



# SALME

REVISTA DEL INSTITUTO JALISCIENSE DE SALUD MENTAL

*Obra plástica*  
Rita Vega

**DOSSIER**

## Trastorno Bipolar

MAYO - AGOSTO 2010  
**4**

**JAL**  
GOBIERNO DE JALISCO

SECRETARÍA DE  
SALUD





## E D I T O R I A L

Un porcentaje importante de psiquiatras tienen la impresión que se habla mucho del trastorno bipolar. Algunos opinan que demasiado. Incluso, se le ha llegado a catalogar como “el diagnóstico de moda”. Sin embargo, respecto a este trastorno hay algo que es indiscutible: la bipolaridad sigue siendo uno de los retos diagnósticos y terapéuticos más complejos a los que se enfrenta la psiquiatría moderna. Habrá que señalar el novísimo reconocimiento que se ha hecho de la vulnerabilidad de este tipo de pacientes a desarrollar problemas metabólicos y cardiovasculares, de la importante afectación cognoscitiva que presentan aún antes de las manifestaciones afectivas y, por ende, de un impacto mucho mayor de lo que se contemplaba en sus niveles de funcionalidad, emparejándolos más de lo pensado con aquellos que padecen esquizofrenia.

Pese a esta supuesta “sobrexposición” del tema bipolar, el subdiagnóstico o el diagnóstico incorrecto sigue siendo lo habitual. El retraso de casi diez años para que un paciente se defina correctamente con este trastorno del humor y que hoy en día represente la sexta causa de discapacidad en el mundo es un claro ejemplo de la magnitud del problema. Situación irresoluta hasta que se encuentren los marcadores biológicos que nos permitan hacer una calificación definitiva. Hacer un diagnóstico desde la manía, como lo marcan nuestros actuales modelos de diagnóstico categóricos, implican un lógico infradiagnóstico; hacerlo desde la depresión, como ciertos modelos probabilísticos y dimensionales lo recomiendan, implica un probable sobrediagnóstico. Lo único donde todos podemos coincidir es que todo paciente con este tipo de padecimiento merece un diagnóstico precoz y correcto, para que así reciba un tratamiento con las mismas bondades.

La lista de nuestros colaboradores para este número dedicado al trastorno bipolar está conformada por expertos de Latinoamérica y de nuestro país. Temas como su epidemiología, el papel de los endofenotipos, la comorbilidad médica, las dificultades de la depresión bipolar, el correcto diagnóstico y una estupefante evaluación del papel de la nueva generación de antipsicóticos en su manejo, completan esta revisión acuciosa que esperamos tenga utilidad clínica en las trincheras donde se trabaja día a día, arduamente, con estos pacientes. Además, incluimos nuestro directorio de servicios actualizado, un par de emotivos relatos de nuestros médicos residentes y el siempre bien recibido dossier de arte jalisciense. En esta ocasión, con la joven y talentosa artista plástica Rita Vega. Esperemos con entusiasmo que este esfuerzo editorial tenga la misma resonancia favorable que los números anteriores en nuestros estimados colegas.

Dr. Rafael Medina Dávalos  
**Editor**



SECRETARÍA DE  
SALUD  
JALISCO

Lic. Emilio González Márquez  
GOBERNADOR CONSTITUCIONAL  
DEL ESTADO DE JALISCO

Dr. Alfonso Petersen Farah  
SECRETARIO DE SALUD

J. Trinidad García Sepúlveda  
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN  
Dr. Arturo Múzquiz Peña

DIRECTOR GENERAL DE PLANEACIÓN  
Juan Manuel Aragón Lomelí

DIRECTOR GENERAL DE REGIONES  
SANITARIAS Y HOSPITALES  
Dr. Juan Carlos Olivares Gálvez

DIRECTOR GENERAL DE REGULACIÓN SANITARIA  
José Mario Márquez Amezcua

DIRECTORA GENERAL DE SALUD PÚBLICA  
Lic. Fidel Ortega Robles

DIRECTOR DE ASUNTOS JURÍDICOS  
L.C.P. María Antonia Rodríguez Guerrero

DIRECTORA DE CONTRALORÍA INTERNA  
José Luis Gómez Quiñones

DIRECTOR GENERAL DEL RÉGIMEN ESTATAL  
DE PROTECCIÓN SOCIAL EN SALUD  
María Eugenia González Lomelí

DIRECTORA DE DESCENTRALIZACIÓN  
Y PROYECTOS ESTRATÉGICO  
Lic. Paola Lizárraga Salas

DIRECTORA DE COMUNICACIÓN SOCIAL

DIRECTORIO DEL INSTITUTO JALISCIENSE  
DE SALUD MENTAL



DR. DANIEL OJEDA TORRES  
Director del Instituto Jalisciense  
de Salud Mental

DR. EDUARDO MADRIGAL DE LEÓN  
Subdirector de Desarrollo Institucional  
DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SIORDIA  
Director CAISAME Estancia Prolongada

DR. EDUARDO VALLE OCHOA  
Director CAISAME Estancia Breve

DR. RAFAEL MEDINA DÁVALOS  
Editor

COMITÉ CIENTÍFICO

DR. EDUARDO ÁNGEL MADRIGAL DE LEÓN  
DR. EDUARDO VALLE OCHOA  
DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SIORDIA  
DRA. REBECA ROBLES GARCÍA

COMITÉ EDITORIAL

DR. DANIEL OJEDA TORRES  
DR. CÉSAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ  
DR. GUILLERMO GONZÁLEZ MÉNDEZ  
DR. ALEJANDRO VARGAS SOTELO

DISEÑO EDITORIAL

D3 Taller EDITORIAL/ANTONIO MARTS  
antoniomarts@gmail.com

CORRECCIÓN  
c3ediciones



# contenido

## 1 Editorial

---

### 3 Dossier Trastorno Bipolar

Epidemiología del Trastorno Bipolar

DR. FRANCISCO ROMO NAVA

### 8 Endofenotipos en trastorno bipolar

DRA. DORIS GUTIÉRREZ MORA

### 15 El diagnóstico correcto de los episodios afectivos

DR. OSCAR HEEREN RAMOS

### 22 Comorbilidad médica en el trastorno bipolar

DR. CÉSAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ

DR. EDUARDO ÁNGEL MADRIGAL DE LEÓN

DR. RAFAEL MEDINA DÁVALOS

### 28 La Depresión Bipolar

DR. MANUEL SÁNCHEZ CARMONA

### 33 Antipsicóticos atípicos en trastornos afectivos: actualización clínico psicofarmacológica.

DR. GUSTAVO HÉCTOR VÁZQUEZ

---

## 43 Directorio 2010 Servicios de Salud Mental

---

## 47 Arte

Rita Vega: Los cuerpos de lo impalpable

---

## Cuento

### 59 El juego

DRA. GLORIA HERNÁNDEZ PALAZUELOS

### 61 De niño con mi imaginación

DR. JOSÉ LUIS MÉNDEZ SANTOS

# Epidemiología del Trastorno Bipolar

Dr. Francisco Romo Nava

El trastorno bipolar es una condición psiquiátrica crónica y severa que causa un impacto considerable en el bienestar del paciente, y una carga económica significativa para el individuo y la sociedad. Actualmente se encuentra posicionado en el lugar número 6 entre las diez causas de mayor discapacidad a nivel mundial entre aquellos que tienen entre 15 y 44 años de edad.<sup>1</sup>

Las frecuentes recaídas y el curso crónico de la enfermedad resultan en un mayor uso de los servicios médicos en hospitalización y consulta externa, así como en altos costos de la terapia para estabilización del estado de ánimo. El costo total de los trastornos afectivos en los Estados Unidos en 1990 se estimó en 30.4 a 43.7 billones de dólares anuales.<sup>2</sup> El diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de las entidades que comprenden los trastornos afectivos reducen significativamente los costos, disminuyen el sufrimiento y mejoran la funcionalidad de los que lo padecen y sus familias.<sup>3</sup>

En relación a los síntomas característicos del TBP, es necesario recordar que las clasificaciones actuales tienen muchas limitaciones y fallan en capturar la esencia dimensional del TBP. Es frecuente que el diagnóstico del trastorno bipolar sea retrasado, y al realizar estudios epidemiológicos, sea difícil captar a los casos dentro de una población. En ocasiones pasan años desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico apropiado. Existen varios factores que influyen en que esto suceda. El primero es el no buscar ayuda, en parte debido al estigma de la enfermedad mental, y en ocasiones debido a la falta de información por parte de la población, lo que impide identificar tempranamente la psicopatología. Un individuo con trastorno bipolar puede ser consultado por tres o cuatro médicos en el curso de una década antes de que el diagnóstico correcto se establezca, y un estimado de 35% de pacientes que tienen trastorno bipolar no buscan tratamiento después del episodio inicial por periodos de hasta 10 años.<sup>1</sup>

Además, un tercio de los pacientes reciben un diagnóstico incorrecto durante el primer episodio, y la mitad de los pacientes hospitalizados con un episodio depresivo mayor (particularmente de inicio en la infancia, adolescencia, o como adultos jóvenes) pueden

## Dr. Francisco Romo Nava

Médico Adscrito a la Clínica de Trastornos Afectivos Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente. Alta Especialidad en Trastornos Afectivos por el Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente y UNAM. Especialidad en Psiquiatría por el Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente y UNAM. Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

posteriormente mostrar padecer en realidad trastorno bipolar.

En este capítulo presentaremos brevemente datos epidemiológicos sobre el trastorno bipolar, el espectro bipolar, el padecimiento en niños y adolescentes, ciclaje rápido, y sus costos.

### **Trastorno Bipolar en México**

En el año 2003, fueron publicados los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. En este relevante estudio, se documentó que aproximadamente el 9.1 % de la población mexicana ha padecido de un trastorno afectivo alguna vez en la vida (Hombres 6.7% y mujeres 11.2%), el 4.5% (Hombres 3.0%, y mujeres 5.8%) en los últimos 12 meses, y el 1.9% (Hombres 1.3% y mujeres 2.4%) en el último mes.

También se encontró que aproximadamente el 1.3% (Hombres 1.6%, y mujeres 1.1%) de la población ha cursado con un episodio de manía, y el 2.0% (Hombres 2.4%, y mujeres 1.6%) con un episodio de hipomanía alguna vez en la vida.<sup>2</sup> En este estudio se publicó que la edad media de inicio para los episodios de manía e hipomanía es a los 21 años. Estos datos son similares a lo que se ha publicado en otros países. (Ver Tabla 1)

### **Trastorno bipolar en otros países y perspectiva del Espectro Bipolar**

En los últimos años, el consenso internacional se ha fortalecido alrededor de la evidencia que señala que la bipolaridad involucra más que el clásico trastorno bipolar tipo I, y que de hecho las manifestaciones más frecuentes involucran el trastorno bipolar tipo II y expresiones de hipomanía suave mezcladas con la depresión.

En Psiquiatría el término de espectro fue utilizado por primera ocasión por Kety y cols<sup>3</sup>, en su descripción del espectro de la esquizofrenia, y posteriormente por Akiskal<sup>4</sup> para identificar el espectro bipolar-ciclotimia. El término de espectro bipolar describe un continuo de síntomas que comprenden un amplio rango de subtipos de trastorno bipolar. De acuerdo a la definición de Cassano y cols<sup>5</sup>, el término de espectro bipolar (EB) se refiere a una amplia gama de manifestaciones del padecimiento

que incluye desde los síntomas centrales a los rasgos temperamentales. Las manifestaciones de espectro pueden estar presentes durante, entre, o incluso en la ausencia de un episodio sindromático. El modelo de espectro provee de un acercamiento dimensional a la psicopatología afectiva y se basa en asumir que los síntomas de inicio temprano y persistentes modelan la personalidad del adulto, y establecen una vulnerabilidad para el desarrollo subsecuente de padecimientos del eje I.

Los estimados actuales sobre la prevalencia del trastorno bipolar a nivel comunidad se encuentra alrededor del 5%.<sup>6</sup> Algunos estudios epidemiológicos han arrojado prevalencias para el trastorno bipolar II del 3 al 6.5%. Particularmente en este contexto se encuentran los estudios sobre la prevalencia de síntomas hipomaniacos e hipomaniacos subsindromáticos en niños y adolescentes donde se reportan datos de 5.7 al 13.3%, datos que son concordantes con el postulado de una alta prevalencia del espectro bipolar en adultos.<sup>6</sup> Algunos escépticos de la alta prevalencia del espectro bipolar han señalado que las cifras elevadas han sido en su mayoría resultados de estudios no representativos de poblaciones nacionales, claman por no ampliar el espectro y aferrarse a los datos universales de prevalencia del 1% como el US Epidemiologic Catchment Area<sup>7</sup> o el 1.3% del National Comorbidity Survey. Bajas prevalencias han sido también encontradas en 11 estudios realizados con trastorno bipolar II, con cifras que oscilan entre 0.5 y 1.9%, con un máximo de 3.0%. Debido a que la hipomanía frecuentemente no es reconocida por el paciente, no es reportada y por lo tanto no es contada dentro de los estudios, los datos sobre prevalencia de estos síntomas deben ser interpretados con cautela.<sup>6</sup> (Ver Tabla 1)

El grupo de pacientes con síntomas hipomaniacos sub-sindromáticos de acuerdo a los criterios de clasificación actual, ha excluido a una población que apenas comienza estudiarse. Algunos de estos pacientes han sido mal diagnosticados con TDM debido a que los criterios actuales como por ejemplo la duración establecida arbitrariamente para un episodio de hipomanía de 4 días en el DSM IV. En varios estudios se ha comprobado la baja sensibilidad

	ECA Prevalencia (%)	NCS Prevalencia (%)	NCS-R Prevalencia (%)	México Prevalencia (%)	Irak Prevalencia (%)	Alemania Prevalencia (%)
Cualquier T. del ánimo	7.1	11.1	4.9	9.1	7.5	11.9
TDM	5.3	8.9	4.0	3.3	7.2	10.7 b
Distimia	1.6	2.5	0.8	0.9	0.2	-
TBPI	1.1	1.3	0.9a	1.3	0.2 a	0.8 a
TBPII	0.6	0.2		2.0	-	

**Tabla I. Muestra datos epidemiológicos sobre las prevalencias (1 año) en diferentes países.**

ECA, Epidemiologic Catchment Area; NCS, National Comorbidity Survey; NCS-R, National Comorbidity Survey Replication; México, datos obtenidos de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México; Irak, datos obtenidos de Iraq Mental Health Survey; Alemania, datos obtenidos de German Health Interview and Examination Survey (GHS). a Incluye TBP I y II b Incluye depresión y distimia

de este criterio, ya que los pacientes con TBPII presentan más bien episodios hipomaniacos de 2 días de duración<sup>8</sup>, y que el diagnóstico actual de hipomanía basada en este criterio temporal excluye aproximadamente el 40% de aquellos con manifestaciones más cortas.

En vista del escepticismo, se han realizado estudios para revisar los resultados de los estudios poblacionales como el ECA. De particular importancia es el estudio de Judd y Akiskal, que encontró que al incluir a aquellos pacientes con al menos dos síntomas maniacos/hipomaniacos que estuvieran por debajo del umbral de 1 semana de duración, y la prevalencia del espectro bipolar alcanzó el 5.1%, que aunado a lo encontrado para un episodio maniaco (0.8%) y un episodio hipomaniaco (0.5%) sumó una prevalencia para el espectro bipolar de 6.4% a lo largo de la vida. En este estudio también se encontró que los grupos de manía, hipomanía y síntomas subsindromáticos tenían mayores problemas maritales, mayor uso de servicios de salud, necesidad de apoyo gubernamental por medio de programas para discapacitados y de beneficencia, así como conductas suicidas.<sup>9</sup>

El grupo de pacientes con hipomanía asociada a antidepresivos es excluido como diagnóstico de TBP en el DSM IV, a pesar de que

en dos estudios de seguimiento a largo plazo, el 100% de estos pacientes han manifestado posteriormente manifestaciones de bipolaridad.<sup>10,11</sup> En uno de estos estudios, la presencia de hipomanía asociada al uso de antidepresivos como marcador bipolar obtuvo una sensibilidad de 32% y una especificidad de 100%.<sup>11</sup> En un estudio reciente en adolescentes con TDM, el 16% tenían el antecedente de hipomanía asociada a uso de antidepresivo<sup>12</sup>, lo que indica que esta presentación es común. Aún es muy pobre la información sobre este grupo de pacientes y es un área que requiere de estudio.

### Trastorno Bipolar en Niños y adolescentes

El trastorno bipolar típicamente inicia en la adolescencia o en la adultez temprana, una edad normalmente asociada a mayor independencia, búsqueda de una profesión y relaciones significativas. Cuando el TBP se presenta en esta edad, puede tener un impacto profundo, y clínicamente se ha asociado a un pobre pronóstico.

Lewinsohn y cols.<sup>13</sup> realizaron uno de los estudios de comunidad para evaluar los factores demográficos y psicológicos asociados al TBP en jóvenes más grande hasta la fecha. En su seguimiento, encontró que los estudiantes

en edades de 14 a 18 años la prevalencia de TBPI, II y ciclotimia era de aproximadamente 1%, y 2.1% como adultos jóvenes (24 años).

En un estudio más reciente realizado en Canadá, la prevalencia de TBP en los sujetos de 15 a 24 años fue de 3.0%: 2.1% entre los 15 y 18 años, y 3.8% entre los 19 y los 24 años. La comorbilidad psiquiátrica fue alta con trastornos de ansiedad, consumo de sustancias y conductas suicidas, presentes en casi la mitad de la muestra. El 56.1% de los jóvenes con TBP accedieron a los servicios de salud mental en los últimos 12 meses.<sup>14</sup>

En un estudio de seguimiento a cuatro años, Birmaher y cols. han encontrado que a lo largo del tiempo el 40% de los jóvenes con TBP tienen síntomas sindromáticos o subsindromáticos afectivos durante el 75% del tiempo, y que el 16% cursan con síntomas psicóticos durante el 17% del tiempo. El 25% de los jóvenes con TBPII se convirtieron a TBPI, y el 38% de aquellos con TBP no especificado se convirtieron a TBPI o TBPII.<sup>15</sup>

### **Ciclaje Rápido**

Es poco lo que se conoce acerca de la epidemiología del ciclaje rápido en el trastorno bipolar a nivel comunidad. Recientemente, fue publicado un estudio que evaluó los datos del NCS-R, donde se registro la categoría de trastorno bipolar con episodios afectivos frecuentes (> 4 episodios en el último año). Los resultados obtenidos indican que alrededor de un tercio de los participantes con trastorno bipolar a lo largo de la vida, y la mitad de aquellos con trastorno bipolar en los últimos doce meses cumplieron el criterio de episodios afectivos frecuentes. Los episodios afectivos frecuentes se asociaron con una edad más temprana de inicio en el trastorno bipolar tipo I, pero no en el tipo II, y una mayor persistencia de los síntomas desde el inicio del padecimiento que aquellos que no tenían episodios afectivos frecuentes. También se encontró que en aquellos con episodios afectivos frecuentes, los episodios de manía tuvieron mayor severidad clínica, y los episodios de hipomanía gene-

raron mayor disfunción. Estos resultados aún requieren de mayor estudio dado la alta proporción que pacientes que cumplieron con el descriptor de episodios afectivos frecuentes.<sup>16</sup>

En otro estudio epidemiológico, se encontró que la prevalencia de ciclaje rápido en TBP es de entre un tercio y un quinto de los pacientes con TBP detectados en una población. En este estudio, se encontró que el TBP con ciclaje rápido se asocia a una menor edad de inicio, mayor persistencia y severidad de síntomas depresivos, así como mayor disfunción asociada a los síntomas depresivos, más días fuera del trabajo por síntomas de manía /hipomanía, más trastornos de ansiedad y probabilidad de utilizar servicios de salud.<sup>17</sup>

### **Carga del Trastorno Bipolar.**

El trastorno bipolar ha mostrado afectar a los que lo padecen en varios rubros del funcionamiento. En un estudio reciente se realizó en la Comunidad Europea, se encontró que los pacientes con TBP tenían una alta disfunción laboral durante un episodio de manía o mixto, y a dos años de seguimiento posteriores, el 41% continuaron con una disfunción laboral alta.<sup>18</sup>

En Estados Unidos, se ha calculado que el costo a la sociedad del TBP es de aproximadamente 45 mil millones de dólares, con las pérdidas económicas debidas a la disfunción laboral de aproximadamente 18 mil millones de dólares anualmente.

