

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Actualización del trastorno afectivo bipolar

Bipolar affective disorder update



¹**Dra. Xinia Ramírez Vargas**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4427-1174>

²**Dra. María Luisa Arias Leal**

Investigadora independiente, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5272-7752>

³**Dra. Sofía Madrigal Zamora**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4719-6579>

RECIBIDO

20/04/2020

CORREGIDO

03/05/2020

ACEPTADO

25/05/2020

RESUMEN

El trastorno afectivo bipolar es una enfermedad estado de ánimo, crónico y recurrente que cursa con síntomas que oscilan desde la manía, hipomanía y la depresión, o la combinación de ambos. Su prevalencia se estima que va del 0.5 al 1.6 por ciento entre los pacientes con trastorno bipolar 1 y 2 con un rango de edad promedio entre los 20-30 años, afectando tanto a hombres como a mujeres en la misma proporción. La etiología es compleja y abarca muchos factores, dentro de estos incluyendo cambios en el Sistema nerviosos central, el papel de la inflamación y las citosinas. Algunos factores como la genética, los factores psicosociales y la neurobiología influyen enormemente en la génesis del trastorno. Dentro de la presentación clínica se mencionarán las formas clínicas según El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición y así mismo los criterios diagnósticos que dicho manual menciona. El tratamiento de estos pacientes es con el uso de fármacos los cuales van a depender de la presentación clínica del paciente, además de la complementación con los diferentes tipos de tratamiento psicológico, individualizando de esta forma el tratamiento de cada paciente. Siempre teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de cada fármaco y las enfermedades médicas que cada paciente pueda presentar.

PALABRAS CLAVE: trastorno bipolar; depresión; genética; fármacos.

¹ Médico general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina), cod. MED15545 .
xinia.ramirez27@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina), cod. MED16167.
luisa.arias@live.com

³ Médica general, graduada de la Universidad Latina de Costa Rica (U.LATINA), cod. MED15679.
so_madrigal@hotmail.com



ABSTRACT

Bipolar affective disorder is a chronic, recurrent mood disorder that presents with symptoms ranging from mania, hypomania, and depression, or a combination of both. Its prevalence is estimated to range from 0.5 to 1.6 percent among patients with bipolar disorder 1 and 2 with an average age range between 20-30 years, affecting both men and women in the same proportion. The etiology is complex and encompasses many factors, within these changes included in the central nervous system, the role of inflammation and cytokines. Certain factors such as genetics, psychosocial factors, and neurobiology greatly influence the genesis of the disorder. Within the clinical presentation, the clinical forms mentioned in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in their fifth edition are mentioned, as well as the diagnostic criteria mentioned in said manual. The treatment of these patients is with the use of medications which are going to depend on the clinical presentation of the patient, in addition to the complementation with the different types of psychological treatment, thus individualizing the treatment of each patient. Always consider the possible adverse effects of each medication and the medical illnesses that each patient may present.

KEYWORDS: bipolar disorder; depression; genetics; drugs.

INTRODUCCIÓN

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) alrededor de 60 millones de personas alrededor del mundo padecen del trastorno afectivo bipolar (TAB) (1). Esta es una enfermedad psiquiátrica grave, caracterizada por fluctuaciones del estado de ánimo con episodios depresivos que se alternan con episodios de manía o hipomanía (2).

Debido a que es una enfermedad de inicio temprano, curso crónico y recurrente, sus efectos tienen repercusiones severas en el funcionamiento académico, laboral, social y familiar, aún en lapsos de estabilidad clínica. Es preciso señalar que un gran porcentaje de los pacientes sufren un atraso diagnóstico de 10 años o más provocando un alto grado de discapacidad (1,3).

Los primeros casos de episodios bipolares fueron descritos en el siglo II después de la era común por Arateus de Capadocia, posteriormente Kraepelin, reporta las psicosis maniaco-depresivas entre 1904 y 1921. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) III establece la diferencia entre los episodios unipolares y bipolares en el año 1980, en el DSM IV ya se reconocen los trastornos afectivos bipolares (TAB) tipo II. Finalmente, en año 2003, Akiskal denomina el TAB tipo II como fenotipo "suave" y TAB tipo I como el fenotipo "duro" (3).

El objetivo de esta revisión es hacer abordar los aspectos más relevantes del trastorno afectivo bipolar con el fin de comprender mejor la fisiopatología de esta entidad y facilitar herramientas para un diagnóstico y tratamiento adecuados.

MÉTODO

En esta revisión bibliográfica, se revisaron 18 diferentes fuentes bibliográficas que comprenden entre los años 2015 al 2019, con excepción de dos de ellos, del año 2014 ambos que se incluyen debido a su relevancia al momento de la revisión, una de las cuales habla de los criterios diagnósticos según el manual de estadístico de los trastornos mentales en su última edición y la otra toca el tema de comorbilidades como los trastornos alimenticios. Dentro de los artículos utilizados 7 son en inglés y 12 en español, incluyendo países como Estados Unidos, Argentina, Cuba, España, Suiza, Colombia y Canadá. El método de búsqueda de las fuentes de información fue internet, se consultaron artículos de Pubmed, Elsevier y Scielo. Los artículos elegidos en su mayoría eran revisiones bibliográficas o estudios en diferentes poblaciones. Los temas de dichos artículos eran muy variados desde Epidemiología, Presentación clínica, Diagnósticos, diferentes comorbilidades y tratamientos médicos y psicológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia del TAB tipo I es del 0.5-1.6%, con una edad promedio de inicio a los 18 años. Por otra parte, y el TAB tipo II es del 0.9-1.6% con una edad promedio de inicio a los 20 años (4). Aproximadamente un 10%-20% inicia la enfermedad antes de los 10 años, el inicio temprano se relaciona con cursos graves de la enfermedad y peor pronóstico a largo plazo (5). Por el contrario, cuando la enfermedad se presenta en pacientes mayores de 50 años se debe indagar por causas orgánicas. La proporción entre hombres

