consecuencias de la etapa anterior y retoma el tratamiento, ora por su recuperación y busca ayuda en familiares y grupos de apoyo. Finalmente, en la cuarta fase, “recuperando el control”, las madres experimentan una impredecible y gradual transición hacia la mejoría, los días en que se sienten bien alternan con días de ansiedad y tristeza. Una vez recuperada la salud, la madre quiere recuperar con su hijo “el tiempo perdido”, asume sus nuevos roles aunque siempre le acompaña el temor a una nueva recaída clínica (BECK, 2006).

## DEPRESIÓN POSPARTO Y LACTANCIA

Los estudios recientes permiten afirmar que el método de alimentación del recién nacido en las primeras semanas (pecho materno o biberón) no se relaciona con la aparición de los síntomas depresivos (CINDY-LEE y MOQUEEN, 2007)

Las madres que en la primera semana del puerperio refieren que su proceso de amamantar evoluciona mal, o que se sienten incapaces de realizarlo o muestran preocupación acerca de si “mi bebé estará bien alimentado” con mayor frecuencia desarrollan depresión posparto (CINDY-LEE y MOQUEEN, 2007).

Por otro lado, las madres con puntuaciones mayores a 12 en la escala de Edimburgo en la primera semana después del parto son más proclives a suspender la lactancia antes de las ocho semanas o amamantar por periodos muy cortos a su recién nacido. (CINDY-LEE y MOQUEEN, 2007). Este comportamiento ha sido observado en

madres de Canadá, Pakistán y Australia lo que descarta que este comportamiento sea debido a factores culturales.

Las dificultades en el amamantamiento observadas en pacientes con depresión puerperal tienen un origen multifactorial, que incluye los efectos adversos de la depresión sobre las cogniciones de la madre y sobre la interacción madre-hijo. De este modo, los síntomas depresivos y la baja autoestima de la madre conllevan a la suspensión temprana de la lactancia lo cual incrementa sus sentimientos de vulnerabilidad, aumenta sus percepciones negativas sobre el proceso de amamantar a su hijo y refuerza las cogniciones negativas que acompañan al cuadro depresivo, cogniciones que llevan a la madre a interpretar en forma negativa las demandas del recién nacido (CINDY-LEE y MOQUEEN, 2007).

## COMPORTAMIENTO SUICIDA

La suicidalidad está íntimamente ligada a la depresión y constituye la segunda causa de muerte en la población afectada por los trastornos depresivos. El riesgo de suicidio es alto en las mujeres que padecen depresión posparto, aun cuando se ha observado que las ideas suicidas y los intentos de suicidio son menos frecuentes tanto en el embarazo como en el puerperio pero se incrementa su frecuencia e intensidad en el período postnatal, al parecer como resultado de los sentimientos de minusvalía de la madre y de incapacidad para afrontar el cuidado del recién nacido (LINDAHL *et al.*, 2005).

El filicidio es raro en las pacientes con depresión posnatal (SPINELLI, 2004). Es una conducta más frecuente en mujeres que presentan inicio o reactivación de episodios afectivos o mixtos del espectro bipolar durante el puerperio.

## CONSECUENCIAS EN EL NIÑO

Las consecuencias de la depresión posnatal se extiende a la familia. Como la depresión puede recurrir en los próximos cinco años, los niños permanecen vulnerables a las consecuencias de un nuevo episodio depresivo (COOPER y MURRAY, 1995).

Las madres con depresión puerperal perciben a sus niños como más llorones y con mayores alteraciones en la alimentación y el sueño comparadas con las madres no deprimidas (ORHON *et al.*, 2007). La depresión posparto altera las relaciones madre-hijo y ocasiona un visión negativa del comportamiento de sus hijos, hechos que pueden ocasionar en el niño un sentimiento intenso de inseguridad, retardo en el desarrollo emocional y dificultades en la interacción social (MURRAY, 1992; COGIL *et al.*, 1986; CUMMINGS y DAVIES, 1994). Los niños a la edad de tres años son capaces de detectar los estados emocionales de la madre y ajustan su comportamiento a dichos cambios (COHN y TRONICK, 1983).