Se ha documentado también que por cada mes de retraso en el diagnóstico y tratamiento adecuado el costo es de incremento en el gasto de 91 dólares por cada mes que transcurre, y que el costo puede reducirse significativamente al realizar un diagnóstico temprano.<sup>19</sup> También se ha planteado que hacer uso de un programa de detección de trastorno bipolar en todos los pacientes que se presentan con depresión es costo efectivo, ya que reduce el sufrimiento al paciente y la carga económica para los sistemas de salud.<sup>20</sup>

## Bibliografía

1. Suppes T, Leverich, G. S., Keck, P. E., Nolen, W. A., Denicoff, K. D., Altshuler, L. L., et al. *The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients.* Journal of Affective Disorders. 2001;67(1-3):45-59.
2. Medina- Mora M. *Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México.* Salud Mental. 2003;26(4):1-16
3. Rosenthal D, Kety SS, Foundations' Fund for Research in Psychiatry. *The Transmission of schizophrenia; proceedings of the second research conference of the Foundations' Fund for Research in Psychiatry,* Dorado, Puerto Rico, 26 June to 1 July 1967. [1st ed. Oxford, New York;: Pergamon Press; 1968.
4. Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK. *Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group.* Am J Psychiatry. 1977 Nov;134(11):1227-33.
5. Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK, et al. *The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach.* Am J Psychiatry. 2004 Jul;161(7):1264-9.
6. Angst J. *The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder.* J Affect Disord. 1998 Sep;50(2-3):143-51.
7. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. *The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics.* Arch Gen Psychiatry. 1984 Oct;41(10):934-41.
8. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. *Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania.* J Affect Disord. 2003 Jan;73(1-2):133-46.
9. Judd LL, Akiskal HS. *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases.* J Affect Disord. 2003 Jan;73(1-2):123-31.
10. Strober M, Carlson G. *Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation.* Arch Gen Psychiatry. 1982 May;39(5):549-55.
11. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. *Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors.* J Affect Disord. 1983 May;5(2):115-28.
12. Smith DJ, Harrison N, Muir W, Blackwood DH. *The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework.* J Affect Disord. 2005 Feb;84(2-3):167-78.
13. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. *Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample.* Bipolar Disord. 2000 Sep;2(3 Pt 2):281-93.
14. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, Cairney J, Dewa CS, Veldhuizen S, et al. *Bipolar disorder among adolescents and young adults: Results from an epidemiological sample.* J Affect Disord. Mar 10.
15. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. *Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study.* Am J Psychiatry. 2009 Jul;166(7):795-804.
16. Nierenberg AA, Akiskal HS, Angst J, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Petukhova M, et al. *Bipolar disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R).* Mol Psychiatry. 2009 Jun 30.
17. Lee S, Tsang A, Kessler RC, Jin R, Sampson N, Andrade L, et al. *Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study.* Br J Psychiatry. Mar;196:217-25.
18. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. *Work impairment in bipolar disorder patients - results from a two-year observational study (EMBLEM).* Eur Psychiatry. Apr 30.
19. McCombs JS, Ahn J, Tencer T, Shi L. *The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis.* J Affect Disord. 2007 Jan;97(1-3):171-9.
20. Menzin J, Sussman M, Tafesse E, Duczakowski C, Neumann P, Friedman M. *A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care.* J Clin Psychiatry. 2009 Sep;70(9):1230-6.

# Endofenotipos en trastorno bipolar

Dra. Doris Gutiérrez Mora

8

## Introducción

El fenotipo representa las características observables de un organismo, que son producto de la unión del genotipo, la influencia del medio ambiente y factores epigenéticos. El término endofenotipo proviene del Griego “endo”, dentro y “phainein”, mostrar. Su primer uso se remonta a 1966, cuando se describió a endofenotipos de saltamontes. En la genética psiquiátrica el término “endofenotipo” fue introducido por Gottesman y Shields en 1973, quienes describieron los endofenotipos como “fenotipos internos descubribles por pruebas bioquímicas o análisis microscópicos”.

**Y**a que el endofenotipo se localiza entre el proceso patofisiológico de base y el desarrollo del trastorno psiquiátrico, debe representar una plausibilidad biológica y clínica para el componente neurobiológico y la relación que guarda con el trastorno psiquiátrico. Los endofenotipos tienen que cumplir ciertos criterios:

1. El endofenotipo se asocia con una enfermedad en la población. (La asociación no es causal necesariamente).
2. Es heredable.
3. Es independiente de estado. (Las alteraciones deben de ser estables independientemente de la progresión de la enfermedad o las intervenciones médicas).
4. Entre familias, los endofenotipos y la enfermedad se co-segregan. Los familiares sanos están afectados en una tasa mayor a la de la población general.

Algunos conceptos más recientes de endofenotipos han modificado el criterio de estado-independiente, dada la creciente evidencia de la importancia de los fenómenos epigenéticos y factores del desarrollo que emergen durante el curso de una enfermedad; y proponen enfatizar el rol de edad/tiempo y el poder ser provocado por un reto o prueba (p. ej. la prueba de tolerancia a la glucosa en los familiares de diabéticos).

En la literatura médica se han utilizado términos con significado sinónimo al de endofenotipo, tales como: fenotipo intermedio (hace alusión a la localización entre el gen y el comportamiento), marcador biológico (denota las diferencias que no tienen una base genética), rasgo subclínico (este señala más directamente a que el endofenotipo se encuentra

### **Dra. Doris Gutiérrez Mora**

Psiquiatra investigadora y docente, coordinadora de la Clínica de Trastorno Bipolar del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” de 2002 a 2007, miembro de la Asociación Mexicana de Trastorno Bipolar A.C. y la International Society of Bipolar Disorders (ISBD).

por debajo del umbral clínico sintomático) y marcador de vulnerabilidad.

Se postula que el número de genes involucrado en un fenotipo está directamente relacionado con la complejidad del fenotipo, por lo tanto el concepto de endofenotipo asume que el número de genes involucrado en las variaciones de los endofenotipos es menor que el número involucrado en el trastorno como todo.

Desafortunadamente, no existe un algoritmo estandarizado para la selección de endofenotipos en genética. Generalmente, se seleccionan con respecto a la evidencia empírica de cumplir los criterios para endofenotipo, la viabilidad y certeza de estas medidas o la posible relevancia para el trastorno o sujeto en estudio. Idealmente, los endofenotipos deben de ser específicos al proceso patofisiológico de base para evitar la mala clasificación de los sujetos, deberían de seguir una escala cuantitativa y el método de detección del rasgo endofenotípico debería ser fácil de realizar, tener una certeza prueba-reprueba y una distribución normal.

Los métodos disponibles para el análisis de los endofenotipos han avanzado considerablemente desde su descripción en 1973; y actualmente se disponen de pruebas neuropsicológicas, bioquímicas, endocrinológicas, neuroanatómicas, cognitivas, neurofisiológicas y medidas neurofuncionales. Para muchos trastornos psiquiátricos, se han descubierto posibles endofenotipos que han aportado una herramienta de apoyo para descifrar el trasfondo genético de estos padecimientos. Se han descubierto endofenotipos prometedores en esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastornos relacionados al consumo de alcohol.

### **Endofenotipos Propuestos en TBP**

El diagnóstico de TBP, definido por los sistemas actuales de clasificación (DSM-IV-TR y CIE-10) se basa en un conjunto de síntomas y características del curso clínico que no necesariamente describe un trastorno homogéneo, pero que refleja en su lugar, las

vías finales comunes de diferentes procesos patofisiológicos que incluyen contribuciones genéticas y medioambientales. Aun no se han identificado genes definitivos para el TBP, pero se han descrito distintos candidatos para endofenotipos en este padecimiento.

#### *Endofenotipos de función cerebral*

El funcionamiento intelectual (CI) es altamente heredable. Los estudios de gemelos y familiares indican consistentemente que el 65%-80% de las diferencias individuales en los puntajes de CI esta explicado por factores genéticos. Esta heredabilidad alta sugiere que endofenotipos para el TBP pueden derivarse de estos, si es que no son resultado de trastorno como tal.

Dentro de las diferentes funciones atencionales, se ha encontrado que la atención ejecutiva (un proceso que involucra áreas frontales ricas en dopamina, incluido el cíngulo anterior) es altamente heredable.

Los endofenotipos candidatos para el TBP en el funcionamiento cerebral incluyen a los déficits en la atención, aprendizaje verbal, memoria de trabajo, déficits evocados por la depleción de triptófano y alteraciones en los sistemas de recompensa y motivación.

*Déficits en la atención:* Los déficits en la atención se han propuesto como un marcador de vulnerabilidad neuropsicológica en el TBP. La naturaleza de estos déficits y su asociación con los síntomas y el tratamiento farmacológico no está bien establecida, aunque la mayoría de los estudios apuntan a que no están relacionadas con la sintomatología residual y la presencia de tratamiento farmacológico, lo que le proporcionaría la característica de estado-independiente. En las pruebas atencionales, los pacientes eutímicos tienen más errores de omisión e inconsistencias de tiempo y respuesta. Los errores de comisión, perseveración y déficits en la vigilancia son más frecuentes en los pacientes maníacos.

Sin embargo, la especificidad de este hallazgo es cuestionable, ya que se han reportado déficits en la atención en pacientes con depresión mayor en remisión total, pacientes con esquizofrenia, y pacientes

con TDAH. Otros autores proponen que los déficits atencionales observados en los pacientes con TBP pueden ser adquiridos, como resultado del TBP, ya que se ha descrito que estos déficits se vuelven más pronunciados en pacientes con múltiples episodios afectivos. Además de que en algunos estudios no se ha alcanzado una significancia estadística en la presentación de estos déficits en los familiares de pacientes con TBP, mientras que otros han reportado déficits en el control ejecutivo y un mayor tiempo en el test de Stroop (test de colores y palabras) en los familiares de primer grado de paciente con TBP.

En conjunto, los déficits atencionales representan un endofenotipo potencial para el TBP, aunque la heterogeneidad neurobiológica de las funciones atencionales deben de tomarse en consideración para descifrar los determinantes moleculares y genéticos involucrados.

*Déficits en aprendizaje verbal y memoria:* En sujetos sanos, el aprendizaje verbal y la memoria tienen una heredabilidad alta. Un pobre desempeño en las pruebas de memoria verbal se ha encontrado consistentemente como una característica del TBP. Gourovicj y cols, reportaron que los gemelos no afectados por el TBP se desempeñaron peor que los sujetos controles en las pruebas de memoria y aprendizaje verbal de corto y mediano plazo.

Christensen y cols, reportaron que los gemelos no afectados por el TBP tienen un menor desempeño en las pruebas que miden memoria episódica y de trabajo, y estas deficiencias parecen estar relacionadas con una labilidad genética, ya que los gemelos monocigóticos mostraron alteraciones en múltiples áreas que incluyen la atención sostenida, función ejecutiva, procesamiento de lenguaje y la memoria declarativa y de trabajo; mientras que los gemelos dicigóticos presentaron puntajes menores solamente en la memoria de procesamiento y episódica, al compararlos con su gemelo bipolar.

Un pobre desempeño en el aprendizaje verbal y memoria se observa también en bipolares eutímicos. Y en múltiples estudios se han reportado déficits en el reconoci-

miento verbal y un retraso en la evocación verbal libre en familiares sanos de pacientes con TBP. Sin embargo, algunos estudios no han podido demostrar tales déficits en los familiares, lo que sugiere evidencia mixta para la asociación entre los déficits en memoria verbal y el riesgo genético de TBP. *Deficits cognitivos después de la depleción de triptófano:* Se ha examinado la posibilidad de que los niveles bajos de serotonina representen un endofenotipo del TBP, al analizar el efecto cognitivo y del estado del ánimo en la depleción de triptófano en familiares sanos de pacientes con TBP.

Sobczak y cols, encontraron que la velocidad de procesamiento de la información en una prueba de planeación (prueba de la torre de Londres) después de la depleción de triptófano fue menor en los familiares de pacientes con TBP pero no en el grupo control. Otros autores, han descrito estas alteraciones en familiares de pacientes con TBP I, independientemente de la depleción de triptófano, lo que demuestra que pudiera representar un rasgo familiar específico anormal relacionado con el TBP.

*Alteraciones en la modulación de la motivación y recompensa:* Asociaciones entre la disfunción de los sistemas de recompensa y las alteraciones entre la anhedonia en la fase depresiva y la respuesta incrementada a los estímulos de recompensa en los episodios de elevación del estado del ánimo han despertado la búsqueda de un endofenotipo relacionado con la recompensa en el TBP.

La evidencia preliminar de este endofenotipo es apoyada por la asociación de un polimorfismo de la COMT (val(158)-met) que modula las funciones prefrontales corticales en humanos y la dopamina prefrontal en modelos animales, y se ha asociado a variaciones individuales en la respuesta al reto dopaminérgico de administración de anfetaminas. Déficits en la sustancia gris de regiones relacionadas con los sistemas de recompensa cerebral estriado ventral y corteza mesial prefrontal, se han asociado con un factor genético de riesgo para el TBP; y la inducción de manía en el reto dopaminérgico en pacientes con TBP puede representar

una disfunción de rasgo del sistema dopaminérgico asociado con una disfunción de la función de recompensa cerebral.

#### *Inestabilidad en los ritmos circadianos*

Existen datos que apoyan la teoría de que la inestabilidad de los ritmos circadianos en el TBP juega un rol importante en la patofisiología del trastorno, estos incluyen: la descripción de que la alteración en el ciclo sueño vigilia representa el pródromo más frecuente de la manía, la observación de que la privación de sueño genera episodios de elevación del estado del ánimo en un porcentaje considerable de pacientes, las variaciones diurnas del estado del ánimo, la ciclicidad del padecimiento, el patrón estacional de recurrencias que presentan algunos pacientes y la modificación que ejercen los estabilizadores del estado del ánimo en los ritmos circadianos.

Un polimorfismo en el gen CLOCK humano (substitución de nucleótido de Timina por citocina en el extremo 3') se ha asociado con fluctuaciones circadianas del estado del ánimo (con preferencias diurnas en sujetos sanos) y con episodios afectivos recurrentes en el TBP. El litio es un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y posee un efecto regulador sobre el ciclo circadiano, respaldando la hipótesis de que inestabilidad en los ritmos circadianos esta etiológicamente asociada al TBP. Existe evidencia de que los ritmos circadianos en pacientes eutímicos esta persistentemente inestable, con una actividad durante el día baja e insomnio nocturno; y se ha observado que esta inestabilidad en los ritmos circadianos es sensible a las influencias ambientales, como las condiciones climáticas y los cambios de estación.

*Respuesta a la privación de sueño:* Colombo y cols, reportaron que el 4.85% y 5.83% de los pacientes viraron a manía e hipomanía respectivamente en una muestra de 206 bipolares deprimidos que se sometieron a la privación de sueño como tratamiento antidepressivo. El riesgo de virar a manía con la privación de sueño en pacientes con TBP no ha sido evaluado suficientemente, ya que la mayoría de los

estudios incluyen a pacientes deprimidos bipolares y monopolares.

El estado independiente de los síntomas hipomaniacos después de la privación de sueño y la plausibilidad clínica y biológica de este marcador sugieren que la privación de sueño pudiera calificar como un endofenotipo del TBP; sin embargo, la heredabilidad y la asociación con el riesgo genético del TBP y este método de provocación de síntomas todavía falta por ser determinada.

#### *Endofenotipos de estructura cerebral*

Cada vez hay más evidencia de que el TBP se acompaña de cambios cerebrales estructurales, mediados por interacciones de factores psico-neuro-inuno-endocrinológicos que generan una disminución en la neurogénesis. Estudios recientes han demostrado de las vías de señalización involucradas en la supervivencia y muerte celular son objetivos a largo plazo de las acciones de los antidepressivos y estabilizadores del estado del ánimo; regulando factores involucrados en la supervivencia celular, como el CREB, BDNF, Bcl-2 y quinasas MAP.

Aunque el volumen de la corteza cingular anterior y las alteraciones en sustancia blanca se encuentran dentro de los hallazgos de neuroimagen más consistentes y específicos en TBP, otros, como el incremento en el volumen del ventrículo lateral derecho y cambios en la amígdala y el volumen hipocampal, pueden igualmente calificar como endofenotipos estructurales putativos para el TBP.

*Reducción en volumen del cíngulo anterior:* Una disminución en el volumen de la corteza cingular anterior subgenual del lado izquierdo se ha asociado con el trastorno afectivo unipolar y bipolar en estudios de morfometría por RMN. Esta reducción en el volumen existe en etapas tempranas del padecimiento en TDM y TBP (es estado independiente).

McDonald y cols, describieron que las alteraciones en la corteza cingular anterior se observaban en sujetos con riesgo genético para el desarrollo de TBP (familiares de primer grado) con reducción en la sustancia blanca en las regiones frontales y temporoparietales.

rientales izquierdas y déficits en el giro cingular anterior derecho y el estriado ventral.

*Alteraciones en Sustancia Blanca:* Dos metanálisis revelaron que el riesgo de anomalías en sustancia blanca es tres veces mayor en pacientes con TBP que en la población general sana, y sugieren la posibilidad de que el TBP se asocie con alteraciones en la neuroplasticidad y la resiliencia celular.

Las anomalías en la sustancia blanca se encuentran hasta en un 14% de los pacientes con TBP, y se asocian a un valor predictivo positivo de respuesta al tratamiento con litio, lo que sugiere un rol de estas anomalías de sustancia blanca en la patofisiología del TBP, sin embargo su etiología aun se desconoce. Sigue pendiente el demostrar que estas anomalías tienen un origen genético más que ambiental, ya que se asocian a diversos eventos, como el envejecimiento, trastornos cerebrovasculares y cefaleas tipo migrañosas.

#### *Endofenotipos de síntomas provocados*

Los endofenotipos basados en la provocación de síntomas (con una prueba o reto) son más específicos del trastorno que de la función y estructura cerebral. La provocación de estos endofenotipos está sujeta a restricciones bioéticas importantes.

*Sensibilidad a los psicoestimulantes:* Existe evidencia preliminar que las variantes genéticas explican algunas de las variaciones individuales en la respuesta a psicoestimulantes. Los cambios en el comportamiento (p. ej. Maniatiforme) que se observa después de la exposición a las anfetaminas puede ser útil como marcadores del TBP. Por ejemplo, un polimorfismo en la región promotora del receptor acoplado a proteína G quinasa-3, que esta involucrado en la respuesta homeostática del cerebro al reto de dopamina/anfetamina, se ha asociado con riesgo de TBP.

El litio atenúa la hiperactividad inducida por anfetaminas en roedores y representa uno de los modelos antimaníacos de eficacia de fármaco más reproducibles y existe evidencia que estos resultados se pueden generalizar al humano. Un mayor entendimiento de las respuestas humanas a las

anfetaminas y sus posibles asociaciones con la vulnerabilidad del TBP tiene el potencial de mejorar con los modelos animales para el TBP. Y el mejor entendimiento de los factores genéticos responsables de las distintas respuestas del comportamiento a la administración de anfetaminas en animales pudiera ayudar a elucidar la genética debajo del TBP en humanos.

*Sensibilidad colinérgica:* La actividad disminuida colinérgica se ha encontrado en la manía y una hipersensibilidad en la depresión. La respuesta neuroendocrina y pupilar a la actividad colinérgica esta incrementada en los sujetos deprimidos, mientras que los sujetos maniacos están hiposensibles a los agentes anti-colinérgicos con respecto a las respuesta pupilares, y la mejoría en la manía con el litio y el valproato se asocia a la normalización de estas respuestas pupilares, confirmando la hipótesis de que la depresión esta asociada con la sobre reactividad colinérgica, mientras que la manía se asocia con el estado hipo colinérgico.