Desde el punto de vista del desarrollo cognoscitivo se ha observado alteraciones en el desarrollo del lenguaje y de la atención (COX *et al.*, 1987; MURRAY, *et al.*, 1999) y que estos niños tienen 2-5 veces un mayor riesgo de presentar problemas comportamentales en el largo plazo (WHIFEN y GOTLIB, 1989; BECK, 1999). Además, el maltrato del niño y el estrés en la pareja con frecuencia conducen al divorcio (ORVASCHEL *et al.*, 1988).

Por último, es preciso recordar, que aunque raras, la mortalidad de la madre y el filicidio son dos conductas asociadas a la depresión posnatal.

## TRATAMIENTO

Dado que la depresión posparto se presenta en el período de lactancia materna, los clínicos deben emplear diversas estrategias para afrontar en forma integral el trastorno, proteger a la madre y al niño y garantizar la posibilidad de lactar al niño (SANDERS, 2006).

## Intervenciones biológicas

CINDY-LEE y STEWART (2004) al analizar la literatura médica publicada entre 1966-2003 identificaron nueve artículos que cumplieron los requisitos de los investigadores y cuyas conclusiones son las siguientes:

- **Uso de antidepresivos:** A pesar del buen número de fármacos antidepresivos disponibles no se cuenta con estudios adecuados que evalúen su seguridad y eficacia en el embarazo y el puerperio. Sin embargo, se ha recomendado el uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) por su eficacia en el tratamiento de la depresión y su seguridad durante la lactancia. A pesar de ser seguros para el recién nacido la opción de tomar antidepresivos no resulta atractiva para la madre.
- **Terapia con estrógenos.** Un estudio doble ciego, controlado con placebo en una muestra de 61 mujeres mostró que la terapia con estrógenos disminuye las puntuaciones en la Escala de Edimburgo para la depresión posparto y puede ser una buena alternativa para combinar con los antidepresivos. Sin embargo, falta por precisar la dosis diaria de estrógenos y la duración del tratamiento.
- **Deprivación del sueño.** Como es bien sabido, la deprivación del sueño ya sea parcial o total, mejora los síntomas depresivos, aunque los síntomas tienden a recurrir. Solo un estudio evaluó la eficacia de esta intervención en el manejo de la depresión postnatal habiendo observado mejoría en 9 de las 11 pacientes.
- **Terapia lumínica.** Esta estrategia empleada para el tratamiento de la depresión estacional, fue empleada en una muestra pequeña de enfermas con depresión posparto (18) con buenos resultados.
- **Terapia electroconvulsiva.** Se recomienda su utilización en pacientes con intensas ideas de suicidio, comportamiento

homicida o depresión resistente al tratamiento farmacológico. Puede ser útil en pacientes con depresión postnatal que están lactando y que no quieren o no pueden tomar medicación antidepresiva. No existen estudios aleatorios al respecto.

## Intervenciones no biológicas

CINDY-LEE (2004) al analizar la literatura médica publicada entre 1966-2003 identificó 21 artículos que cumplieron los requisitos de los investigadores y aun cuando no son el resultado de estudios aleatorios y controlados, se refieren a estrategias que resultan útiles en el manejo de la depresión posparto:

- **Terapia interpersonal.** Ha mostrado ser eficiente al disminuir las puntuaciones en la escala de Hamilton para Depresión y la Escala de Edimburgo para la depresión posparto. Desde el punto de vista terapéutico es necesario hacer énfasis en la resolución de los conflictos conyugales y en la asignación de nuevos roles. Ha demostrado también ser eficaz si se emplea la modalidad de grupo.
- **Terapia cognoscitivo-comportamental.** En seis estudios ha mostrado ser eficaz tanto en la modalidad individual como grupal.
- **Grupos de apoyo.** El pertenecer y participar en un grupo de apoyo protege a la mujer en riesgo de padecer depresión puerperal, especialmente si no posee un apoyo emocional adecuado. Desde el punto de vista metodológico no existe acuerdo sobre si en el grupo terapéutico deben ser incluidas madres no deprimidas.
- **Terapias de relajación.** Si bien este tipo de terapias disminuye la ansiedad no ha mostrado ser efectivas en el tratamiento de la depresión postnatal. Sin embargo, en muestras pequeñas de madres deprimidas en el puerperio, se ha observado que la terapia de masaje madre-hijo disminuye las puntuaciones en la escala de Edimburgo para la depresión posparto.

- **Consejería al esposo.** Es un factor que debe ser tenido en cuenta porque el esposo juega un papel importante en la recuperación de la madre deprimida y en la prevención de nuevos episodios depresivos. Al fin y al cabo, los esposos constituyen una fuente de apoyo instrumental (pueden compartir las tareas de cuidado del niño y las responsabilidades domésticas) y servir de puente entre la madre y los miembros de la familia que no alcanzan a comprender por qué la madre se ha deprimido.

## PREVENCIÓN

La depresión posparto es una enfermedad que posee las características ideales para desarrollar un programa de prevención: su aparición es precedida por un marcador específico (tener un parto), el período de riesgo de aparición de la enfermedad está claramente definido (el puerperio) y la población en riesgo es posible identificarla adecuadamente (WISNER *et al.*, 2001)

La prevención de la depresión posparto implica dos opciones: la evaluación frecuente de la madre para detectar en forma precoz la aparición de síntomas depresivos y la administración profiláctica de un fármaco (LEAHY-WARREN y MCCARTHY, 2007).

### Profilaxis farmacológica

Algunos estudios han mostrado que la administración de litio durante el puerperio ha mostrado ser eficiente en prevenir la aparición de nuevos episodios afectivos en la enfermedad bipolar (STEWART *et al.*, 1991) y que la prescripción de un antidepresivo después de un episodio depresivo recurrente protege al paciente de nuevas recurrencias clínicas.

La administración de antidepresivos en las primeras horas después del parto, como medida profiláctica a mujeres que tienen

factores de riesgo, ha disminuido en forma considerable la recurrencia de la depresión posparto. WISNER y WHEELER (1994) en un estudio abierto observaron que las mujeres que recibieron antidepresivo a partir de las primeras horas del puerperio recayeron menos en comparación con el grupo que no recibió medicación profiláctica (6.7% vs. 62.5%).

De igual manera, se ha observado que la administración de estabilizadores del ánimo durante los últimos trimestres del embarazo o en el puerperio disminuye la tasa de recaídas del TB (COHEN *et al.*, 1995)

## Programas de prevención

El desarrollar un programa de consejería para prevenir y diagnosticar precozmente la depresión posnatal permite evitar el sufrimiento en la madre, prevenir las consecuencias cognoscitivas y comportamentales en su hijo y reducir los costos en la atención sanitaria. En un interesante trabajo desarrollado por PETROU *et al.* (2006) durante 18 meses, observaron que las madres con riesgo de desarrollar depresión posparto que reciben consejería están menos semanas deprimidas y los costos de su atención son menores comparadas con el grupo de madres en riesgo que recibió la atención primaria de rutina.

## Intervención desde la enfermería

ENGQVIST *et al.* (2007) entrevistaron en Suecia a 10 enfermeras con especialización en enfermería psiquiátrica que cuidaban a pacientes con depresión posparto y como fruto del análisis del contenido de las entrevistas proponen el siguiente esquema para el cuidado de la paciente que sufre un cuadro depresivo en el puerperio:

## Crear una buena relación paciente-enfermera

La enfermera puede beneficiar a la paciente a través de su conocimiento y experiencia. La relación paciente-enfermera deberá abordar las siguientes tareas:

**Estar presente continuamente.** Las enfermeras entrevistadas afirmaron que es necesario estar físicamente presente y cerca al paciente, para dar apoyo físico y para que la paciente pueda sentir la presencia de la enfermera. La presencia psicológica la representa el interés y la atención que la enfermera brinda al paciente, aún en los períodos de silencio.

Algunas de las enfermeras entrevistadas consideran que el cuidado de la paciente hospitalizada debe ser continuo, por ejemplo, que la misma enfermera que administra las medicaciones debe administrar los alimentos y bebidas al paciente. Además, debe estar presente en el momento de la evaluación por parte del médico tratante.

**Formar alianza con la paciente.** Establecer una alianza con la paciente es crucial para poder alcanzar los resultados terapéuticos y facilita la participación de la paciente en los cuidados de enfermería y en el tratamiento.