Aunque hay evidencia mixta de la hipótesis colinérgica, los paradigmas de reto utilizados para esta prueba pueden resultar útiles en identificar endofenotipos en el TBP. Dado el rol del sistema colinérgico en el ciclo sueño-vigilia, el aprendizaje, memoria y atención y en la motivación y la recompensa, las disfunciones del sistema colinérgico están relacionadas con las anomalías circadianas, déficits cognitivos y alteraciones en las funciones de recompensa en pacientes con TBP.

## **Conclusiones**

La nosología psiquiátrica, a diferencia de otras especialidades médicas, se basa en la descripción de sintomatología clínica, y describen trastornos heterogéneos, con poca aportación de medidas técnicas diagnósticas de rutina (p.ej. exámenes de laboratorio y gabinete). Los sistemas diagnósticos actuales (DSM-IV-TR y CIE-10) no reflejan los sustratos genéticos y neurobiológicos subyacentes a los trastornos psiquiátricos y no necesariamente comparten las mismas vías patofisiológicas. El disecar los macrofenotipos psiquiátricos en sus componentes

biológicos (ya sean bioquímicos, endocrínicos, cognitivos, sicopatológicos o neurofisiológicos) nos podría proporcionar la habilidad de hacer diagnósticos más certeros, más específicos y de indicar tratamientos hechos más a la medida.

La literatura médica cada vez proporciona un mayor respaldo al rol sustancial que juega la genética en la patogénesis de los trastornos psiquiátricos; con reportes de mayores tasas de prevalencia en los familiares de pacientes con trastornos psiquiátricos que la prevalencia observada en la población general. Muchos puntos deben tomarse en consideración si ciertos endofenotipos desean ser establecidos exitosamente en el futuro, dentro de los que destacan la necesidad de estudios bien diseñados de gemelos y familias que evalúen los endofenotipos candidatos para el TBP. Posiblemente, en el futuro, los endofenotipos aportaran información para la clasificación de trastornos psiquiátricos.

## Lecturas recomendadas

Clark L, Goodwin GM (2004): *State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254:61–68.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002): *Sustained attention deficit in bipolar disorder*. Br J Psychiatry 180:313–319.

Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM (2005): *Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression*. Biol Psychiatry 57:183–187.

Einat H, Manji HK, Belmaker RH (2003): *New approaches to modeling bipolar disorder*. Psychopharmacol Bull 37:47–63..

Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH (2004): *Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A preliminary report*. Bipolar Disord 6:319–322.

Gottesman II, Gould TD. *The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions*. Am J Psychiatry. 2003;160:636–45.

Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE (1999): *Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder*. Biol Psychiatry 45:639–646.

Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppa T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al (2003): *Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder*. BMC Psychiatry 3:6

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, et al (1999): *Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis*. Am J Psychiatry 156:1091–1093

- Jones SH, Hare DJ, Evershed K (2005): *Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 7:176–186.
- Manji HK, Duman RS (2001): *Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics*. *Psychopharmacol Bull* 35:5–49
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, et al (2003): *Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6186–6191.
- McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, et al (2004): *Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes*. *Arch Gen Psychiatry* 61:974–984.
- Puls I, Gallinat J. *The Concept of Endophenotypes in Psychiatric Diseases Meeting the Expectations?* *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:S37–S43
- Sobczak S, Honig A, Nicolson NA, Riedel WJ (2002): *Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls*. *Neuropsychopharmacology* 27:834–842.
- Sobczak S, Honig A, Schmitt JA, Riedel WJ (2003): *Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls*. *Neuropsychopharmacology* 28:711–719.
- Videbech P (1997): *MRI findings in patients with affective disorder: A metaanalysis*. *Acta Psychiatr Scand* 96:157–168

# El diagnóstico correcto de los episodios afectivos

Dr. Oscar Heeren Ramos

## Generalidades

El diagnóstico de la enfermedad bipolar puede ser uno de los mayores desafíos para el psiquiatra. Por eso es fundamental conocer en forma precisa las características de la enfermedad y los criterios diagnósticos para los episodios de manía, hipomanía y depresión bipolar.

**H**ay diversas dificultades que se presentan en el momento de hacer el diagnóstico de esta enfermedad. Hay una gran variabilidad en la edad de aparición y en la presentación, los síntomas están presentes en otros trastornos psiquiátricos y hay mucha comorbilidad tanto psiquiátrica como médica.

Comúnmente estos pacientes se presentan en la fase depresiva y son mal diagnosticados como depresión unipolar, por lo que en la mayoría de los casos los pacientes presentan muchos años la enfermedad antes de ser correctamente diagnosticados. No hay que tomar esto en forma ligera ya que un diagnóstico incorrecto acarrea consecuencias importantes para el paciente. Entre estas consecuencias se encuentran los intentos suicidas, la conducta impulsiva o violenta, la promiscuidad sexual, el abuso de sustancias y un mayor número de tratamientos inadecuados. A su vez esto último conlleva una mayor disfunción psicosocial, mayor comorbilidad, mayor número de hospitalizaciones, mayor riesgo de provocar estados mixtos o ciclación rápida y un riesgo de generar resistencia al tratamiento. Entre las herramientas que podemos utilizar para mejorar nuestra calidad diagnóstica se encuentran utilizar una entrevista estructurada con adecuado tiempo para la historia y examen mental, recabar información colateral, hacer una historia familiar, considerar siempre la evaluación en forma longitudinal (a lo largo del tiempo) y finalmente utilizar exámenes auxiliares y escalas diagnósticas para apoyar nuestra presunción diagnóstica.

Tanto los episodios maniacos como depresivos pueden estar precedidos por un periodo prodrómico. Generalmente este periodo incluye leves molestias o síntomas característicos de la fase que se avecina. Es importante educar al paciente a reconocer estos síntomas prodrómicos para iniciar o variar el tratamiento lo antes posible y así tratar de evitar o acortar la aparición de un episodio severo.

### Dr. Óscar R.

#### Heeren Ramos

Médico psiquiatra egresado de la University of Maryland Hospital, Director Médico de la Clínica Psiquiátrica Villa Salud en Lima, Perú de 2000 a 2004. Profesor del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, miembro de la American Psychiatry Association y del Colegio Peruano de Neuropsicofarmacología.

### Diagnóstico de manía

Los estados de elevación patológica del ánimo se acompañan de diversos grados de sintomatología y deterioro funcional. Se trata de un padecimiento psiquiátrico serio que suele acompañarse de un considerable grado de disforia y que casi siempre requiere de hospitalización.

La manía puede estar o no acompañada de síntomas psicóticos. Hay que tener cuidado de no diagnosticar a un paciente que debuta tempranamente con un cuadro de manía psicótica como esquizofrenia. El repertorio de síntomas y conductas es amplio y puede incluir síntomas tales como euforia, irritabilidad, desinhibición, impulsividad, delusiones paranoides, alucinaciones, entre otros. Muchas veces los pacientes no tienen completa conciencia de sus síntomas y su conducta aberrante. Generalmente la familia trae al paciente a consulta debido al deterioro en el funcionamiento social y/o ocupacional.

El episodio maniaco habitualmente se inicia súbitamente y tiene una duración variable, aunque por lo general dura entre dos semanas a cuatro meses en promedio. Esta duración se puede acortar significativamente con un tratamiento adecuado. Siempre recordar que un diagnóstico de manía no necesariamente es sinónimo con trastorno bipolar ya que existen una gran cantidad de condiciones médicas y fármacos que pueden producir un cuadro de manía muy similar al que presentan los pacientes con enfermedad bipolar. En este caso estaríamos hablando de un diagnóstico de “manía secundaria”, el cual requiere un enfoque y tratamiento diferente.

Usualmente se utilizan los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para confirmar el diagnóstico.

### Criterios diagnósticos para manía según el DSM-IV-TR

- Un período diferenciable de anomalía y estado de ánimo permanentemente alto, eufórico y desinhibido, o irritable, que persiste por lo menos durante una

semana (o cualquier otro período en caso de necesitar hospitalización).

- Durante el período de trastorno del estado del ánimo persistieron por lo menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si se trata de estado de ánimo solamente irritable), y ha estado presente hasta un grado significativo:
  1. Mayor autoestima o grandiosidad.
  2. Menos necesidad de dormir (por ej., se siente descansado habiendo dormido sólo tres horas).
  3. Más conversador que habitualmente o con necesidad de hablar permanentemente.
  4. Mucha imaginación o la sensación de que los pensamientos fluyen incontrolablemente.
  5. Distracción (es decir, la atención se dispersa con facilidad hacia estímulos externos sin importancia o irrelevantes).
  6. Incremento de actividades con objetivos (sociales, laborales, educativos o sexuales), o agitación psicomotriz.
  7. Excesiva participación en actividades placenteras con alta probabilidad de desenlace doloroso (por ej., compras ilimitadas, ausencia de discreción sexual o inversiones de dinero insensatas).
- Los síntomas no cumplen los criterios propios de un episodio mixto.
- El trastorno del estado del ánimo es grave y provoca notables deficiencias funcionales en el trabajo, las actividades sociales rutinarias o las relaciones con otros, o requiere hospitalización para evitar que la persona se haga daño a sí misma o a otros o hay síntomas psicóticos.
- Los síntomas no son provocados por los efectos fisiológicos directos de un fármaco (por ej., drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) ni por una patología general, por ej., hipertiroidismo. Nota: Los episodios con rasgos maníacos evidentemente provocados por tratamientos somáticos antidepre-

sivos (por ej., medicación, terapia electroconvulsiva y fototerapia) no se deben tener en cuenta en el diagnóstico del trastorno bipolar I.

Hay autores que consideran que hay una variedad de formas clínicas de la manía: la manía eufórica o clásica (con síntomas típicos de grandiosidad), la manía disfórica o mixta (con síntomas depresivos), la manía psicótica (con delusiones y alucinaciones) y la manía en ciclado rápido (con variabilidad temporal). Cada una tiene sus particulares características con sus diferentes implicaciones terapéuticas.

También es importante siempre considerar la posibilidad del diagnóstico de manía cuando una mujer presenta síntomas psicóticos post-parto.

Si bien menos del 1% de pacientes con enfermedad bipolar debutan después de los 65 años, los episodios de manía no son infrecuentes en el adulto mayor, teniendo una prevalencia de 5-10%. Estos pacientes pueden presentar síntomas particulares como por ejemplo mayor disforia e irritabilidad, fuga de ideas con contenido depresivo, mayor paranoia, confusión, desorientación, déficit cognitivos más marcados y en algunos casos incluso déficit neurológicos. En un paciente mayor de 65 años que presenta un primer episodio de manía siempre descartar la posibilidad de manía secundaria a una condición médica o a una sustancia. Por lo tanto siempre solicitar análisis de laboratorio apropiados y una resonancia magnética cerebral.

### Diagnostico de hipomanía

El diagnóstico acertado de hipomanía representa un reto para el clínico. La mayoría de pacientes e incluso familiares no perciben la hipomanía como un fenómeno "anormal". Por lo tanto al hacer la historia clínica los periodos previos de hipomanía usualmente no se reportan. Este factor lleva comúnmente a que cuando se presenta un paciente con depresión bipolar se le diagnostique erróneamente como depresión unipolar. Es sumamente importante para el diagnóstico de hipomanía tener informa-

ción colateral y preguntar explícitamente sobre síntomas de hipomanía en el pasado.

Los límites de la hipomanía son bastante difusos y a veces puede ser difícil distinguir la hipomanía de la personalidad hipertímica o el trastorno por déficit de atención. Además la hipomanía puede durar de días a meses y ser el heraldo de un episodio maniaco o depresivo severo. A pesar que el DSM-IV-TR no contempla esa opción, en la práctica puede haber episodios hipomaniacos mixtos.

La hipomanía es más frecuente en mujeres que en varones, y muchas veces se inicia en la adolescencia con cambios leves en el estado de ánimo, que con el tiempo aumentan de intensidad y frecuencia hasta reunir los criterios diagnósticos necesarios. Durante la historia detallada hay que buscar signos como fuga de ideas, hiperactividad, disminución del sueño o conductas riesgosas con el fin de identificar hipomanía. También es importante aplicar instrumentos como escalas o cuestionarios. En pacientes con presuntivo diagnóstico de depresión unipolar que no responden al tratamiento con varios antidepresivos, siempre replantear la opción de que el diagnóstico adecuado no sea el de trastorno bipolar tipo II.

Usualmente se utilizan los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para confirmar el diagnóstico.

### Criterios diagnósticos para hipomanía según el DSM-IV-TR

- Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
- Durante el período de alteración del estado del ánimo, persistieron por lo menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si se trata de estado de ánimo solamente irritable), y ha estado presente hasta un grado significativo:

- I. Mayor autoestima o grandiosidad.

2. Menos necesidad de dormir (por ej., se siente descansado habiendo dormido sólo tres horas).
  3. Más conversador que habitualmente o con necesidad de hablar permanentemente.
  4. Mucha imaginación o la sensación de que los pensamientos fluyen incontrolablemente.
  5. Distracción (es decir, la atención se dispersa con facilidad hacia estímulos externos sin importancia o irrelevantes).
  6. Incremento de actividades con objetivos (sociales, laborales, educativos o sexuales), o agitación psicomotriz.
  7. Excesiva participación en actividades placenteras con alta probabilidad de desenlace doloroso (por ej., compras ilimitadas, ausencia de discreción sexual o inversiones de dinero insensatas).
- El episodio esta asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
  - La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
  - El trastorno del estado del ánimo no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.
  - Los síntomas no son provocados por los efectos fisiológicos directos de un fármaco (por ej., drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) ni por una patología general (por ej., hipertiroidismo). Nota: Los episodios con rasgos hipomaniacos evidentemente provocados por tratamientos somáticos antidepressivos (por ej., medicación, terapia electroconvulsiva y fototerapia) no se deben tener en cuenta en el diagnóstico del trastorno bipolar II.

## Diagnóstico de depresión bipolar

La depresión bipolar presenta características clínicas y evolutivas propias que la diferencian de la depresión unipolar. Sin embargo la mayoría de los clínicos desconocen estas características y sólo hacen el diagnóstico correcto después de la aparición de un episodio maniaco o hipomaniaco. En estos pacientes en promedio los síntomas depresivos preceden a los maníacos o hipomaniacos por 6 a 7 años.

Por lo que mencionamos anteriormente es muy importante realizar lo antes posible un diagnóstico acertado para establecer un tratamiento oportuno y así evitar complicaciones y recurrencias. Hay que recordar que el 25-50% de pacientes bipolares intentan suicidarse en algún momento de su vida. La depresión bipolar es la responsable del grado tan alto de morbilidad y mortalidad que posee el trastorno bipolar ya que los pacientes pasan la mayor parte del tiempo de su enfermedad activa con síntomas depresivos.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes pasan más del 75% del tiempo con síntomas en fase depresiva. Si consideramos el espectro bipolar la depresión no necesariamente tiene que ser mayor, puede presentarse como un cuadro de distimia, depresión recurrente breve o simplemente síntomas depresivos inespecíficos.

La depresión bipolar, a diferencia de la depresión unipolar se acompaña mas frecuentemente de síntomas psicóticos, retardo psicomotor y síntomas atípicos, con un mayor grado de compromiso cognoscitivo. Los síntomas depresivos atípicos se pueden presentar como hipersomnia, anergia, hiperfagia, ansiedad y fobias. Contrariamente a la depresión unipolar muchos pacientes con depresión bipolar se sienten peor conforme transcurre el día. También se asocia la depresión bipolar con mayor recurrencia, episodios más cortos, periodos intercríticos más cortos y un peor pronóstico.

Si bien no existen criterios específicos para el diagnóstico de depresión bipolar los que más comúnmente se utilizan como referencia son los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para la depresión mayor.

### **Criterios diagnósticos para episodio depresivo mayor según el DSM-IV-TR**

- Por lo menos cinco de los siguientes síntomas tienen que estar presentes durante las últimas dos semanas y representar un cambio respecto a la situación anterior. Por lo menos uno de los síntomas tiene que ser (1) estado de ánimo deprimido, o (2) pérdida de interés o placer. Nota: No incluye síntomas debidos a patologías médicas ni delirios o alucinaciones que no coincidan con el estado de ánimo.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según refieren informes subjetivos u observaciones realizadas por otros. Nota: en niños y adolescentes, puede ser un estado de ánimo irritable.
2. Disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días. Según refieren informes del propio sujeto u observaciones realizadas por otros.
3. Pérdida de peso significativa sin seguir una dieta, o aumento de peso (por ej., una modificación mayor del 5% del peso en el período de un mes), o aumento o disminución del apetito casi diariamente. Nota: en niños, se refiere a la imposibilidad de alcanzar el peso esperado.
4. Insomnio o hipersomnia casi diariamente.
5. Agitación o retraso psicomotriz casi diariamente (capaz de ser observado por otras personas, no simplemente sentimientos subjetivos de inquietud o retraso).
6. Fatiga o pérdida de energía casi diariamente.

7. Sentimientos de baja autoestima o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser producto de delirios) casi diariamente (no simplemente el autorreproche o la culpa por estar enfermo).
8. Menor capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi diariamente (sensaciones subjetivas y objetivas).
9. Pensamientos recurrentes sobre la muerte (no simplemente el miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan específico, o intentos de suicidio o un plan para suicidarse especialmente creado.

- Los síntomas no cumplen los criterios propios de un episodio mixto.
- Los síntomas provocan una angustia clínicamente significativa o deficiencias en áreas sociales, laborales u otras áreas funcionales importantes.
- Los síntomas no son provocados por los efectos fisiológicos directos de un fármaco (por ej., drogas de abuso, medicamentos u otros tratamientos) ni por una patología general (por ej., hipotiroidismo).
- Los síntomas no se justifican por la pérdida de un ser querido; persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una marcada deficiencia funcional, preocupación mórbida con baja autoestima, ideas suicidas, síntomas de psicosis o retraso psicomotor

Revisando la literatura las características que nos podrían ayudar y guiar para sospechar depresión bipolar en vez de depresión unipolar en la ausencia de un episodio previo de manía o hipomanía, serían las siguientes:

- Inicio de síntomas depresivos en la adolescencia.
- Diagnóstico de distimia antes de la pubertad.
- Inicio súbito de los síntomas depresivos.
- Síntomas depresivos o psicóticos postparto.

- Cambios de ánimo con las estaciones del año.
- Hipersomnia y/o retraso psicomotor.
- Anhedonia severa.
- Depresión catatónica y/o psicótica.
- Historia familiar de enfermedad bipolar.
- Historia de manía o hipomanía inducida por fármacos.
- Pobre respuesta al tratamiento antidepresivo.
- Historia de enfermedad recurrente depresiva breve.
- Abuso de sustancias.
- Síntomas atípicos.
- Labilidad emocional entre episodios depresivos.
- Actos antisociales e impulsivos.
- Diagnóstico de TDH en la infancia.
- Dificultades académicas durante la vida.

Si una o más de las características antes mencionadas se presentaran en la evaluación de un paciente con síntomas depresivos siempre sospechar la posibilidad de que sean estos síntomas parte de una depresión bipolar y hacer un seguimiento cercano de la evolución del tratamiento. Incluso en los casos en que no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento antidepresivo considerar la opción de hacer una prueba terapéutica agregando un estabilizador del ánimo.