La alianza establecida permite también dirigir la relación entre la paciente y su hijo. La enfermera al cambiar el pañal al recién nacido o alimentarlo con biberón se convierte en un modelo a seguir por la paciente. Además, si la enfermera tiene hijos, al compartir su experiencia de madre con la paciente puede estimular en ella sentimientos de seguridad.

**Conectar la paciente con el equipo terapéutico.** La cooperación entre los diferentes miembros del equipo terapéutico es esencial en los cuidados que deben brindarse a la paciente. La enfermera juega un papel determinante al coordinar la información

entre el psiquiatra, el ginecólogo, el pediatra y los demás miembros del equipo.

**Satisfacer las necesidades básicas y brindar seguridad.** Al inicio de la enfermedad la madre deprimida tiene dificultades para cuidar de sí misma y del recién nacido. La enfermera debe ayudarla en varias actividades, por ejemplo, a extraer de los senos la leche sobrante, ayudarla en su presentación personal, crear un ambiente tranquilo en su habitación y protegerla de sus pensamientos de autoagresión.

**Reconectar con la realidad.** La enfermera deberá detectar las cogniciones negativas de la paciente y ayudarla a confrontarlas. Si la paciente tiene síntomas psicóticos deberá reasegurarla en la realidad. Su contacto con la paciente deberá brindar un sentido de seguridad y esperanza en la recuperación de la enferma.

**Informar al esposo y familiares.** Un aspecto importante de la comunicación es la información que la enfermera brinda al esposo y familiares de la enferma. El contenido del mensaje debe ser tranquilizador, brindar información clara y precisa sobre la evolución del cuadro clínico, reafirmar que se trata de una entidad médica y no de un trastorno psicológico y hacer énfasis en que la paciente se recuperará totalmente.

## PROGRAMA DE ATENCIÓN DESDE LA ENFERMERÍA

Como lo comentamos anteriormente, las madres con depresión posparto no consultan por sus síntomas depresivos por temor al rechazo o a ser discriminadas. Sin embargo, consultan frecuentemente por sus temores sobre la lactancia y el cuidado de sus recién nacidos.

WEBSTER *et al.* (2001) refieren que las madres deprimidas consultan dos veces más al médico general y nueve veces más al psiquiatra que las madres no deprimidas. Para obviar las

dificultades que debe afrontar la paciente con depresión posnatal es preciso diseñar un programa de atención desde enfermería que le permita a la madre sentirse acogida y apoyada y, en ningún momento, sentirse juzgada por el equipo de salud.

El programa de atención a madres con depresión posnatal debe afrontar el trastorno depresivo como una entidad médica, que tiene bases biológicas, que requiere un tratamiento integral y que, de ninguna forma, es el resultado de debilidades o fallas de la madre (BECK, 2006). El programa debe ser concebido desde la perspectiva de la madre, es decir, debe estar diseñado para comprender sus reacciones emocionales y sus cogniciones y no para dar solución a una acumulación de estresores (LEAHY-WARREN y MCCARTHY 2007).

## Objetivos del programa

La revisión de la literatura médica que hemos realizado conduce a la necesidad de desarrollar un programa de prevención de la depresión posparto en la atención primaria encaminado a:

- Garantizar la salud de la madre y el niño.
- Prevenir la aparición de nuevos episodios depresivos.
- Prevenir la conducta suicida y el filicidio.
- Disminuir las hospitalizaciones. La depresión posparto en la primera causa de hospitalización no obstétrica: en Estados Unidos en el año 2000 representó 205.000 egresos hospitalarios (JIANG *et al.*, 2002).
- Garantizar la posibilidad de lactar al recién nacido.
- Integrar la madre al núcleo familiar y permitir que pueda asumir el cuidado del recién nacido.

## Método

El programa se desarrollará con base en la entrevista clínica y en la asesoría y supervisión que brinda la enfermera encargada del programa. La madre debe ser instruida en los síntomas y signos de la depresión posnatal y motivada a buscar ayuda tan pronto aparezcan algunos de ellos.

De acuerdo con BECK (2006) se le debe entregar un folleto explicativo y facilitarle la obtención de ayuda en los centros de atención primaria y en la Web mediante el acceso a páginas especializadas en brindar ayuda como Postpartum Support International ([www.postpartum.net](http://www.postpartum.net)) y Depression After Delivery ([www.charityadvantage.com](http://www.charityadvantage.com))

## Contenido del programa

La enfermera en cuidados perinatales, al monitorear la aparición de síntomas afectivos en la madre gestante o en puerperio inmediato deberá evaluar:

- Antecedentes prenatales de episodios afectivos o psicóticos y de hospitalizaciones psiquiátricas.
- Identificar los factores de riesgo mediante la aplicación del *Postpartum Depression Predictors Inventory* de Beck en cada trimestre del embarazo y en el periodo perinatal, antes de que la madre sea dada de alta. Si se identifican factores de riesgo en el puerperio inmediato se debe diseñar un seguimiento a la madre e implementar las acciones correspondientes (HANNA *et al.*, 2004; HOROWITZ y GOODMAN, 2005; HOROWITZ y COUSINS, 2006).
- Evaluar la disminución de las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos durante el embarazo debido al aumento del volumen plasmático, un aumento del metabolismo microsomal y enzimático a nivel hepático y a un incremento en las tasas de

aclaramiento renal durante el tercer trimestre de la gestación (ALTSCHULER *et al.*, 2000).

- Aplicar regularmente la escala para la depresión posparto de Edimburgo, en los programas de control y desarrollo del niño sano, a las madres lactantes que consultan porque sus niños lloran mucho o porque tienen problemas con la alimentación y el sueño.
- Identificar en forma precoz las cogniciones negativas en la madre. La presencia de pensamientos negativos y preocupaciones sobre la salud del recién nacido son frecuentes (HALL y WITTKOWSKI, 2005), no dependen de factores culturales pero con frecuencia pueden enmascarar las cogniciones negativas que acompañan a la depresión posparto.
- Estimular a la madre para que lacte a su hijo, teniendo en cuenta que el no lactar o suspender precozmente la lactancia se relacionan con la aparición de síntomas depresivos en el puerperio. Además, la lactancia disminuye en el niño el riesgo de padecer otitis media aguda, gastroenteritis, infecciones del tracto respiratorio bajo, dermatitis atópica, asma, obesidad, diabetes tipo 1 y 2, leucemia infantil, síndrome de muerte súbita infantil y enterocolitis necrotizante (Ip *et al.*, 2007). Además, la lactancia disminuye en la madre el riesgo de padecer diabetes tipo 2, y cáncer de mama y ovario.
- Detectar en forma precoz las inquietudes y temores de la madre sobre la lactancia y el proceso de amamantar.
- Asesorar a la madre en su decisión de aceptar la medicación antidepressiva y estar atenta a despejar las dudas e inquietudes que tenga al respecto.
- Implementar un programa de ejercicio regular. Aunque la evidencia sugiere que practicar ejercicio físico o un deporte en forma regular es beneficioso, el iniciar un estilo de vida activo no es fácil para la mujer con depresión posparto, por lo que el programa debe incluir estrategias de motivación,

desensibilización progresiva y reforzamiento comportamental (DALEY *et al.*, 2007).

- Asesorar y apoyar a la madre en el cuidado de su hijo especialmente en las tareas de alimentación y de higiene del sueño.
- Identificar la conducta suicida.
- Implementar estrategias de apoyo y de entrenamiento en nuevas técnicas para afrontar el estrés.

## Terapias de grupo

El programa deberá contemplar la conformación de grupos de apoyo para las mujeres en riesgo, para que puedan sentirse acompañadas y ventilar en el grupo las dificultades que tienen para comunicarse en la familia o la falta de apoyo emocional. Se sabe que las deficiencias en el apoyo emocional aumentan el riesgo de depresión posnatal, especialmente si la mujer no tiene con quien conversar abiertamente o alguien con quien compartir sus experiencias, si no tiene una persona confidente o un amigo, si no recibe apoyo a pesar de haberlo solicitado o si se siente aislada socialmente (CINDY-LEE, 2004).

La técnica de GRUE para el tratamiento en grupo de la depresión puerperal comprende tres fases, en cada una de las cuales se ventilan en el grupo diferentes temas relacionados con educación e información, reducción del estrés, desarrollo de sistemas de apoyo, reconstrucción cognoscitiva, elaboración del duelo, reconciliación y aumento y reestructuración de la autoestima (UGARRIZA, 2004).