## Referencias Bibliográficas

1. Akiskal HS. *The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions.* J Affect Disord 2005; 84(2-3):107-115.
2. Akiskal HS, et al. *Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial and pharmacologic predictors.* Affect Disord 1983; 5:115-128.
3. Akiskal HS, Tohen M. *Psicofarmacoterapia en el trastorno bipolar.* 1ra. Ed. Wiley, 2006.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th Ed. Text revision. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
5. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision).* Am J Psychiatry 2002; 159 (4 Suppl): 1-50.
6. Angst J. *The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder.* Bipolar Disorder 2005; 7 (Suppl 4): 4-12.
7. Berk M, et al. *Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better?* Med J Aust. 2006; 184(9):459-462.
8. Bowden CL. *Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression.* Psychiatric Services 2001; 52:51-55.
9. Bowden CL. *A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression.* J Affect Disorders 2005; 84 (2-3): 117-125.
10. Chaudron LH et al. *The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review.* J Clin Psychiatry 2003; 64(11): 1284-1292.
11. Dieperink ME, Sands JR. *Bipolar mania with psychotic features: diagnosis and treatment.* Psychiatric Annals 1996; 26(10):633-637.
12. Ghaemi N, Sachs GS, Goodwin FK et al. *What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of manic-depressive illness.* World J Biol Psychiatry 2000; 1(2): 65-74.
13. Gómez Restrepo, Hernández Bayona, Rojas Urrego, Santacruz Oleas, Uribe Restrepo. *Psiquiatría Clínica.* 3ra. Ed. Editorial Médica Panamericana, 2008.
14. Kupfer D et al. *Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry.* J Clin Psychiatry 2002; 63(2): 120-125.
15. Mitchell PB et al. *Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics.* Bipolar Disorder 2004; 6(6): 530-9.
16. Mitchell PB et al. *Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach.* Bipolar Disorder 2008; 10: 144-152.
17. Potter WZ. *Bipolar depression: Specific treatments.* J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 18): 30-36.
18. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's *Comprehensive textbook of psychiatry.* 6th Ed. Philadelphia: William & Wilkins; 2000.
19. Sajatovic M. *Treatment of bipolar disorder in older adults.* Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17:865-873.
20. Suppes T et al. *Challenges in the management of bipolar depression.* J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl 5): 11-16.
21. Tellez-Vargas, J, Molinello H. *Trastorno Afectivo Bipolar.* 1ra. Ed. Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. 2007.
22. Thomas P. *The many forms of bipolar disorder: A modern look at an old illness.* J Affect Disord. 2004; 79 (Suppl 1):S3-S8.
23. Vasquez G, Strejilevich S et al. *Consenso argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares.* Vertex 2005; 16 (Suppl): 1-24.
24. Vieta E. *Manejo del trastorno bipolar en la práctica clínica.* 1ra. Ed. Current Medicine Group. 2007.
25. Vieta E. *Trastornos Bipolares: Avances clínicos y terapéuticos.* 1ra. Ed. Editorial Medica Panamericana, 2001.
26. Yatham LN. *Diagnosis and treatment of bipolar II patients.* J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl 1): 13-17.

# Comorbilidad médica en el trastorno bipolar

Dr. César González González  
Dr. Eduardo Ángel Madrigal de León  
Dr. Rafael Medina Dávalos

22

**César González González**

Médico Psiquiatra, Psicogeriatra. Instituto Jalisciense de Salud Mental.

**Eduardo Ángel Madrigal de León**

Médico Psiquiatra y Psicoterapeuta. Profesor Investigador "B" CUCS Universidad de Guadalajara.

**Rafael Medina Dávalos**

Médico Psiquiatra. Instituto Jalisciense de Salud Mental. Profesor CUCS Universidad de Guadalajara.

Correspondencia: Instituto Jalisciense de Salud Mental, Av. Zoquipan 1000 "A", colonia Zoquipan, Zapopan Jalisco, C.P. 45170. Correo electrónico cesar\_gonzalez\_gonzalez@msn.com

## Resumen

El trastorno Bipolar Afectivo es un padecimiento al que tradicionalmente no se le había asociado a la enfermedad médica. No obstante, en los últimos años la evidencia científica ha vinculado este padecimiento con numerosas enfermedades físicas sobre todo del tipo metabólico: obesidad, cardiopatía, diabetes, hipertensión y dislipidemias. Además de estos trastornos se han asociados otros padecimientos como la migraña y algunas enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple y tumores cerebrales).

El propósito de esta revisión es analizar la asociación del Trastorno Bipolar con las enfermedades médicas.

## Palabras clave

Trastorno Bipolar, comorbilidad, enfermedad cardiovascular, migraña.

## Introducción

El trastorno bipolar afectivo (TBP) es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de cuadros clínicos de manía y depresión alternados, que causan una enorme disfunción laboral, familiar y social y que además pueden ocasionar complicaciones tan graves como la muerte por suicidio. Tiene variantes clínicas como el Trastorno Bipolar tipo I (con cuadros de manía y depresión), el trastorno Bipolar tipo II (con cuadros de hipomanía y depresión) y el trastorno bipolar no especificado<sup>1</sup>.

Tradicionalmente el padecer un trastorno mental condiciona que no se piense en enfermedades médicas comórbidas. Hasta hace poco tiempo no se estudiaban las condiciones médicas asociadas a los trastornos mentales. La esquizofrenia fue el padecimiento que abrió el campo de la investigación en el área al encontrarse múltiples patologías como la diabetes, la obesidad, las hiperlipidemias, la cardiopatía, etc. No obstante en el caso del TBP los hallazgos apenas inician<sup>2</sup>.

Existen numerosas investigaciones que asocian la presencia de patologías como diabetes, hipertensión, dislipidemias, obesidad, cardiopatía y padecimientos neurológicos con el TBP o con su tratamiento farmacológico<sup>3</sup>.

El objetivo de la presente revisión es analizar la asociación entre el TBP y la enfermedad médica.

### Trastorno bipolar y enfermedad cardiometabólica

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG), donde se incluye la esquizofrenia, la depresión o el trastorno bipolar, tienen peor salud física y la esperanza de vida es menor en comparación con la población general. Este aumento en la mortalidad no sólo es causado por el suicidio; las personas con EMG tienen un mayor riesgo de mortalidad asociado con enfermedad física, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la causa de muerte más frecuente.

La etiología de la enfermedad cardiovascular es multifactorial y esta condicionada por factores genéticos y de estilos de vida, así como enfermedades específicas y los efectos adversos de los tratamientos.

Las enfermedades específicas que aumentan el riesgo de muerte por ECV son la Diabetes Mellitus, el sobrepeso, la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión y las dislipidemias en los pacientes con TBP comparados con la población general (cuadro 1)<sup>4</sup>.

Se ha encontrado un aumento del riesgo de sobrepeso, obesidad y Diabetes Mellitus tipo II en poblaciones con trastornos afectivos. A pesar de lo elevado de los factores de riesgo en el estudio de intervenciones afectivas de tratamientos antip-

PREVALENCIA ESTIMADA Y RIESGO RELATIVO	
FACTOR DE RIESGO MODIFICABLE	TRASTORNO BIPOLAR
Obesidad	21-49% RR: 1-2
Tabaquismo	54-68% RR: 2-3
Diabetes	8-17% RR: 1.5-2
Hipertensión	35-61% RR: 2-3
Dislipidemia	25-69% RR: < 3
Síndrome metabólico	30-49% RR: 1.5-2

**Cuadro 1.** Prevalencia estimada y riesgo relativo modificable para enfermedad cardiovascular en pacientes con TBP.

El origen de este aumento en la ECV es multifactorial e incluye factores genéticos y de estilo de vida, así como la enfermedad específica y los efectos del tratamiento<sup>4</sup>.

Las personas con EMG son más propensas a tener sobrepeso, a fumar y a padecer diabetes, hipertensión y dislipidemia<sup>5</sup>.

### Enfermedad cardiovascular:

Los estudios epidemiológicos han mostrado una mortalidad superior en las personas que padecen trastorno bipolar (TBP), en estudios a gran escala se han reportado tasa de mortalidad que van de 1.23 a 2.5. En un subgrupo de 400 pacientes con trastornos afectivos (depresión y trastorno bipolar) seguidos durante 34 a 38 años, la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria fue de 1.61 (intervalo de confianza 1.31 a 3.54)<sup>4</sup>.

psicóticos (CATIE por sus siglas en inglés) el 88% de los pacientes con dislipidemias no recibían tratamiento, el 62 % de las personas con hipertensión y el 38 % de las personas con diabetes tampoco recibieron tratamiento<sup>6</sup>.

No obstante las evidencias anteriores, parece ser que existen anomalías metabólicas primarias asociadas al trastorno mental, que si bien no se han estudiado en el trastorno bipolar si se ha hecho en esquizofrenia. En un estudio extenso de primer episodio de esquizofrenia en los pacientes se encontraron anomalías metabólicas como elevación del colesterol, alteración de la composición corporal con aumento de la grasa visceral. La desregulación de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y alteraciones inmunológicas, tales como la expresión

de citoquinas, se observan a menudo en los trastornos afectivos (depresión y TBP)<sup>4</sup>.

En comparación con controles sanos, las personas con EMG que no estaban siendo medicadas con tratamientos efectivos para sus condiciones presentaban un mayor riesgo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular que los controles. Este fenómeno se ve incrementado cuando de medicación antipsicótica se trata. Aquellos pacientes que recibieron dosis más altas de antipsicóticos se elevó aún más el riesgo de cardiopatía coronaria y de accidente cerebrovascular<sup>4,6</sup>.

En un estudio de cohorte de mas de 90,000 personas que recibieron antipsicóticos se encontró una tasa 1.99-2.26 veces mayor de muerte súbita en los usuarios de antipsicóticos típicos y atípicos.

### Diabetes

Al igual que la ECV el aumento del riesgo para diabetes en pacientes bipolares es multifactorial. La prevalencia de Diabetes en esta población es tres veces mayor que la población general. Los factores de riesgo clásicos (antecedentes familiares de diabetes, obesidad e inactividad física) probablemente explican el aumento de riesgo en las personas con TBP. No obstante ningún estudio ha examinado el riesgo atribuible a los factores clásicos en combinación con la medicación antipsicótica<sup>4,5,6</sup>.

Los estudios observacionales sugieren que existe un aumento de riesgo de diabetes en personas que reciben medicamentos antipsicóticos. En una revisión sistemática con el uso de antipsicóticos de segunda generación se observó una incidencia de 46 a 53 casos por cada 1000 habitantes<sup>4</sup>.

En un estudio de la CATIE, se observó un aumento de hemoglobina glucosilada con olanzapina (0.4%) en comparación con la quetiapina (0.04%), risperidona (0.07%), perfenazina (0.09%) y ziprasidona (0.11%) . En general se acepta la evidencia de que la medicación antipsicótica y los estabilizadores del estado de ánimo se asocian con un mayor riesgo de diabetes, pero este riesgo es pequeño comparado con otros factores.

### Aumento de peso y obesidad

La relación de los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo en el aumento de peso es bien conocida.

El aumento de peso durante el tratamiento agudo y de mantenimiento con antidepresivos, estabilizadores del estado de animo y antipsicóticos (fármacos utilizados en el tratamiento del TBP) puede ocurrir en el 72 % de los pacientes. En el caso de los antipsicóticos hay diferencia de la ganancia ponderal entre los fármacos, a ninguno de los antipsicóticos ya sean de los clásicos o de nueva generación se les debe considerase que no aumentan de peso 4,7. Existe una marcada variación entre individuos en los cambios de peso derivados del tratamiento farmacológico. Aunque el aumento es imprevisible, hay varias características clínicas y demográficas que se asocian con una mayor propensión a aumentar de peso y deben ayudar a tomar decisiones clínicas (cuadro 2)<sup>4</sup>.

Los posibles mecanismos para el aumento de peso parece ser la estimulación del apetito, pero otros mecanismos, pero otros mecanismos hay otros mecanismos menos específicos, tales como la alteración del gasto de energía. Los antipsicóti-

CLÍNICOS	DEMOGRÁFICOS
Edad de inicio del antipsicótico	Edad Temprana
TBP con ciclos clínicos regulares (no ciclos rápidos)	Historia personal de Obesidad
	Bajo índice de masa corporal
	Razas diferente a los Anglosajones
	Tendencia a la sobre ingesta de alimentos con estrés
	Uso de Marihuana

**Cuadro 2.** Factores de riesgo que predicen el aumento de peso.

cos sobre todo, interactúan con receptores histaminérgicos H1, el receptor 5-HT2C y 5-HTB3 y receptor adrenérgico alfa 1<sup>4</sup>.

### Hiperlipidemia

La hiperlipidemia en los pacientes con TBP esta ligada al uso de la medicación antipsicótica. Los estudios prospectivos demuestran que el uso de antipsicóticos se asocia con un aumento de colesterol LDL y disminución del colesterol HDL, y al comparar los antipsicóticos difieren el aumento de uno a otro. El efecto sobre triglicéridos es más marcado y existen claras diferencias entre los fármacos; los medicamentos asociados con mayor ganancia de peso como la clozapina y la olanzapina, se asocian con mayor aumento de los triglicéridos en sangre y esta diferencia se ve en la primera fase de tratamiento cuando se produce aumento rápido de peso<sup>4,6</sup>.

### Hipertensión

La literatura no muestra asociación consistente entre el trastorno bipolar y la hipertensión. Los fármacos pueden empeorar la hipertensión a través de la ganancia de peso, pero esto puede compensarse por el efecto hipotensor, sobre todo de los antipsicóticos a través del bloqueo adrenérgico<sup>4,7</sup>.

### Trastorno bipolar y migraña

Tanto la migraña como el trastorno bipolar (TB) son enfermedades con gran prevalencia entre la población general y se han convertidos en problemas de salud pública. La segunda edición de la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, por sus siglas en inglés) incluye una categoría para cefalea atribuidas a trastornos mentales. La IHS recomienda aplicar este diagnóstico a casos en los que la cefalea mejora o remite luego del tratamiento efectivo de un trastorno mental o de su resolución espontánea. La asociación entre migraña y trastornos mentales ha sido descrita desde finales del siglo XIX. Los estudios con mejora metodológica muestran que la asociación entre migraña y depresión varía con una razón de prevalencia

entre 2.2 y 3.5. Hoy los estudios se dirigen a buscar los vínculos entre migraña y trastorno bipolar<sup>8</sup>.

Desde que la migraña fue descrita como síndrome se asoció a una variedad de trastorno médicos y mentales. Sin embargo, esa asociación se documentó en mayor parte con series de casos y únicamente en los últimos años se han realizados estudios que aportan evidencia empírica. Los niveles de evidencia no sólo pueden confirmar las asociaciones, sino además pueden explicar alternativas de asociación. En el caso de la migraña, estas son: una condición puede causar la otra; segundo, las condiciones se asocian por un factor de riesgo común, ya sea genético, o medioambiental, y, tercero, los factores de riesgo pueden converger para causar ambas condiciones<sup>8,9</sup>.

Una posible determinante biológica de la asociación eventual de la migraña con el TBP es la alteración de la función serotoninérgica en ambos trastornos, hecho que podría tener implicaciones etiológicas o fisiopatológicas<sup>9</sup>.

La literatura médica que apoya la asociación entre migraña y TBP no es amplia. Solo existen 7 estudios que la respaldan: Blehar (en un estudio con 327 pacientes, 186 mujeres y 142 hombres) encontró que las mujeres con TBP I presentaban migraña con más frecuencia que los hombres con TBP I (26.5% frente a 13.7 %,  $p < 0.005$ ), sin embargo el diagnóstico de migraña se hizo con un instrumento no adecuado para ello, y además no tuvo grupo control<sup>9</sup>.

Low examinó 108 pacientes (73 mujeres y 35 hombres) encontró una prevalencia de migraña a lo largo de la vida de 39.8%. Los pacientes con TBP II presentaron aparentemente una mayor prevalencia de migraña que los TBPI, pero la razón es de 2.56 (0.78-8.62) con IC 95 %<sup>8,9</sup>.

Cassidy entrevistó a 100 paciente bipolares y los comparó con 50 paciente médicamente enfermos apareados por edad y sexo. Hallaron prevalencias de 49 % en el grupo bipolar y 36 % en grupo control, sin embargo las diferencias no fueron significativas<sup>9</sup>.

Mahmood en estudio de 117 pacientes bipolares con solo 81 respondedores encontró una prevalencia de migraña en hombres del 25 % y 27 % en mujeres, sin embargo, la metodología fue cuestionable, ya que el diagnóstico no fue estandarizado y no tuvo grupo control<sup>9</sup>.

Fasmer y Fasmer estudiaron 102 pacientes ambulatorios con trastornos del estado de ánimo (52 con depresión unipolar, 22 con TBP I y 20 CONTBP II) y encontraron una prevalencia de migraña de 11 % en TBP y 43 % TBP II (OR 7.5 IC 95% 1.28-56.9). A pesar de los resultados no se controlaron las variables extrañas (trastornos de ansiedad) y el tamaño de la muestra no fue suficiente para sacar una conclusión definitiva<sup>9</sup>.

Otros dos estudios con grandes inconsistencias diagnósticas y metodológicas asociaron la presencia de migraña con el Trastorno bipolar; uno en niños y otro poblacional, sin embargo, en ambos estudios la certeza diagnóstica de la migraña fue cuestionada<sup>9</sup>.

El análisis de la evidencia disponible muestra que pudiera existir una asociación entre ambas patologías, empíricamente se puede inferir dicha relación, pero se requieren estudios bien diseñados donde el diagnóstico de migraña y trastorno bipolar se haga con instrumentos válidos, que incluyan grupos control y que se aislen las variables extrañas como los trastornos de ansiedad<sup>9</sup>.

### **Trastorno bipolar y enfermedad neurológica**

Numerosas patologías neurológicas se han asociado al síndrome maniatiforme sin que

con ello se conforme un trastorno bipolar en sentido estricto.

Las lesiones vasculares y tumorales derechas conllevan a exaltación afectiva y negación de sus déficits. Sin embargo el trastorno bipolar propiamente dicho se ha asociado en específico a la Esclerosis múltiple (EM)<sup>8</sup>.

En pacientes con esclerosis múltiple la prevalencia del trastorno bipolar es del doble que la población en general pudiendo ser los síntomas del trastorno bipolar previos a la enfermedad o iniciarse debido a una exacerbación de la misma<sup>8</sup>.

También se ha visto una mayor predisposición genética para TBP en mujeres con EM.

Diferentes estudios en pacientes con esclerosis múltiple no atribuyen TBP al tratamiento secundario con interferon<sup>8</sup>.

### **Conclusiones**

En resumen, los trastornos mentales están asociados fuertemente con enfermedades médicas, a pesar de que el Trastorno Bipolar es uno de los padecimientos menos estudiados, hay evidencia científica contundente que lo asocia con enfermedad cardiovascular, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia, ya sea directamente relacionado con el trastorno mental o como parte de los eventos adversos de su medicación.

Con respecto a otros padecimientos hay menos evidencia científica que apoya la relación de estos con el TBP, sin embargo, existen padecimientos neurológicos como la migraña, la esclerosis múltiple y los tumores cerebrales que están muy relacionados con este padecimiento.

## Referencias

1. American Psychiatric Association: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV TR)*, cuarta edición revisada, Barcelona, Masson, 2002.
2. Sánchez P, Calvo J.M., Nieto K: *Patrones de comorbilidad en pacientes psiquiátricos ambulatorios*. Revista colombiana de Psiquiatría 2001; XXX (1):21-37.
3. McIntyre R. S., Konarski J.Z., Soczynska J.K., Panjwani G., et. al.: *Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization*. Psychiatric Services 2006; 57(8): 1140-1144.
4. De Hert M., Dekker J.M., Wood D., Kahl K.G., Holtr R.I.G., Möller H.J.: *Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position by the European Psychiatric Association (EPA) for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC)*. European Psychiatry 2009; 24: 412-424.
5. Carney C.P., Jones L.E.: *Medical comorbidity in women and men with bipolar disorder: a population-based controlled study*. Psychosomatics Medicine 2006; 68: 684-691.
6. Kilbourne A.M., Brar J.S., Drayer R.A., Xu X. And Post E.P.: *Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder an Bipolar Disorder*. Psychosomatics 2007; 48(5): 412-417.
7. Fiedorowicz J.G., Narashima M.P., Forman-Hoffman V.L., Miller D.D., Haynes W.G.: *Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder*. Ann Clin Psychiatry 2008; 20 (3): 131-137.
8. Krishnan K.R.R.: *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosomatics Medicine 2005; 67: 1-8.
9. Rueda-Jaimes G.E., Gaona-Barbosa I.A., Martínez-Ladino Y.A.: *Comorbilidad entre trastorno bipolar y migraña: una revisión sistemática*. Revista colombiana de Psiquiatría 2005; XXX IV (4):529-540.

# La Depresión Bipolar

Dr. Manuel Sánchez Carmona

28

## Introducción

El impacto que genera la depresión bipolar en el paciente convierte a esta fase del padecimiento como la más importante en cuanto a generación de discapacidad y deterioro global. El desempleo con sus graves consecuencias económicas que genera y las dificultades en la vida social del paciente bipolar deprimido, son una muestra de las serias situaciones que se generan en la vida de las personas afectadas.

**A**unque la depresión es la presentación más común del trastorno bipolar, para su diagnóstico todavía se requiere identificar episodios de manía e hipomanía. La razón para descansar el diagnóstico en dichas entidades se debe al reto que constituye para el clínico ante un paciente depresivo el poder determinar si los síntomas pertenecen a un trastorno bipolar.

Los pacientes bipolares I en tratamiento llegan a experimentar síntomas depresivos hasta tres veces más que manía o subsindrómicos de manía. Los síntomas depresivos son todavía más problemáticos para los pacientes bipolares tipo I, que suelen pasar hasta 3 veces más días con síntomas depresivos que de hipomanía. Más de la mitad de los pacientes depresivos presentan como primer episodio una depresión, y buscan tratamiento de dos a tres veces más por una fase depresiva que una fase maniaca.

## Epidemiología

Dentro de los aspectos epidemiológicos más relevantes es importante señalar en primer término que todavía a nivel mundial existe un nivel fuerte de subdiagnóstico de los trastornos bipolares, sin embargo autores como Angst han calculado que la prevalencia a lo largo de la vida podría oscilar entre el 3 y 6.5%. La aparente elevación del trastorno bipolar, esta relacionada fundamentalmente con el incremento del diagnóstico del tipo II, la gran mayoría de estos

**Dr. Manuel  
Sánchez de  
Carmona**

Médico psiquiatra  
egresado del  
Instituto Nacional  
de Psiquiatría  
"Ramón de la  
Fuente", miembro  
de la Asociación  
Psiquiátrica  
Mexicana A.C.  
y Presidente  
actual de la  
International  
Society of Bipolar  
Disorders (ISBD),  
capítulo México.

pacientes al subestimar o ignorar la hipomanía eran equivocadamente considerados como depresivos unipolares.

La fase depresiva de la enfermedad es crónica en aproximadamente un 20% de los pacientes, y causa más discapacidad y disminución en la calidad de vida que otra fase de la enfermedad. La sintomatología subsindrómica depresiva también se asocia a más dificultades psicosociales. En pacientes ciclotípicos rápidos las fases depresivas resultan más difíciles de tratar, siendo más refractarias al tratamiento farmacológico que las fases maníacas o hipomaníacas. Se estima que la prevalencia de los síntomas depresivos subsindrómicos afecta al 40-85% de los pacientes bipolares, lo que se correlaciona directamente con las recurrencias.

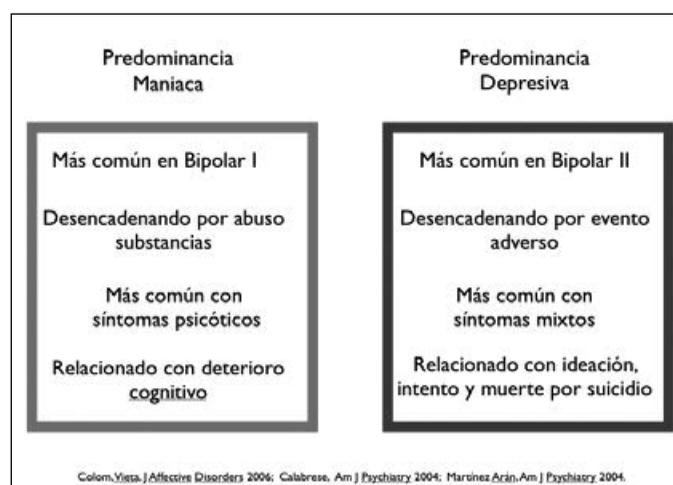
En cuanto al riesgo de suicidio, se encuentra incrementado en el trastorno bipolar alcanzando una prevalencia a lo largo de la vida del 30%. Hasta un 20% de los pacientes bipolares mueren por suicidio. La conducta suicida se asocia también sobre todo a episodios depresivos graves y a las fases mixtas, así como a los pacientes con un mayor número de episodios depresivos previos.

### Aspectos Clínicos

Alrededor de un 60% de los pacientes bipolares inicialmente presentan un episodio depresivo, por lo que la depresión representa un papel destacado en la evolución de la enfermedad. Como se mencionó inicialmente, el poder diagnosticar el padecimiento desde los síntomas depresivos representan un verdadero reto y es en esta área donde hoy en día existe mayor controversia e investigación. Si bien todavía no contamos con criterios oficiales dentro de los manuales diagnósticos que nos ayuden a diferenciar la depresión bipolar de la unipolar, podemos señalar al comparárlas que la fase depresiva bipolar se acompaña frecuentemente de un predominio de la apatía sobre la tristeza, de la inhibición psicomotriz sobre la ansiedad y de la hipersomnolia sobre el insomnio. Benazzi señaló que la fase depresiva del tipo II, presenta más síntomas atípicos que la depresión unipolar. Otros autores han asociado a la depresión bipolar con una menor pérdida de apetito y de peso, mayor labilidad emocional, presencia de síntomas hipomaníacos

y una mayor probabilidad de presentar síntomas psicóticos. Se considera también que el paciente depresivo bipolar tiene mayor incidencia de desarrollar episodios postparto, de patrón estacional y con comorbilidad de abuso de sustancias. La depresión bipolar tiene un comienzo más temprano, su inicio suele ser más brusco, y los episodios son más breves.

Equivocadamente se ha prestado una mayor atención a los episodios maníacos de la enfermedad, aun en los casos con un predominio depresivo. Las fases depresivas no han recibido el mismo grado de atención a pesar de que los pacientes suelen consultar más al psiquiatra al cursar con ellas. Tenemos una larga lista de medicamentos con eficacia demostrada para controlar los síntomas de manía y prevenir su recurrencia, sin embargo el tratamiento de los episodios depresivos es limitado y actualmente atraviesa una fuerte polémica sobre el uso de estabilizadores del ánimo sobre antidepresivos tradicionalmente empleados para la depresión unipolar. Parte de la discusión gira en torno al conocido riesgo que tienen los antidepresivos principalmente tricíclicos y duales de poder inducir una manía. Por otro lado la evidencia de los antipsicóticos atípicos como olanzapina combinada con fluoxetina y la de quetiapina como monoterapia, en la mejoría de los episodios depresivos, ha logrado abrir una nueva ventana en el tratamiento de esta fase.



### Diagnóstico en niños y adolescentes

La edad media dentro de este grupo de edad es alrededor de los 12 años de edad y aproximadamente la mitad de ellos desarrolla un

trastorno bipolar al cumplir los 21 años. Esto nos puede indicar que si un niño llega a deprimirse, la probabilidad de que sea bipolar es alta, cercana al 50%. Siendo este riesgo aun mayor si hay una historia familiar de trastornos bipolares. Esto sugiere que el médico debe de mantener abierta la posibilidad diagnóstica futura de un trastorno bipolar al tener un diagnóstico de depresión infantil.

La irritabilidad y las conductas agresivas son muy frecuentes de encontrarse en cuanto a la sintomatología presente en niños y adolescentes, tanto en las fases depresivas como en las maníacas. Es importante también hacer la observación de que en grupo de edad se ha encontrado una mayor sensibilidad respecto a los adultos con la inducción de virajes por ISRS.

### Diagnóstico diferencial

#### a) *Trastorno por déficit de atención con hiperactividad*

La distractibilidad y la hiperactividad pueden estar presentes en ambos padecimientos. En un estudio el 90% aproximadamente de los niños diagnosticados con trastorno bipolar cumplían también con criterios para TDAH, sin embargo solo en 25% de los niños con TDAH cumplían los criterios para bipolar. El uso de estimulantes para la población con TDAH puro resulta efectivo y seguro, sin embargo para el paciente con trastorno bipolar o con ambos diagnósticos, dichos medicamentos pueden inducir episodios maniacos con mucho mayor frecuencia que en población bipolar.

Por este motivo se recomienda inicialmente tratar con estabilizadores del ánimo y evaluar de esta manera hasta dónde los síntomas de falta de concentración han mejorado al controlar la sintomatología bipolar.

#### b) *Esquizofrenia*

El diagnóstico diferencial entre ambos trastornos ha de basarse en la historia longitudinal de los padecimientos y no tomar transversalmente un episodio único. Muchas ocasiones para un paciente deprimido en el que predominen la anhedonia y la abulia o síntomas depresivos residuales, puede ser diagnosticado equivocadamente con esquizofrenia.

Es preocupante que existe una tendencia a infradiagnosticar en el paciente joven el trastorno bipolar y en muchas de estas ocasiones son privados de la oportunidad de ser tratados con medicamentos eutimizantes y erróneamente recibir antipsicóticos por tiempos prolongados innecesariamente.

#### c) *Trastornos de ansiedad*

Este constituye para muchos autores el diagnóstico comórbido más frecuente por lo que es muy importante siempre considerarlo. También un trastorno de ansiedad puede ser el pródromo de un etapa depresiva o maniaca. Sin embargo más que el diagnóstico diferencial entre bipolar y los trastornos de ansiedad su coexistencia es casi la regla. Para estos pacientes el riesgo de ideación y actos de suicidio es más alto y por lo tanto es muy importante de evaluar y tratar la sintomatología ansiosa comórbida.

#### d) *Trastorno Límite de la Personalidad*

En muchas ocasiones es difícil el diferenciar entre ambos trastornos, al grado que muchos autores han cuestionado la existencia de un diagnóstico dual y siguieron que los rasgos de personalidad se correlacionan clínicamente con los episodios depresivos.

La impulsividad y la inestabilidad emocional se dan tanto el trastorno límite de la personalidad como el bipolar, sin embargo lo que se recomienda es priorizarse el tratamiento del trastorno del estado de ánimo por encima de un trastorno de personalidad en caso de tener una duda diagnóstica o incluso comorbilidad.

### Tratamiento farmacológico

A pesar de que como se mencionó la depresión bipolar ocupa un lugar predominante en las manifestaciones clínicas del paciente bipolar, sólo existen actualmente tres fármacos específicamente aprobados por la FDA para esta entidad: quetiapina, lamotrigina y la combinación de olanzapina-fluoxetina.

Si bien el litio, el valproato y la carbamacepina logran de una aceptación y reconocimiento mundial como estabilizadores del ánimo, es limitada su evidencia para depresión bipolar en estudios doble ciego controlados contra placebo.

Sobre litio, quizás la mejor revisión es el meta análisis realizado por Andrea Cipriani

donde recalca la prevención de recaídas depresivas y maníacas que el fármaco genera. Sin embargo la tendencia y recomendación terapéutica de las principales guías de tratamiento mundiales es el optar por esquemas combinados como por ejemplo litio-quetiapina, valproato-quetiapina, litio-lamotrigina.

Debido a la profunda variación propia de los trastornos bipolares es irreal elegir un esquema farmacológico como el "ideal". La decisión terapéutica debe tomarse en base a varios aspectos: tipo de bipolar y predominancia clínica, momento sintomático de la decisión, situación metabólica del paciente, costo y disponibilidad de los medicamentos.

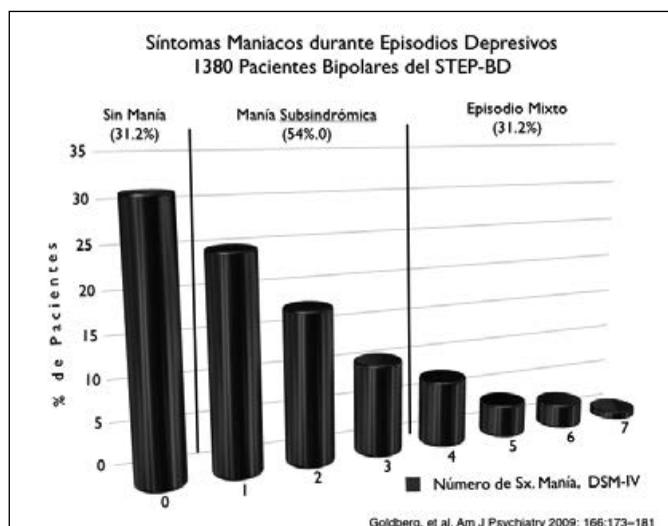
La lamotrigina resulta una interesante opción para la prevención de recaídas depresivas, sin embargo su evidencia para la prevención de manía es limitada y su uso en depresión aguda no es adecuado por la titulación necesaria a su inicio. La combinación olanzapina-fluoxetina resulta una alternativa útil en depresión aguda, existe evidencia de la mejoría en los síntomas depresivos en la escala de Montgomery-Asberg con la olanzapina sola, mismos que se disminuían considerablemente mas al sumarse el antidepresivo sin correr riesgo de viraje a manía. Sin embargo el riesgo de síndrome metabólico es alto y esto hace que sea un recurso con sus limitaciones en el tratamiento a largo plazo.

La quetiapina es el antipsicótico que dispone de datos más sólidos para el tratamiento de la depresión bipolar. La quetiapina ha sido ensayada en dos estudios multicéntricos, doble ciego contra placebo, denominados Bolder I y Bolder II. Ambos mostraron su eficacia contra placebo en pacientes bipolares deprimidos tanto tipo I y II.

En ambos estudios la eficacia alcanzó disminuir prácticamente todos los ítems de la escala de Montgomery-Asberg, incluyendo los síntomas considerados como los fundamentales en la depresión.

Recientemente se ha demostrado la eficacia a largo plazo de quetiapina en combinación con litio o valproato para la prevención de fases tanto maníacas como depresivas, partiendo también tanto de la manía como de la depresión. En el caso de medir el riesgo metabólico del medicamento, este también existe aunque en menor grado que con olanzapina.

El uso de antidepresivos en el paciente con depresivo bipolar es polémico y genera intensas y encontradas opiniones. Los hechos son claros, muchos pacientes bipolares los han recibido, con o sin diagnóstico acertado y en algunos de ellos se han desarrollado viraje hacia síntomas de manía. Los pacientes en mayor riesgo son aquellos que cuentan con síntomas mixtos o simplemente datos de manía subsindrómica. La recomendación general es que el riesgo es mayor para los tricíclicos y duales, respecto a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; también se refiere que su uso debe ser por espacios de tiempo limitados y siempre en combinación con estabilizadores y/o antipsicóticos atípicos.



## Psicoeducación

Un punto fundamental tanto para la detección temprana de los síntomas, como para el fomentar la adherencia al tratamiento y por lo tanto prevenir recaídas, es el realizar un abordaje educativo profundo y completo en los pacientes. Los estudios del grupo de Barcelona realizados por Francesc Colom y colaboradores, han mostrado comparando contra un grupo control que la evolución y el pronóstico es superior para los pacientes que recibieron la información necesaria para aceptar, conocer y manejar su enfermedad.

## Bibliografía

- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE, Jr., McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA: *Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. J.Clin.Psychiatry* 2003; 64:680-690
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch.Gen.Psychiatry* 2002; 59:530-537
- Angst J, Sellaro R: *Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol.Psychiatry* 2000; 48:445-457
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R: *Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J.Affect.Disord.* 2000; 59 Suppl 1:S5-S30
- Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E: *Características clínicas del trastorno bipolar tipo II, una categoría válida de difícil diagnóstico. Rev Psiq Biol* 1994; 1:104-110
- Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J: *Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. Compr.Psychiatry* 1997; 38:98-101
- Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA: *Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. Bipolar. Disord.* 2004; 6:379-385
- Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C: *Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. Bipolar Disord.* 2001; 3:253-258
- Akiskal HS: *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. J Clin Psychopharmacol* 16 (suppl 1):4S-14S, 1996
- Akiskal HS: *Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders, in Bipolar Disorder. Edited by Maj M, Akiskal H, Lopez-Ibor J, et al. London, Wiley, 2002, pp 1-52*
- Benazzi F: *Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. Psychiatry Res* 86:259-265, 1999
- Benazzi F: *Depressive mixed state: a feature of the natural course of bipolar II (and major depressive) disorder? Psychopathology* 37:207-212, 2004<sup>a</sup>
- Berk M, Dodd S: *Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? Med Hypotheses* 65:39-43, 2005
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ: *Is insight in mania state-dependent? A meta-analysis. J Nerv Ment Dis* 192:771-775, 2004
- Ghaemi SN, Stoll AL, Pope HG: *Lack of insight in bipolar disorder: The acute manic episode. J Nerv Ment Dis* 183:464-467, 1995
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK: *The bipolar spectrum and the antidepressant view of the World. J Psychiatr Pract* 7:287-297, 2001
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA: *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 64:161-174, 2003b

# Antipsicóticos atípicos en trastornos afectivos: actualización clínico psicofarmacológica.

Dr. Gustavo Héctor Vázquez

## 1. Introducción y conceptos generales

Los antipsicóticos tradicionales o neurolépticos han sido y continúan siendo ampliamente utilizados, en monoterapia o en combinación, en el tratamiento de los trastornos afectivos, especialmente en el trastorno bipolar. Tohen y cols han reportado en un meta-análisis relativamente reciente que el 89% de los pacientes maníacos hospitalizados y el 64% de los pacientes ambulatorios con antecedentes de manía estaban siendo tratados con antipsicóticos típicos (Tohen et al 2001).

**A**unque la eficacia de los agentes antipsicóticos convencionales está ampliamente demostrada para el tratamiento de los episodios maníacos, genera bastante preocupación los efectos colaterales asociados a estos fármacos, especialmente en el largo plazo. Numerosos estudios han sugerido que los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar podrían tener un mayor riesgo de desarrollar efectos extrapiramidales severos (como disquinesia tardía), comparados con los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Por otro lado, se ha demostrado que una mayor tasa de discontinuación y de recaídas en depresión en los pacientes que bipolares que recibían antipsicóticos tradicionales y estabilizantes del ánimo, en comparación con los que sólo recibían estabilizantes (Zarate et al 2004). Uno de los resultados clínicos más importantes que surgieron de los estudios con antipsicóticos atípicos es que estos medicamentos son efectivos para el tratamiento de los episodios maníacos sin agravar los síntomas depresivos, es decir, que carecen del efecto depresogénico demostrado para los antipsicóticos convencionales. Es por ello que este capítulo se centrará en el grupo de los fármacos antipsicóticos con efectos timolépticos conocido como atípicos o de segunda generación (Tabla 1).

El término “atípico” fue utilizado para describir a la clozapina, ya que su perfil farmacológico era distinto al de los antipsicóticos típicos más antiguos. Según Lieberman y Duncan, los antipsicóticos atípicos se caracterizan como clase en poseer una menor incidencia

33

**Dr. Gustavo Héctor Vázquez**  
Departamento de Neurociencias. Universidad de Palermo. Buenos Aires. Argentina.  
gvazquez@palermo.edu

de síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía, una eficacia antipsicótica superior y mayor espectro clínico de actividad farmacológica, leve incremento de los niveles de prolactina, baja capacidad de producir catalepsia en los animales de laboratorio, menor afinidad por receptores dopaminérgicos D2 y mayor afinidad por receptores serotoninérgicos (Lieberman 2000).