## PROGRAMAS DE EDUCACIÓN CONTINUA

Como sucede con la consulta médica, las enfermeras pasan por alto el diagnóstico de depresión posparto en las consultas de control

y desarrollo de los lactantes. Sin embargo, la mayoría de los miembros del equipo de salud se sienten incapaces o no se sienten preparados para detectar, diagnosticar y tratar a las mujeres con depresión posparto y, además, no se cuenta con programas de educación médica que sean actualizados y económicos (LOGSDON *et al.*, 2006). Se hace entonces necesario que las facultades de medicina y enfermería y las academias de pediatría, ginecología, psiquiatría o enfermería desarrollen programas de educación continua que preparen al profesional de la salud en el afrontamiento de la depresión posparto y le permitan modificar su práctica diaria, al aprender a diagnosticar, identificar factores de riesgo, emplear escalas, prescribir psicofármacos y comprender el funcionamiento de los grupos de apoyo y autoayuda.

## CONCLUSIONES

La depresión posparto es una enfermedad recurrente que ocasiona sufrimiento a la madre, incrementa la conducta suicida y deja secuelas en el niño. Aunque su prevalencia no es muy alta, dada la gran vulnerabilidad de la madre a padecer episodios depresivos en el puerperio requiere que los profesionales de la salud, específicamente pediatras, neonatólogos, ginecólogos y psiquiatras, estén alertas y sensibilizados a detectar en forma precoz los primeros síntomas depresivos en el posparto.

## REFERENCIAS

- Areias ME, Kumar R, Barros H, K. Correlates of postnatal depression in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 169:36-41, 1996.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. *Cuarta Edición Masson, Barcelona, 1994.*
- Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nurs Res* 45:297-303, 1996.
- Beck CT. Maternal depression and child behaviour problems: a meta-analysis. *J Adv Nurs* 29:6233-629, 1999.

- Beck CT. Postpartum depression: It isn't just the blues. *Am J Nurs* 106(5):40-50, 2006.
- Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety* 25(1):20-26, 2008.
- Cindy-Lee D, McQueen K. Does maternal postpartum depressive symptomatology influence infant feeding outcomes? *Acta Paediatrica* 96:590-594, 2007.
- Cindy-Lee ED, Stewart D. Treatment of postpartum depression, Part I: A critical review of biological interventions. *J Clin Psychiatry* 65:1242-1251, 2004.
- Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, et al. Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *Br Med J* 292:1165-1167, 1986
- Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, et al. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152:1641-1645, 1995.
- Cohn JF, Tronick EZ. Three-month-old infants' reaction to simulated maternal depression. *Child Dev* 54:185-193, 1983.
- Cooper PJ, Murray L. Course and recurrence of postnatal depression: evidence for specificity of the diagnostic concept. *Br J Psychiatry* 166:191-195, 1995.
- Cox AD, Puckering C, Pound A, et al. The impact of maternal depression in young children. *J Child Psychol Psychiatry* 28:917-928, 1987.
- Cummings EM, Davies PT. Maternal depression and child development. *J Child Psychol Psychiatry* 35:73-112, 1994.
- Daley AJ, McArthur C, Winter H. The role of exercise in treating postpartum depression: A review of the literature. *J Mid Women Health* 52:56-62, 2007.
- Davidson J, Robertson E. A follow-up study of post partum illness 1946-1978. *Acta Psychiatr Scand* 71:451-457, 1985.
- Engqvist I, Nilson A, Nilson K, Sjöström B. Strategies in caring for women with postpartum psychosis- an interview study with psychiatric nurses. *J Clin Nurs* 16.1333-1342, 2007.
- Goldman JM. Postpartum thyroid dysfunction. *Arch Int Med* 146:1296-1299, 1986.