Todos los antipsicóticos atípicos, administrados en monoterapia, han demostrado en estudios a doble ciego su efectividad para el tratamiento de los episodios maníacos; sólo algunos, como olanzapina en monoterapia o clozapina, risperidona y quetiapina como coadyuvantes, demostraron ser efectivos en la profilaxis de nuevos episodios en el largo plazo. La actividad antidepressiva per se de los atípicos no sería muy importante, excepto la demostrada eficacia de la quetiapina (y en menor medida de olanzapina) en depresión bipolar. Podemos además considerar su utilización como grupo en monoterapia sólo en la depresión psicótica unipolar; sin embargo son más efectivos cuando se asocian con fármacos antidepressivos, como ha sido demostrado por algunos estudios aislados con risperidona y olanzapina.

## 2. Clozapina

La aparición de la clozapina como agente antipsicótico para la esquizofrenia y el trastorno bipolar se convirtió en un hito para el tratamiento de las psicosis y fue el primero de toda la generación de antipsicóticos atípicos. A pesar de su perfil de efectos desfavorables y la necesidad del monitoreo sanguíneo continuo por el riesgo potencial de producir agranulocitosis, la clozapina demostró ser eficaz en la esquizofrenia refractaria y el trastorno bipolar. Además, puede ser efectiva en el manejo de la disquinesia tardía. El único estudio randomizado y controlado por placebo con clozapina se realizó en pacientes bipolares en episodio maníaco. Este estudio de tres semanas comparó el tratamiento con clozapina (dosis promedio de 166mg/día) con clorpromazina (310 mg/día) en 30 pacientes hospitalizados. Aunque no hubo di-

ferencias significativas al final del estudio, el grupo que recibió clozapina mostró mayor reducción en los síntomas maníacos (medidos por la YMRS) para la segunda semana de tratamiento.

## 3. Olanzapina

Dos estudios randomizados a doble ciego y controlados por placebo han demostrado la eficacia de olanzapina, desde la primera semana de administración, para el tratamiento de la manía (Tohen y cols 1999, 2000). Las dosis diarias promedio fueron similares (14,9 mg y 16,4 mg) y no se observaron diferencias estadísticas con respecto a la aparición de parkinsonismo, acatisia y disquinesias agudas entre los grupos. También se ha demostrado la eficacia de olanzapina (5-20 mg/día) utilizando comparadores activos como el haloperidol (de 3 a 15 mg/día) (Tohen y cols 2003) y valproato (500-2500 mg/día) (Tohen y cols 2002). En el primer estudio se observó en el grupo que recibió haloperidol una tasa mayor de *switch* hacia la depresión, mayor incidencia de efectos extrapiramidales y menor recuperación en las escalas de calidad de vida. En el segundo estudio, olanzapina fue superior a valproato en la respuesta terapéutica antimaniaca y en el nivel de remisión al final del estudio.

La eficacia potencial de la olanzapina, en monoterapia o en combinación con fluoxetina, para el tratamiento de la depresión bipolar fue investigada en un estudio randomizado, controlado con placebo y a doble ciego (Tohen y cols 2003). En este estudio a 8 semanas olanzapina (5-20 mg/día) fue comparada contra placebo y la combinación con fluoxetina (OFC) en pacientes con depresión bipolar tipo I. La tasa de respuesta según escala MADRS fue significativamente mayor para OFC (56%) que para olanzapina en monoterapia (39%) y placebo (30%), sin diferencias estadísticas en la aparición de viraje a la manía entre los tres grupos (6,4%, 5,7%, y 6,7% respectivamente).

Finalmente, varios estudios han sido desarrollados para explorar el rol de la olanzapina en el tratamiento profiláctico a largo plazo del trastorno bipolar. El más importante (Tohen et al 2005) ha comparado este

antipsicótico con el tratamiento en monoterapia con carbonato de litio (300-1800 mg/día) durante 52 semanas. Al final del estudio, los pacientes tratados con olanzapina (5-20 mg/día) tuvieron una menor tasa de recaídas en un episodio maniaco que los tratados con litio (14% vs 28% respectivamente), mientras que ambos grupos no mostraron diferencias en la prevención de los episodios depresivos (16% vs 15%). La tasa de discontinuación por efectos adversos fue menor en el grupo que recibió olanzapina que en el que recibió carbonato de litio (19% vs 26%).

#### 4. Risperidona

Existen tres estudios relativamente recientes, randomizados y a doble ciego, que demuestran la eficacia de la risperidona en monoterapia para el tratamiento de los episodios maniacos (Hirschfeld y cols, 2004; Smulevich y cols 2005; Khanna y cols 2005). Los tres estudios fueron conducidos en pacientes con episodios de manía y duraron tres semanas; las dosis promedio alcanzaron los 5 mg/día, reportando mayores efectos colaterales extrapiramidales con risperidona comparado con placebo, pero menores que comparado con haloperidol. Los síntomas depresivos medidos con la escala MARDS disminuyeron más con risperidona que con placebo o haloperidol, demostrando de manera indirecta, aunque no estadísticamente significativa, cierta acción antidepressiva en esta población.

Existen algunos estudios con risperidona como tratamiento coadyuvante de los estabilizantes del ánimo en pacientes bipolares; el de más largo aliento es el de Vieta y cols (2001) en 44 pacientes bipolares II con hipomanía seguidos durante 6 meses, donde se demostró una disminución de la sintomatología maniaca, una tasa de recaída en hipomanía del 4% y un 14% de recaídas depresivas. El mismo investigador y su grupo en Barcelona (España) se encuentra realizando un estudio abierto con risperidona de acción prolongada en monoterapia (inyectable cada 14 días) con resultados preliminares promisorios, en especial, por la potencial posibilidad de reducción de la

alta tasa de discontinuación propia de esta población de pacientes.

#### 5. Quetiapina

La eficacia y la tolerabilidad de la quetiapina para el tratamiento en monoterapia de la manía han sido demostradas en dos grandes estudios multicéntricos internacionales con un total de 407 pacientes estudiados (Paulsson y cols, 2003; Brecher y cols, 2003). Todos los pacientes eran adultos mayores de 18 años, internados con diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio actual maniaco, según los criterios del DSM-IV. El diseño de los estudios era a doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración y con dosis flexibles administradas dos veces al día, iniciando con 100 mg/día y llegando a 400 mg/día al cuarto día de tratamiento, que podía ser aumentada luego a 600 u 800 mg/día a partir del quinto y sexto día respectivamente.

Las diferencias en la eficacia clínica a favor de la quetiapina contra el placebo fueron significativas ya desde el 4to día de tratamiento y se mantuvieron a lo largo de todo el estudio. La tasa de remisión alcanzada por los pacientes que recibieron quetiapina según la YMRS (puntaje menor o igual a 12) fue de 65,4%, versus 35,9% en el grupo placebo. La reducción de los síntomas psicóticos, de agitación y de agresividad, según la escala de evaluación de síntomas positivos y negativos (PANSS) resultó significativa desde la tercera semana de tratamiento comparada con el placebo y la diferencia se fue incrementando de manera sostenida a lo largo de todo el estudio. Asimismo se redujo la sintomatología depresiva (medida según la escala MARDS) de manera estadísticamente significativa a favor del grupo que había recibido quetiapina y en comparación con la rama placebo. Según estos estudios la dosis terapéutica se encuentra en promedio alrededor de los 600 mg/día.

Hace pocos años atrás se publicó el primer trabajo de investigación a doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia de la quetiapina en monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar (Calabrese

y cols, 2005). Este estudio se desarrolló en 39 centros de los Estados Unidos y fue denominado BOLDER I. Se seleccionaron 542 pacientes adultos (18 a 65 años de edad) con criterios de depresión bipolar tipo I (N= 360) y II (N=182) según el DSM-IV. Los pacientes fueron asignados de manera randomizada a tres grupos de tratamiento: quetiapina 600mg/día (N= 180), quetiapina 300 mg/día (N=181) o placebo (N=181) y fueron seguidos durante 8 semanas. Los dos grupos de pacientes que recibieron quetiapina mostraron una mejoría muy significativa en comparación con el placebo y según la escala para depresión de MADRS desde la primera semana de tratamiento, que se fue ampliando a lo largo de todo el estudio. El porcentaje de pacientes que alcanzó los criterios de remisión al finalizar el estudio fue de 52,9% en ambos grupos activos, significativamente mayor al 28,4% alcanzado por el grupo placebo. Este primer estudio fue replicado por Thase y cols (2006) con resultados similares (BOLDER II). Posteriormente, se desarrollaron otros dos estudios en depresión bipolar aguda comparando, a doble ciego y de manera randomizada, quetiapina 300 o 600 mg/día contra placebo y contra carbonato de litio en monoterapia (EMBOLDEN I) (Young et al, 2008) y también contra paroxetina en monoterapia (EMBOLDEN II) a 8 semanas (McElroy et al, 2008). Los resultados reportados fueron tan significativos a favor de quetiapina versus todos sus comparadores como los hallados en los estudios BOLDER I y II. Finalmente existe un quinto estudio clínico (Suppes y cols, 2008), con Quetiapina 300 mg/día en formulación de liberación extendida (XR) contra placebo a 8 semanas, que demuestra la eficacia de esta formulación en el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Todos estos hallazgos confirman que la quetiapina tiene propiedades antidepressivas específicas. Las mejorías sintomatológicas alcanzadas fueron independientes de la presencia o no de cicladores rápidos entre los pacientes estudiados (tanto bipolares tipo I o II).

## 6. Ziprasidona

En dos estudios distintos de tres semanas de duración (Keck y cols 2003; Segal y cols 2003) se ha reportado la eficacia de ziprasidona en monoterapia comparada con placebo para el tratamiento del episodio maniaco. Las diferencias a favor de la ziprasidona se observaron desde el día 2 y se mantuvieron a lo largo de todo el estudio. Las tasas de respuesta para ziprasidona a las 3 semanas fueron estadísticamente superiores a las del grupo que recibió placebo (46% vs 29%). Otros dos estudios clínicos demuestran la eficacia de ziprasidona en la reducción de la sintomatología psicótica y de funcionamiento global los pacientes con trastornos afectivos: uno con pacientes esquizoafectivos tipo bipolar contra placebo (Keck y cols 2001) y otro más reciente, donde se administró este antipsicótico o placebo como coadyuvante al carbonato de litio en pacientes bipolares I con episodio maniaco (Weisler y cols 2003).

## 7. Aripiprazol

Dos estudios clínicos randomizados y a doble ciego de tres semanas de duración demuestran la eficacia de aripiprazol en el tratamiento del episodio maniaco (Keck et al 2003; Bourin et al 2003). Las dosis promedio en ambos estudios fue 30 mg/día, con significativa reducción de los síntomas maniacos y bajos reportes de efectos colaterales. Otro estudio de reciente publicación demostró que el aripiprazol podría tener cierta eficacia como tratamiento de mantenimiento, Marcus y cols (2003) demostró que este fármaco reducía la tasa de recaídas anímicas en manía a lo largo de 26 semanas en un grupo de 161 pacientes bipolares tipo I comparado con una rama placebo, y un estudio posterior confirmó que estos efectos se mantenían incluso hasta las 100 semanas de tratamiento (Keck y cols, 2006 y 2007). Sin embargo, no hubo diferencias contra el placebo en la prevención de las recaídas anímicas hacia la depresión o los episodios mixtos.

## 8. Efectos colaterales de los antipsicóticos atípicos

Es indudable que la aparición de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación constituye un importante avance en la terapéutica farmacológica de nuestra especialidad. Este grupo de nuevos fármacos no sólo ha demostrado ser tan efectivo como los antipsicóticos tradicionales, sino que además su espectro farmacológico ampliado les ha permitido incursionar con éxito, por ejemplo, sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia y los síntomas centrales (maniacos y depresivos) de los trastornos afectivos. Sin embargo, y a pesar de una menor incidencia de aparición de efectos extrapiramidales con estos fármacos, ha ido creciendo en los últimos años la preocupación por distintos efectos adversos no menos alarmantes. Por esta razón se ha decidido profundizar en este capítulo el estudio del impacto que los antipsicóticos atípicos pueden generar sobre el peso corporal, el sistema endócrino y el cardíaco.

### 8.1 Aumento de peso

El aumento excesivo del peso corporal secundario al tratamiento antipsicótico se ha convertido en el foco de interés de la atención clínica y de la investigación de los fármacos antipsicóticos atípicos. El aumento de peso ya había sido reconocido como un efecto colateral potencial de la terapéutica con agentes antipsicóticos convencionales. La falta de diferencias demostrables entre estos compuestos clásicos con respecto a la incidencia y grado de aumento de peso corporal hizo que esta cuestión fuera irrelevante a la hora de elegir un tratamiento neuroléptico. La situación actual es muy diferente, ya que se han detectado importantes variaciones entre los nuevos antipsicóticos con respecto a su capacidad para incrementar el peso. Si el clínico desea evitar el aumento de peso y la comorbilidad asociada, hoy cuenta con nuevas opciones. De la misma manera en que podemos elegir un antipsicótico atípico según queramos evitar sus potenciales efectos extrapiramidales, disfunción sexual o efectos sobre la conducción cardíaca, también podemos

prescribir antipsicóticos atípicos que no generen un incremento del peso corporal de nuestros pacientes.

Sabemos que todos los antipsicóticos producen algún aumento de peso, pero existen diferencias significativas en relación a este efecto entre ellos. Un meta-análisis reciente evaluó el cambio de peso después de 10 semanas de tratamiento a dosis standard de diferentes antipsicóticos atípicos. Los resultados demuestran que los incrementos mayores ocurrieron con clozapina y olanzapina. El aumento de peso es un efecto adverso asociado a problemas de adherencia al tratamiento y distintos problemas médicos comórbidos. Por ejemplo, la obesidad es una amenaza probada para la salud y la longevidad debido a que se encuentra asociada a hipertensión, diabetes mellitus tipo II, enfermedad coronaria y cardíaca, *stroke*, osteoartritis, apnea del sueño, problemas respiratorios y algunos tipos de cáncer. La adherencia del paciente al tratamiento antipsicótico también se constituye en un factor relevante al momento de la prescripción médica. A pesar de que el grado de aumento de peso producido por los diferentes antipsicóticos atípicos varía significativamente, este efecto colateral sería la causa más importante de abandono de la medicación que conllevaría a una probable recaída con el consiguiente agravamiento de la evolución general de la enfermedad mental.

Clozapina, el primero de los antipsicóticos atípicos, ha sido asociado en numerosos reportes con el aumento de peso. Un estudio naturalístico a cinco años ha confirmado la propensión de clozapina a producir incremento de peso corporal. Se ha calculado que los pacientes mantienen un aumento de peso sostenido hasta la semana 46 desde el inicio del tratamiento con clozapina.

Desde su introducción en los EE. UU., en el año 1994, risperidona ha sido asociada al aumento de peso de los pacientes en algunos trabajos aislados. Por ejemplo, se ha reportado que la exposición a risperidona durante 6 meses está asociada a un aumento de peso clínicamente significativo en hasta un 78% de un grupo de 37

adolescentes, comparado con un 24% de aumento de peso en un grupo control de 33 pacientes psiquiátricos sin exposición a antipsicóticos atípicos.

La mayoría de los reportes de aumento de peso y disregulación glucémica en pacientes medicados con antipsicóticos atípicos corresponden a olanzapina. Desde su aparición en el mercado norteamericano en el año 1996, se han realizado muchos trabajos que vinculan la administración de este fármaco con el incremento de peso. Uno de los más extensos analizó de manera retrospectiva a 573 pacientes que habían recibido olanzapina y los comparó con 103 pacientes que estaban recibiendo haloperidol durante por lo menos 39 semanas. Las dosis administradas en cada grupo para los dos fármacos eran de 5 a 20 mg/día. El grupo que recibió olanzapina aumentó un promedio de 6,26 kilogramos, contra un aumento de peso registrado en el grupo de haloperidol de 0,69 kilogramos después de 1,15 años.

Quetiapina ha demostrado tener una mínima capacidad de inducción de aumento de peso en el corto y en el largo plazo. Se ha realizado un estudio a largo plazo en una población de 427 pacientes con esquizofrenia que recibían quetiapina como monoterapia. En el mismo se reportó un promedio de aumento de peso en todos los pacientes de 0,41 kilogramos a los 6 meses. Ziprasidona y aripiprazol son los atípicos más nuevos de todo el grupo y también han demostrado poseer una baja incidencia de aumento de peso en las pruebas clínicas a corto plazo. Existen al menos dos reportes que sostienen estos hallazgos tempranos, que deberán ser replicados en estudios más extensos en cuanto a población de la muestra estudiada y duración del tratamiento aplicado como monodrogas.

Existen varios trabajos que comparan los efectos sobre el aumento de peso entre al menos dos fármacos antipsicóticos, y algunos pocos que comparan tres drogas entre sí. Uno de ellos consistió en la comparación en cuanto al aumento de peso entre olanzapina, risperidona y quetiapina administrada a un grupo de 97 pacientes de

un servicio de psiquiatría infanto-juvenil de atención ambulatoria. Del total de sujetos estudiados, 75 pacientes fueron medicados con risperidona, 25 con quetiapina y 16 con olanzapina. Se consideró como una variación de peso significativo al incremento igual o mayor a los 4,5 kgs en los primeros tres meses de tratamiento. El 34 % de los pacientes medicados con risperidona, el 71 % de los medicados con olanzapina y el 15 % de los tratados con quetiapina cumplieron con este criterio de aumento de peso significativo al tercer mes de tratamiento.

## 8.2 Alteraciones hormonales

La prolactina es un polipéptido sintetizado por la hipófisis anterior que posee un efecto biológico primario en el desarrollo sexual, incluyendo el desarrollo del tejido mamario y la estimulación de la lactancia. Como la prolactina se encuentra bajo control inhibitorio dopaminérgico de las neuronas hipotálamicas, los agentes con capacidad bloqueante D2 pueden producir diferentes grados de hiperprolactinemia. Este aumento de la prolactina plasmática puede generar efectos sexuales adversos, ginecomastia, galactorrea y osteoporosis. Todos los antipsicóticos atípicos son bloqueantes D2, sin embargo, existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su capacidad para inducir aumentos de la prolactina plasmática. Los estudios clínicos muestran el potencial incremento de los niveles de prolactina producido por risperidona. Por otro lado, también se encuentra muy bien documentada la incapacidad de clozapina y de quetiapina para producir este efecto colateral. Los estudios con radioligandos de receptores por neuroimágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET) sugieren que la distinta capacidad para la inducción de la elevación de la prolactina (y producción de síntomas extrapiramidales o EPS) radicaría en las diferentes constantes de disociación de estos fármacos sobre el receptor dopaminérgico, es decir, en la diferencias en el tiempo en que el fármaco queda ligado a su receptor. Todos los antipsicóticos, en general, tienen alta afinidad por los receptores dopami-

nérgicos, sin embargo, haloperidol queda unido a su receptor cien veces más tiempo que clozapina. En este sentido, clozapina y quetiapina se desligan del receptor muy rápidamente (alta constante de disociación), independientemente de las dosis administradas, motivo por el cual no inducirían el incremento de los niveles de prolactina plasmática (ni tampoco producen efectos extrapiramidales, aún usados a dosis máximas). Por otro lado, risperidona y olanzapina ocupan una posición intermedia, funcionando como fármacos atípicos en cuanto a su capacidad para inducir EPS y aumento de prolactina, mientras se administran a dosis que no superen el umbral de ocupación de receptores dopaminérgicos para generación de estos efectos colaterales.

La administración de antipsicóticos atípicos aumenta el riesgo de desarrollar una hiperglucemia no insulino dependiente. Tradicionalmente, la diabetes mellitus se clasifica en tres grupos: el tipo I, el tipo II y la diabetes gestacional. La diabetes mellitus tipo I, o insulino dependiente, generalmente se inicia en la infancia o en la adolescencia tempranas, mientras que la diabetes tipo II se suele presentar entre los 30 y los 45 años de edad. Un factor de riesgo muy común para este tipo de diabetes es la obesidad (más de 9 kgs sobre el peso normal). Las complicaciones de la diabetes mellitus en el largo plazo son extremadamente importantes en términos de morbilidad y mortalidad. Las principales complicaciones incluyen trastornos microvasculares como retinopatías que pueden llevar a la ceguera, nefropatías que pueden dar lugar a falla renal y neuropatías periféricas, que son muy dolorosas. Además, otras alteraciones en el largo plazo incluyen complicaciones macrovasculares secundarias al aumento del colesterol y los triglicéridos, complicaciones vasculares periféricas y neuropatías autonómicas.

En una revisión que abarca desde el año 1994 hasta la fecha, de los reportes de hiperglucemia y diabetes mellitus en pacientes medicados con antipsicóticos atípicos, clozapina, seguida por olanzapina, fueron las drogas asociadas a éstas alteraciones

con mayor frecuencia. Las tasas de incidencia de diabetes mellitus con clozapina y olanzapina son significativamente más altas que con risperidona, y la de ésta última a su vez es mayor que la de quetiapina. En la mayoría de los casos, la hiperglucemia no es dosis dependiente y es reversible con la suspensión de clozapina u olanzapina, y a su vez reaparece con la reintroducción de estos fármacos. El tiempo de aparición de esta alteración glucémica varía de 10 días a 18 meses, con un promedio general de 3 meses. Los mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia son varios, entre ellos la disminución de la sensibilidad tisular a la insulina, el aumento de la resistencia a ella (por alteraciones a nivel de la cinética del receptor o de los mecanismos de señalización intracelular), e, incluso, un factor hiperglucemiante de relevancia que sería secundario al aumento de peso. Tanto el aumento de la secreción de insulina como la hiperleptinemia (la insulina estimula la producción de leptina por los adipocitos) podrían ser los factores subyacentes del incremento de peso en los pacientes medicados con antipsicóticos atípicos.

Las recomendaciones actuales en la prescripción de antipsicóticos atípicos sugieren realizar una glucemia basal y luego cada seis meses (o cada tres en poblaciones de riesgo). La aparición de hiperglucemia conlleva la evaluación de la relación riesgo / beneficio de la indicación farmacológica. Las alternativas consisten en adjuntar un tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes o cambiar por otro antipsicótico atípico de menor capacidad de inducción de hiperglucemia.

### 8.3 Trastornos de la conducción cardíaca

Al igual que para la aparición de la diabetes mellitus tipo II, los trastornos mentales graves estarían vinculados estadísticamente a un mayor riesgo de ocurrencia de alteraciones cardiovasculares. Por ejemplo, en autopsias de pacientes con esquizofrenia y muerte súbita, el 67% presentan infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. La muerte por enfermedad cardiovascular en

pacientes con esquizofrenia es el doble de la encontrada en la población general, especialmente cuando los pacientes presentan discinesia tardía. Las razones de esta última asociación aún no han sido esclarecidas. Las investigaciones clínicas describen que los pacientes con enfermedad mental tienen una mayor prevalencia de otros factores establecidos de riesgo cardiovascular: tabaquismo, incumplimiento de prescripciones médicas, vida sedentaria y consumo de sustancias psicoactivas, incluyendo el abuso de alcohol.

Por otro lado, también se ha planteado la hipótesis de que las muertes súbitas pueden deberse al uso de la medicación antipsicótica, a través de la inducción de arritmias (efecto "tipo quinidina"). Un estudio demostró que la medicación antipsicótica está asociada, de manera dosis dependiente, con cambios en el electrocardiograma, especialmente la prolongación del intervalo QTc, que en general es considerado un marcador de riesgo para arritmias. Los límites de normalidad para el intervalo QT son amplios y varían según la frecuencia cardíaca, la edad y el sexo del sujeto, por lo cual se utiliza el QT corregido (o QTc) que se ha definido como el QT dividido por la raíz cuadrada del intervalo R-R. El límite superior normal es entre 0,42-0,44. También existen reportes de Torsade de Pointes posterior a sobredosis de haloperidol por vía endovenosa.

En un estudio con 495 pacientes con enfermedad mental se determinó que la tioridazina a dosis terapéuticas antipsicóticas aumenta el intervalo QTc, aumentando el riesgo de producir arritmias. En otro estudio con pacientes que habían sufrido una sobredosis de distintos fármacos antipsicóticos en monoterapia, se constató que la tioridazina tiene una diferencia estadísticamente significativa con el resto en la producción de taquicardias, prolongación del intervalo QTc y aparición de arritmias.

Entre los nuevos antipsicóticos, el sertindol fue retirado por el fabricante de manera voluntaria del mercado mundial al comprobarse un incremento del QTc más allá de lo aconsejable. Algunos de los antipsicóticos más nuevos, que ya han demostrado su eficacia en los ensayos clínicos, esperan su aprobación definitiva al haberse demostrado su capacidad arritmogénica. De los antipsicóticos atípicos en uso actualmente, ziprasidona es el fármaco que produce la mayor prolongación del QTc, motivo por el cual la FDA había demorado en su momento la aprobación para su comercialización.

Quetiapina, por su lado, es el antipsicótico de este grupo que posee los menores efectos arritmogénicos (comparables al inducido por placebo), seguido en orden de cardiotoxicidad por risperidona (frecuencia menor del 2 % de anormalidades del EEG), olanzapina (4-5 %) y clozapina (10 % de anormalidades).

## Bibliografía recomendada

- Barbini B., Scherillo P., et al (1997) *Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine*. *Int Clin Psychopharmacology* 12: 109-112.
- Bourin M., Auby P., et al (2003) Aripiprazole versus haloperidol for maintained treatment effect of acute mania. American Psychiatric Association Annual Meeting, San Francisco, CA, mayo 17-22
- Blin O., Micallef J. (2001) Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 7): 11-21.
- Brecher M., Huizar K. (2003) Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder. 5th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, junio 12-14.
- Calabrese J.R., Keck P.E., et al (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351-1360.
- Hirschfeld R., Keck P.E., et al (2004) Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: A 3-week multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161: 1057-1065
- Kawachi I. (1999) Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 21): 5-9.
- Khanna S., Vieta, E., et al (2005) Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo-controlled study. *British J Psychiatry* 187: 229-234.
- Keck P.E., Reeves K.R., and the Ziprasidone Study Group (2001) Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: Results from two double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacology* 21: 27-35.
- Keck P.E., Versiana M., et al (2003) Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160: 741-748.
- Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A., et al. (2001) Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62: 92-100.
- Lieberman J.A., Duncan G. (2000) What makes olanzapine an atypical antipsychotic? En: Tran P., Bymaster F.P., Tye N.C., Herrera J.M., Breier A., Tollefson G. (eds), *Olanzapine (Zyprexa): A novel antipsychotic*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Lindenmayer J.P., Nathan A.M., Smith R. (2001) Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 23): 30-38.
- Marcus R., Carson, W.E., et al (2003) Long-term efficacy of aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder. Abstracts of the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, PR, diciembre 8-11.
- Meyer J.M. (2001) Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 27): 13-20.
- Paulsson B. (2003) Quetiapine monotherapy for the treatment of bipolar mania. 5th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, junio 12-14.
- Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier, I.N., et al. (2000) QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet* 355: 1048-1052.
- Segal S., Resienberg R.A., et al (2003) Ziprasidone in mania: A double-blind, placebo-controlled trial. Abstracts of the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, PR, diciembre 8-11.
- Taylor D.M., McAskill R. (2000) Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scandinava* 101 (6): 416-432.
- Tohen M., Baker R.W., et al (2002) Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159, 1011-1017.
- Tohen M., Goldberg J.F et al (2003) A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1218-1226.
- Tohen M., Jacobs T.G., et al (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 57: 841-849.
- Tohen M., Marneros A., et al (2005) Olanzapine versus lithium in the maintenance of

- response in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Am J Psychiatry* 162: 1-10.
- Tohen M., Sanger T.M., et al (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *AM J Psychiatry* 156: 702-709.
- Tohen M., Vieta E., et al (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60(11): 1079-1088.
- Tohen M., Zhang F., et al (2001) A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disorders* 65(1): 85-93.
- Vieta E., Gasto C., et al (2001) Role of risperidone in bipolar II: An open 6-month study. *J Affect Disorders* 67: 213-219.
- Vieta E., Rosa A. (2007) Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *The World J of Biol Psychiatry* 8(1): 4-11.
- Warner J.P., Barnes T.R., Herry J.A. (1996) Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scandinava* 93 (4): 311-313.
- Weisler R.H. (2003) Ziprasidone versus placebo in combination with lithium in acute mania. Abstracts of the European College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, September 12-15.
- Wirshing D.A., Spellberg B.J., Erhart S.M., et al. (1998) Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 44: 778-783.
- Zarate C., Tohen M. (2004) Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 161(1): 169-171.

# DIRECTORIO 2010 DE SERVICIOS DE SALUD MENTAL EN EL ESTADO DE JALISCO

SERVICIOS DE SALUD JALISCO  
INSTITUTO JALISCIENSE DE SALUD MENTAL  
RED ESTATAL DE MÓDULOS COMUNITARIOS DE SALUD MENTAL

## Línea telefónica de intervención en crisis

TEL: 075

RESPONSABLE: Dr. Eduardo Valle Ochoa

SERVICIOS: Información, orientación, intervención  
y canalización

HORARIO: las 24 horas del día los 365 días del año

LADA SIN COSTO: 01 800 227 47 47

## Módulos comunitarios de salud mental y prevención de adicciones

### SERVICIOS

Consulta psiquiátrica y/o psicológica  
(individual, parejas, familias, grupos)

Promoción de la salud mental

y estilos de vida saludables

Prevención de los trastornos mentales

### HORARIO:

De lunes a viernes de 8:00 a 15:30 hrs.

## REGIÓN SANITARIA I Colotlán

*Bolaños* ▪ *Colotlan* ▪ *Chimaltitan* ▪ *Huejucar* ▪ *Juejuquilla  
el Alto* ▪ *Mezquitic* ▪ *San Martín de Bolaños* ▪ *Santa María  
de los Ángeles* ▪ *Totatiche* ▪ *Villa Guerrero*

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Carlos Ramos Zavala

NOMBRE DE LA UNIDAD

Hospital de Primer Contacto

DIR. DEL HOSPITAL DE PRIMER CONTACTO

Dr. José de Jesús González Curriel

DIRECCIÓN Conocido CIUDAD: Colotlán, Jal. C.P. 46200

TEL/FAX 01 (499) 992-17-42, 992-17-43

RESPONSABLE DEL PROGRAMA L.T.S. Liliana García Ramos.

PSIQUIATRA Dra. Ana Cecilia Lara Zaragoza

PSICÓLOGO Lic. Diana Margarita Carrillo Ávila

TRABAJADORA SOCIAL Noemí Sánchez Martínez

## REGIÓN SANITARIA II Lagos de Moreno

*Encarnación de Díaz* ▪ *Lagos de Moreno* ▪ *Ojuelos* ▪ *San  
Diego de Alejandría* ▪ *San Juan de los Lagos* ▪ *San Julián* ▪  
*Unión de San Antonio* ▪ *Teocaltiche* ▪ *Villa Hidalgo*

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. José Antonio Barba Orozco

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud Lagos de Moreno

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dra. Guadalupe Olvera Banda

DIRECCIÓN

Calle División del Norte s/n Col. San Miguel

CIUDAD: Lagos de Moreno, Jal. C.P. 47420

TEL: (01-474) 742-42-60 Fax: 741-18-26

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Dra. Norma Angélica Valadez R.

PSIQUIÁTRA Dr. Mario Mendoza Rentería \*\*

PSICÓLOGO: Lic. Elsa Aldana Ruiz Esparza

TRABAJADOR SOCIAL Lic. Ma. de Jesús Macías Veloz

## REGIÓN SANITARIA III Tepatitlán

*Acatic* ▪ *Arandas* ▪ *Jalostotitlán* ▪ *Jesús María* ▪ *Mexicacan*  
▪ *San Miguel el Alto* ▪ *Tepatitlan* ▪ *Valle de Guadalupe* ▪  
*Villa Obregón* ▪ *Yahualica*

DIRECTOR REGION SANITARIA Dr. Salvador Razo Arias

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de Salud Tepatitlán

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Juan Carlos Gómez Muñoz

DIRECCIÓN Calle Aldama y Calle Tepeyac

CIUDAD: Tepatitlán, Jal. C.P. 47600

TEL/FAX 01 (378) 782-03-63

RESPONSABLE DEL PROGRAMA Lic. Aurora E. Marín Barba

PSIQUIÁTRA Dr. Miguel Ramírez Rodríguez

PSICÓLOGO: Lic. Ana Silvia Hernández Castellanos

TRABAJADOR SOCIAL Lic. Irma Berenice López Ramírez

NOMBRE DE LA UNIDAD

Módulo Municipal de Salud Mental de Arandas

PRESIDENTE MUNICIPAL C. José Luis Valle Magaña.

UBICACIÓN Hospital del Sagrado Corazón.

DIRECCIÓN Calle Álvaro Obregón No. 268

CIUDAD: Arandas, Jal. C.P. 47600

TEL/FAX 01 (348) 78-304-31

PSIQUIÁTRA Médico residente en rotación

PSICÓLOGO Lic. Paola Sarai Ramírez Ascencio

TRABAJADOR SOCIAL L.T.S. Ana Isabel Herrera..

FUERA DE SERVICIO

EN LA ACTUAL ADMINISTRACIÓN MUNICIPAL.

**REGIÓN SANITARIA IV** La Barca

Atotonilco ▪ Ayotlán ▪ La Barca ▪ Degollado ▪ Jamay ▪ Ocotlán ▪ Poncitlán ▪ Tototlán ▪ Zapotlán del Rey

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Felipe Alejandro Guzmán Pérez

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud La Barca

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Joaquín González Tinoco

DIRECCIÓN Adolfo Ruiz Cortines #29

CIUDAD: La Barca, Jal. C.P. 47910

TEL/FAX 01 (393) 93-5-11-12

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Rosa Elvira Zapién González

PSIQUIÁTRA Dra. M. Del Carmen Amador Flores

PSICÓLOGA Lic. Carmen Araceli González Arceo

TRABAJADOR SOCIAL Lic. Georgina Rentería

**REGIÓN SANITARIA IV** La Barca-Atotonilco el Alto

DIRECTOR DE LA REGIÓN SANITARIA

Dr. Felipe Alejandro Guzmán Pérez.

NOMBRE DE LA UNIDAD

Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia DIF Municipal Atotonilco El Alto.

PRESIDENTE MUNICIPAL:

C. Ing. Francisco Godínez Arias

DIRECCIÓN Dr. Fernando de Alba S/N

TEL. 01-391-91-71061

PSIQUIÁTRA Dr. Carlos Miguel Notario Castro

PSICÓLOGA Lic. Susana Gabriela Bermúdez Quezada

TRABAJO SOCIAL: Lic. Virginia Gabriela Echiveste Ontiveros.

**REGIÓN SANITARIA V** Tamazula

Concepción de Buenos Aires ▪ Jilotlán de los Dolores ▪ Manuel M. Dieguez ▪ Manzanilla de la Paz ▪ Mazamitla ▪ Pihuamo ▪ Quitupanah ▪ Tamazula ▪ Tecalitlán ▪ Valle de Juárez

DIRECTOR REGION SANITARIA Dr. Jesús González Guardado

NOMBRE DE LA UNIDAD

Hospital de Primer Contacto Tamazula

DIRECTOR Dr. Paulo Salvador García Reyes

DIRECCIÓN Quintanar #50 C.P. 49650

CIUDAD: Tamazula, Jal.

TEL/FAX 01 (358) 416-06-44 y 416-03-41

PSIQUIÁTRA Dr. Luis Arturo Ramírez Lomelí \*\*

PSICÓLOGO: Lic. Mónica Sánchez Mendoza

TRABAJADORA SOCIAL

LTS. Liliana Margarita Milanés Magaña

RESPONSABLE Lic. Salvador Corona Anzaldo.

**REGIÓN SANITARIA VI** Ciudad Guzmán

Amacueca ▪ Atemajac de Brizuela ▪ Atoyac ▪ Chiquilistlán ▪ Ciudad Guzmán ▪ Gómez Farías ▪ Sayula ▪ Tapalpa ▪ Techaluta ▪ Teocuitatlán de Corona ▪ Tolimán ▪ Tonila ▪ Tuxpan ▪ Venustiano Carranza ▪ San Gabriel ▪ Zacoalco de Torres ▪ Zapotiltic

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Miguel Ángel Medina Gómez

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud Ciudad Guzmán

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Israel Octavio Ortega Sánchez

DIRECCIÓN Av. Constituyentes #162

CIUDAD: Ciudad Guzmán, Jal. C.P. 49000

TEL/FAX 01 (341) 413-25-26 y 413-68-64

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

PSIQUIÁTRA Dra. Ana Rosa D´niz Gómez

PSICÓLOGO: Lic. Mónica Morales

TRABAJADOR SOCIAL Lic. Ma. Guadalupe Naranjo López

**REGIÓN SANITARIA VII** Autlán

Atengo ▪ Autlán ▪ Ayutla ▪ Casimiro Castillo ▪ Cihuatlán ▪ Cuautitlán ▪ Ejutla ▪ El Grullo ▪ La Huerta ▪ Juchitlán ▪ El Limon ▪ Purificación ▪ Tecolotlán ▪ Tenamaxtlán ▪ Tonaya ▪ Tuxcacuesco ▪ Unión de Tula

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Valentín Álvarez Pelayo

NOMBRE DE LA UNIDAD

Hospital de las Montañas

DIRECTOR Dr. Guadalupe Parra Romero

DIRECCIÓN Antonio Borbón S/N o Aldama No. 18-A

C.P. 48900 CIUDAD: Autlán, Jal.

TEL/FAX 01 317 381 35 00 01 (317) 382-00-55

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Dra. Lorena De Niz Olmedo

PSIQUIATRA Dra. Dora Lilly Huerta Olague

PSICÓLOGO: Lic. Florentino Mónico M.

TRABAJADOR SOCIAL L.T. Eva de la Paz Pelayo

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de Salud Juchitlán

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dra. Yoko Indira Trujillo Chávez

DIRECCIÓN Constitución # 108 C.P. 48600

TEL/FAX(01-349) 374-01-44

PSIQUIATRA Dra. Imelda Patricia Jiménez Naranjo

PSICÓLOGO: Lic. Adriana Covarrubias Amaral

TRABAJADORA SOCIAL L.T.S. Ricardo Márquez Méndez

**REGIÓN SANITARIA VIII** Puerto Vallarta

*Cabo Corrientes ■ Mascota ■ Puerto Vallarta ■ San Sebastián del Oeste ■ Talpa de Allende ■ Tomatlán*

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Salvador Valdovinos Orozco

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de Salud Puerto Vallarta

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD Dr. Arturo Mora García

DIRECCIÓN Juárez #956

CIUDAD: Puerto Vallarta, Jal. C.P. 48300

TEL: 01 (322) 223-39-29, FAX: 01(322) 222-11-04

PSIQUIATRA Dr. Héctor Hernández Fuentes

PSICÓLOGO: Plácido Estrada Márquez

TRABAJADOR SOCIAL Lic. Ma. Josefina Quijas Gómez \*\*

**REGIÓN SANITARIA IX** Ameca

*Ahualulco del Mercado ■ Ameca ■ Antonio Escobedo ■ Atenguillo ■ Cocula ■ Etzatlán ■ Guachinango ■ Hostotipaquillo ■ Magdalena ■ Mixtlán ■ San Marcos ■ San Martín Hidalgo ■ Tequila ■ Teuchitlán*

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Juan Ramón Torres Márquez

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro De Salud Ameca

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Humberto Loza Salazar

DIRECCIÓN Flavio Romero de Velasco # 162

CIUDAD: Ameca, Jal. C.P. 46600

TEL/FAX 01 (375) 758-00-66

PSIQUIATRA Dr. Gerardo Plascencia Dorado

PSICÓLOGO: Lic. Luis Rafael Uribe Topete

TRABAJADOR SOCIAL L.T.S. Benita Alcantar Nungaray

NOMBRE DE LA UNIDAD DIF Ahualulco de Mercado (Modulo Municipal de Salud Mental)

PRESIDENTE MUNICIPAL C. José Francisco Mora Oaxaca

REGIDOR DE SALUD Dr. Pedro Corona Aceves

DIRECCIÓN Petrita Godinez No. 6 C.P.