- Gottlib IH, Whiffen VE, Wallace PM, *et al.* Prospective investigation of postpartum depression: factors involved in onset and recovery. *J Abnorm Psychol* 100:122-132, 1991.
- Hall PL, Wittkowski A. An exploration of negative thoughts as a normal phenomenon after childbirth. *J Mid Women Health* 51:321-330, 2006.
- Hanna B, Jarman H, Savage S, Layton K. The early detection of postpartum depression: midwives and nurses trial a checklist. *J Obs Gyn* 33:191-197, 2004.
- Harlow BL, Vitonis AF, Sparen P, Joffe H, *et al.* Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal psychiatric hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry* 64(1):42-48, 2007.
- Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for the postpartum depression. *Psychosomatics* 39:93-101, 1998.
- Horowitz JA, Cousins A. Postpartum depression treatment rates for at-risk women. *Nurs Res* 55(2S):S23-S27, 2006.
- Horowitz JA, Goodman JH. Identifying and treating postpartum depression. *J Obs Gyn* 34:264-273, 2005.
- Ip S, Cheng M, Raman G, Chef P, Magula N, *et al.* Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 153:1-186, 2007.
- Jiang HJ, Elixhauser A, Nicholas J, *et al.* Care of women in U.S. Hospitals, 2000. *HSUP Fact Book 3*. Rockville, md: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002.
- Johanson R, Chapman G, Murray D, *et al.* The North Staffordshire Maternity Hospital prospective study of pregnancy-associated depression. *J Psychosom Obstet Gyneacol* 21:93-97, 2000.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puertperal psychoses. *Br J Psychiatry* 150:662-673, 1987.
- Leahy-Warren P, McCarthy G. Postnatal depression: prevalence, mothers' perspectives and treatments. *Arch Psychiatric Nurs* 21(2):91-100, 2007.
- Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and postpartum. *Arch Womens Ment Health* 8(2):77-87, 2005.

- Logsdon MC, Wisner K, Billings DM, Sanan B. Raising the awareness of primary care providers about postpartum depression. *Issues Mental Health Nurs* 27:59-73, 2006.
- Murray L, Sinclair D, Cooper P, *et al.* The socioemotional development of 5-year-old children postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 40:1259-1271, 1999.
- Murray L. The impact of prenatal depression on infant development. *J Child Psychol Psychiatry* 33:543-561, 1992.
- O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of post partum depression: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 8:37-54, 1996.
- O'Hara MW. Social support, life events and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 43:569-573, 1986.
- Orhon FS, Ulukol B, Soykan A. Postpartum mood disorders and maternal perceptions of infant patterns in well-child-follow-up visits. *Acta Paediatr* 96(12):1777-83, 2007.
- Orvaschel H, Walsh-Allis G, Ye WJ. Psychopathology in children of parents with recurrent depression. *J Child Psychol Psychiatry* 16:17-28, 1988.
- Petrou S, Cooper P, Murray L, Davidson LL. Cost-effectiveness of preventive counseling and support package for postnatal depression. *Int J Technol Assess Health Care* 22(4):443-53, 2006.
- Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, *et al.* Postpartum thyroid function and depression in an unselected population. *New Engl J Med* 324:1815-1816, 1991.
- Sanders L. Assessing and managing women with depression: a midwifery perspective. *J Midwifery Womens Health* 51:185-192, 2006.
- Spinelli MG. Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry* 161(9):1549-57, 2004.
- Stewart DE, Klompheouwer JL, Kendell RE, *et al.* Prophylactic lithium in puerperal psychoses: the experience of three centres. *Br J Psychiatry* 158:393-397, 1991.
- Ugarriza DN. Group therapy and its barriers for women suffering from postpartum depression. *Arch Psychiatric Nurs* 18(2):39-48, 2004.
- Vega-Dienstmaier JM, Mazotti G, Campos Sanchez M. Validación de una versión en español de la Escala de depresión postnatal de Edimburgo. *Actas Esp Psiquiatr* 30 (2):106-111, 2002.

- Webster J, Pritchard MA, Linnane JW, Roberts JA, *et al.* Postnatal depression: use of health services and satisfaction with health-care providers. *J Qual Clin Pract* 21(4):144-48, 2001.
- Whifen VE, Gotlib IH. Infants of postpartum depressed mothers: temperament and cognitive status. *J Abnorm Psychol* 98:274-279, 1989.
- Wisner KL, Peindl K, Hanusa BH. Relationship of psychiatric illness to childbearing status. A hospital-based epidemiologic study. *J Affect Disord* 28:39-50, 1993.
- Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa B, Rapport D. Prevention of recurrent postpartum depression. A randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 62(2)82-86, 2001.
- Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry* 45:1191-1196, 1994.