TEL/FAX(01-386) 752-01-75

PSIQUIATRA Dr. José Fabián Martínez Martínez

PSICÓLOGO: Psc. Laura Erendira López Curiel

TRABAJADORA SOCIAL

L.T.S. Carmen Adriana Gómez Rodríguez

**REGIÓN SANITARIA XIII** Guadalajara Centro.

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de Salud N° 3

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Carlos Lomeli Ahuedo

DIRECCIÓN

Circunvalación División del Norte y Federalismo

CIUDAD: Guadalajara, Jal. C.P. 45150

TEL/FAX 38-233262

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Ma. Judith De La Mora López

PSICÓLOGA Lic. Esthela Hidalgo Torres.

**REGION SANITARIA X** Zapopan

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dr. Salvador García Uvence

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud Zapopan Norte II

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Tiberio Cervantes Arce

DIRECCIÓN Av. Laureles y Periférico Norte C.P. 45149

TEL/FAX(013) 38-54-41-22 Fax (013) 38-53-35-598

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Hilda Marcela Alzaga Menchaca

PSIQUIATRA Médico residente en rotación

PSICÓLOGO: Lic. Martha Amelia Durán Hernández

**REGIÓN SANITARIA XIII** Guadalajara

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud # 4 "Yugoslavia"

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Jorge A. Villalobos Rivera

DIRECCIÓN Juan de Dios Robledo #230

CIUDAD: Guadalajara, Jal. C.P. 44370

TEL/FAX 36-43-04-62 Fax 36-44-20-50-

PSIQUIATRA Dra. Claudia Gabriela Inclán Sigala

RESPONSABLE DEL PROGRAMA SALUD MENTAL:

Lic. Ma. Judith de la Mora López

PSICÓLOGA Lic. Rosa María Barba Huerta

TRABAJADOR SOCIAL

Lic. José Fernando Bravo Cisneros

## REGIÓN SANITARIA XIII Guadalajara

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de Salud No. I

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr Ramón N. Pelayo Pelayo

DIRECCIÓN Churubusco #143

CIUDAD: Guadalajara, Jal. C.P. 44360

TEL/FAX 36-17-19-25 y 36-17-65-23

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Ma. Judith De La Mora López

PSIQUIÁTRA Rotación de médico residente

PSICÓLOGA Lic. Victoria López Barajas

NOMBRE DE LA UNIDAD Centro de San Andrés II

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Ignacio Rosas Caballero

DIRECCIÓN Andrés Bello # 3419 C.P. 44810

TEL/FAX 36 43-40-98

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Ma. Judith De La Mora López

PSICÓLOGO: Lic. Lourdes Ramírez Godínez \*\*

46

## REGIÓN SANITARIA XIII Guadalajara

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Salud Echeverría

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Joaquín López

DIRECCIÓN Salvador Mota #1284 Col. Echeverría

CIUDAD: Guadalajara, Jal. C.P. 44970

TEL/FAX 36-46-30-00

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Ma. Judith De La Mora López

PSICÓLOGA Lic. Bertha Alicia Quintero Tapia

## REGIÓN SANITARIA XIII Guadalajara

DIRECTOR REGION SANITARIA

Dra. María Esthela Ramírez Nuño

NOMBRE DE LA UNIDAD

Centro de Lázaro Cárdenas

DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD

Dr. Arispides Asdrúbal Partida Rubio

DIRECCIÓN Av. Patria # 2257 Col. López Portillo

C.P. 44980 TEL/FAX 36-45-74-83

RESPONSABLE DEL PROGRAMA

Lic. Ma. Judith De La Mora López

PSICÓLOGO: Lic. Lilia Raquel Delgado Covarrubias \*\*

### Centros de Atención Integral en Salud Mental (C.A.I.S.A.M.E.)

UNIDAD

Centro de Atención Integral  
en Salud Mental de Estancia Breve

DIRECCIÓN Av. Zoquipan 1000-A Col. Zoquipan

C.P. 45170 CIUDAD: Zapopan, Jal.

TEL/FAX 36-33-19-01, 36-33-93-83, 36-33-94-74

y 36-33-95-35

DIRECTOR Dr. Eduardo Valle Ochoa.

SERVICIOS Consulta externa en clínicas especializadas,  
hospitalización breve y atención integral de pacientes  
mentales agudos, urgencias psiquiátricas.

UNIDAD

Centro de Atención Integral  
en Salud Mental de Estancia Prolongada

DIRECCIÓN Km. 17.5 Antigua Carretera a Chapala,  
Zapote del Valle

CIUDAD Tlajomulco de Zúñiga, Jal.

TEL/FAX 36-96-02-81, 36-96-02-01, 36-96-02-74

DIRECTOR Dr. Víctor Hugo Ramírez Siordia.

SERVICIOS hospitalización y atención integral de pacientes  
mentales crónicos, rehabilitación y reinserción social.

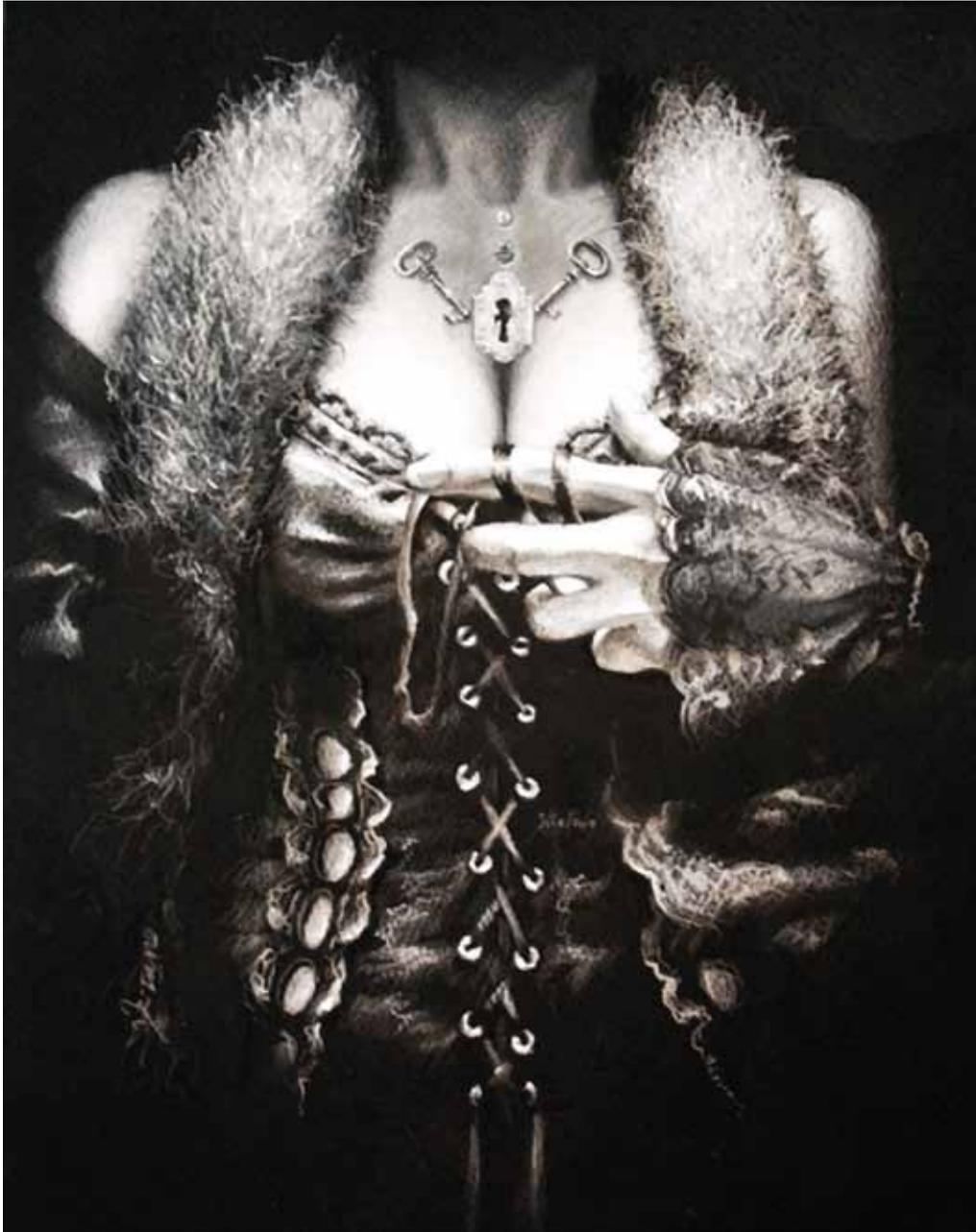
# Los cuerpos de lo impalpable



r i t a   v e g a



Bailarina en el bosque



Juego Dual



Eres mi lágrima negra



Entre invasión y adaptación



Viento Nocturno



**Buscándole un sentido**



Dibujo



Dibujo



Inocencia en el bosque de los sueños



Ensayo de lo ridículo



...Y en ti me beso el juego y el miedo

**R**ita Vega, VritaN, Guadalajara, Jalisco. Estudió la Licenciatura en pintura de la Universidad de Guadalajara. Formó parte del taller “La trinchera”. Ha expuesto entre otros sitios en el Exconvento del Carmen, el Museo Regional de Jalisco, el Teatro Degollado, el Palacio del Arte, la Universidad del Valle de México, en la galería de la Estación Juárez del Tren ligero, en la galería Chucho Reyes, en la galería Ajolote, en el Centro de Arte Moderno, en el Museo de los Arcos Vallarta, en el Refugio, Tlaquepaque, en la galería Efrén Gonzalez de Ajijic, en el Centro Universitario de los Altos, campus Tepatlán, en la Casa de la Cultura de Yahualica, en Expo Guadalajara, el hotel Carlton, en el hotel Hilton, en el World Trade Center Guadalajara, en la penal Femenil, en la Casa Luis Barragán (Casa Cristo), en el Palacio del Arte, en la Casa Pedro Loza, en el Museo López Portillo, en Casa Vallarta, en Casa Clavijero, en Colunga bazar. Su obra también ha participado en exposiciones en Michoacán, Nayarit, Canadá, EU, y fue representante de Jalisco en el circuito occidente de México por parte del CONACULTA.

## El Juego

**M**ientras revolvía una caja llena de fotos viejas me topé con una imagen de cuando debía tener siete u ocho años. Me fue muy difícil reconocerme en esa niña con traje de baño y arena en las manos. Por un momento creí recordar la alegría que sentía cuando íbamos a la playa. Eso me llevó a lamentarme por el tiempo pasado y perdido. Y luego me fui a la cama. Pensé, antes para mí la infancia era como un templo del que los años me separaban con insoportable crueldad, pero ahora extraño la inocencia y la no consciencia que tenía de las cosas, pero al mismo tiempo, no extraño lo desprotegida que estaba a nivel emocional y lo fácil que es herirte con buenas intenciones cuando no eres capaz de apreciar qué es bueno y qué es malo para ti.

Hoy, aún acarreo muchas cosas buenas de mi infancia. Pero también muchas malas. Algunos recuerdos han quedado anclados en lo más profundo de mi mente, como retazos de una vida que no me perteneció nunca, y a pesar de todo, hay pequeños detalles que no olvidaré mientras viva. De niña, tenía el convencimiento de que sólo estaría por un corto tiempo aquí, pensaba que alguien me había enviado a pasar un breve periodo de tiempo a este lugar con esa familia que ahora lo sé, es la mía, mi única familia.

Pensaba que el tiempo que estuviera aquí, en su brevedad, permanecería siendo niña, en ese entonces, el tiempo transcurría tan despacio que contemplaba a los mayores como seres creados altos, grandes y seguros, y yo, una niña de pocos años, admiraba aquellas obras humanas tan diferentes a mí. Divina inmortalidad que entonces no representaba ningún secreto porque estaba convencida de su existencia.

Seguí dándole vueltas a la imagen de la fotografía y recordé cómo en ese viaje las cosas cambiaron tanto. El viaje a la playa con la familia y con los amigos, que hacíamos cada año. Recuerdo que en esa ocasión, a la mañana siguiente de nuestra llegada, muy temprano, mi hermana y yo nos aventuramos a ir a nadar en el mar mientras los demás seguían dormidos. Inocentemente nos metimos y comenzamos a nadar mar adentro, compitiendo por llegar lo más lejos posible en el menor tiempo, brazada tras brazada sin mirar atrás, cuando me detuve a respirar y a descansar para seguir nadando, volví la cabeza hacia la playa, me percaté de lo lejos que estaba de la orilla, ahí comenzó la desesperación buscaba a mi hermana y la vi distante tratando de regresar. El mar se agitaba y subía su nivel, trataba de regresar a tierra pero apenas y lograba avanzar unos metros cuando me llevaba más adentro, vi a mi hermana rendirse y tratar de mantenerse en el mismo lugar flotando. En ese momento pensaba que todo era un sueño, que iba a despertar en mi cama, o que tal vez mi papá iba a aparecer al momento a mi lado y me ayudaría a salir de allí sin ningún problema, pero no fue así.

60

Como en un sueño nebuloso, seguí nadando sin conseguir acercarme. Mientras, la desesperación, la angustia, me dominaba, me concentraba sólo en nadar, sin descansar hasta lograrlo, para llegar a la arena y buscar ayuda cuando, sin que yo lo presintiera, un extraño me tomó del brazo y me ayudó a salir. Mi cabeza ya estaba sumergida en el agua salada y había tragado una buena cantidad de ella. La pesadilla estaba por terminar, yo quería decirle que mi hermana también estaba en el mar pero no podía articular palabra. Cuando me llevó a tierra, vi que ella ya estaba a salvo. Alguien más la había rescatado y eso era todo lo que me importaba. Lo único. Creo que hasta ese momento mi fantasía terminó, la infancia, mi infancia. Supe que mi vida era frágil y que en cualquier momento como ése, se terminaba el juego que había venido a jugar.

# De niño con mi imaginación

**¿H**as pensado cuándo fue la última vez que viste las nubes sólo para buscar una oveja? ¿O de la última vez que te agachaste sólo para buscar hormigas y gusanos bajo la tierra? ¿Te acuerdas cuando tenías la imaginación de la inocencia? Recuerdo que cuando era niño era tan fácil divertirme y reír: ya correteaba a las palomas, o ya jugaba con cualquier cosa: una piedrita, una corcholata vieja en el camino, cualquier cosa. Era tan fácil sonreír, pero ahora con el tiempo y las obligaciones, he notado que eso es cada vez más difícil. Antes, las noticias, el progreso o el tiempo que pasaba ni siquiera lo notaba, no importaba siquiera. Pero ahora, a veces, siento que hasta el tiempo es mi enemigo, que hay metas que son difíciles de alcanzar, que la muerte a la vuelta de la esquina me la puedo topa. Pero... y ese poder de la imaginación de la que hablaba, ¿dónde lo dejé? ¿Cuándo lo perdí?

Mucha gente no recuerda que pasó en sus propias vidas a sus tres años en este planeta; yo sí, solo algunas cosas, tal vez no todo, pero sí recuerdo a mi primer amigo, mi amigo imaginario.

Mis primeros recuerdos, los encuentro en Uruapan, esa ciudad verde de Michoacán. Recuerdo una ciudad donde nunca me dio calor, con muchos árboles y parques a donde me lle-

vaban mis papás a corretear a las palomas ingenuas que buscaban un poco de maíz. Nuestra casa, que era rentada, era inmensa, de tres pisos. El último estaba deshabitado. Una casa inmensa para mí solo, donde yo podía “chirotear” de un lado para el otro, correr y romper los récords mundiales de velocidad en mi triciclo marca “Apache”. Juguetes para aventar y regalar, tenía a He-Man, a Darth Vader, Leon-O, G.I. Joe’s, y como siempre me ha gustado lo mexicano, lo autóctono, tampoco me faltaban mis carritos de madera, hechos por nuestros ya olvidados artesanos michoacanos. En fin muchos juguetes, pero pocos amigos con quien jugar.

Siendo yo el primer hijo de un matrimonio no tan joven, estábamos en una ciudad de ningún conocido, solos los tres, más mi abuela, que estaba ahí con nosotros, algo así como arrimada. Ella se llamaba Ramona. Tenía mi familia pero... ¿con quien iba yo a jugar? No tenía ningún amigo, por lo menos no humano. No recuerdo cuándo apareció en mi vida, pero sí recuerdo su nombre y su aspecto. Después de todo yo lo imaginé a mi único amigo. Recuerdo cuando jugaba con él con mis caritos, cuando platicaba con él en los camiones y cuando lo retaba en el patio, a ver si me podía alcanzar, él a pie, y yo en mi triciclo. Él iba a los parques y al centro conmigo, comía y veía televisión haciéndome compañía y mi madre lo sabía. Tanto lo sabía, que se llegó a preocupar: –Méndez– le decía a mi padre, con ese tono de angustia que da ternura, que solo una madre sabe dar –el niño habla solo, ¿qué vamos a hacer!–. Y así es como tuve que conocer al pediatra. Este especialista, después de valorarme como ellos saben, concluyó que no hay necesidad de mortificarse, explicó la situación, de que los niños tienen gran imaginación, y sustituyó la ausencia de amigos con un amigo imaginario. –Cuando entre al kínder o tenga un hermanito, Billy desaparecerá– dijo él.

Bueno, así mi madre quedó más tranquila, y hasta siguió con el “juego”. De tal manera que al salir de casa preguntaba por él; al acostarnos lo incluía en las oraciones; y a la hora de la comida le servía de comer, en otro plato y otro vaso. Y es que él siempre andaba conmigo. A donde quiera que yo iba, iba él. Inclusive en el baño me acompañaba para platicar y no aburrirme, aunque no recuerdo si a mi amigo imaginario también le limpiaban la “colita”.

No recuerdo cuándo me olvidé de él. Supongo que cuando entré al kínder y tuve amiguitos, claro que ya de carne y hueso. Sin embargo ahora, que recuerdo este pasaje curioso de mi vida, lo hago con añoranza y sentimiento, y me doy cuenta que la imaginación ya no ha sido mi aliada desde hace mucho tiempo, y que en ocasiones siento que sería agradable tenerla aquí conmigo otra vez. Por lo menos de vez en cuando. Sobre todo cuando me siento solo.



**Sombrero**

**Guadalajara, Jalisco,  
7 y 8 de Octubre del 2010**

Dirigido a:  
Médicos del primer nivel de atención.  
Psiquiatras.  
Profesionales de la Salud Mental.

**CONFERENCIAS  
MAGISTRALES**

**CURSOS**  
**MÉDICOS DEL PRIMER NIVEL  
DE ATENCIÓN**  
El trastorno por déficit de atención.

**PSIQUIATRAS Y  
ESPECIALISTAS**  
Trastorno por déficit de atención a lo largo de la vida.

**PSICÓLOGOS**  
Guía de tratamiento psicológico para trastornos mentales en niños y adolescentes.

**TRABAJADORES SOCIALES**  
Orientación familiar para manejo de niños con TDAH.

**SEDE**

**Hotel Crowne Plaza Guadalajara**  
Av. López Mateos Sur No. 2500,  
Zapopan, Jalisco, México  
Tel.: (33) 3634-1034

# La Atención Primaria de la Salud Mental en la Infancia y la Adolescencia



**INFORMES E INSCRIPCIONES**

Instituto Jalisciense de Salud Mental  
Av. Zoquipan No. 1000-A, Colonia Zoquipan, Zapopan, Jalisco.  
SUBDIRECCIÓN DE DESARROLLO INSTITUCIONAL  
Tel.: (33) 36339383 -36339535 EXT. 119

**Contacto:**  
<http://salme.jalisco.gob.mx/jornadas>  
email: [jornadas-salme@salmejalisco.gob.mx](mailto:jornadas-salme@salmejalisco.gob.mx)

**Cuota de Inscripción:**  
\$ 700.00