y mujeres es de 1:1, sin embargo, los episodios depresivos, mixtos y de ciclación rápida son más frecuentes en mujeres, mientras que los episodios maníacos son más frecuentes en hombres (4). En los últimos años ha habido un aumento en la incidencia de casos, este fenómeno se puede explicar por distintas razones (3,4):

- Cambio en los criterios diagnósticos, a pesar de los intentos por mantener los umbrales diagnósticos lo más altos posibles para que sean de alta especificidad.
- Razones genotípicas.
- Razones fenotípicas (el uso de drogas, privación del sueño y uso de antidepresivos en pacientes unipolares puede inducir episodios de manía o hipomanía).

A pesar de que existe preocupación por el sobrediagnóstico y aumento de falsos positivos, se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes con TAB tienen diagnósticos errados al inicio de la enfermedad, y pueden llegar a consultar a tres o más profesionales antes de ser diagnosticados de forma correcta, por lo que es de suma importancia realizar una historia longitudinal y examen mental exhaustivos (3).

ETIOLOGÍA

La etiología del TAB es compleja y multifactorial, en ella interactúan agentes biológicos, psicológicos y sociales.

- **Genética:** el TAB tiene un componente genético importante, estudios en gemelos monocigóticos tienen una concordancia de aproximadamente el 60-70%, en

comparación con los gemelos dicigóticos cuya concordancia es de dos a tres veces menor (4,5). Se ha descrito que los familiares de primer grado de un paciente con TAB tienen riesgo casi doble de padecer trastorno depresivo y trastorno esquizoafectivo con respecto al resto de la población. Se han identificado tres polimorfismos en un nucleótido de los cromosomas 10 y 3 asociados con el TAB, trastornos del espectro autista, depresión unipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y esquizofrenia (4). Los estudios sugieren que múltiples genes están involucrados en el desarrollo del TAB. Se produce la interacción de varios genes que tienen efectos pequeños, en lugar de un gen único con un efecto importante (5).

Los genes involucrados de alta significancia son (5):

- Diacilglicerol quinasa (*DGKH*)
- Subunidad alfa-1 de un canal de calcio dependiente de voltaje (*CACNA1C*)
- Anquirina 3 (*ANK3*)

Los genes involucrados con evidencia apoyada por metaanálisis de 3 o más muestras son (5):

- Factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*)
- Oxidasa de ácido D-amino (*G72*)
- Del transportador de serotonina 5HTT (*SLC6A3*)

Los genes involucrados con evidencia apoyada por varios estudios son (5):

- Triptófano hidroxilasa 2 (*TPH2*)
- Gen alterado en la esquizofrenia 1 (*DISC1*)

Los genes involucrados con evidencia apoyada por dos estudios son:

- Receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos (*ARNTL*)
- Gen de cadherina (*FAT*)

También se presume que están involucrados los siguientes genes (4):

- Tiroxina hidroxilasa
- Receptores de dopamina (*DRD2* y *DRD4*)
- Catecol ortometil transferasa (participa en la degradación de adrenalina y noradrenalina)
- Monoamina oxidasa (participa en la síntesis de adrenalina y noradrenalina)
- Neuro regulina 1
- Los genes *G30* y *G72*, tienen función desconocida y confieren riesgo para otras patologías psiquiátricas.

- **Neurobiología:** la neuroinflamación tiene desempeña un papel en el deterioro cognitivo y en los cambios observados en la sustancia gris y blanca los pacientes con TAB. Se ha demostrado la expresión anormal de genes proinflamatorios en monocitos circulantes y aumentos los niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (*IL-1*), interleucina 6 (*IL-6*) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α*) (6). En estudios de neuroimagen se ha detectado mayor actividad microglial, neuroinflamación, daño oxidativo al ácido ribonucleico (ARN) y la disminución de la expresión de proteínas que se asocian con el crecimiento del hipocampo (7). Otras alteraciones estructurales que se han

encontrado en pacientes con TAB son (4):

- Agrandamiento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales.
- Prominencia de los surcos corticales.
- Hiperintensidades subcorticales en la sustancia blanca.
- Reducción del volumen frontal, del cerebelo y del hipocampo
- Cambios en la amígdala.

Además, se han observado alteraciones en la mielina y tanto en la estructura, como en la función de los oligodendrocitos y una disminución en la densidad de estos en la capa VI. Se encontró que los marcadores específicos de ARN mensajero de oligodendrocitos estaban regulados negativamente en los pacientes con TAB. El tratamiento con litio protege contra el daño producido por las especies reactivas del oxígeno, favorece la proliferación de oligodendrocitos y la mielinización de los nervios ópticos (7).

- **Factores Psicosociales:** los acontecimientos estresantes durante la vida parecen intervenir en la aparición del trastorno afectivo bipolar, en sujetos genéticamente vulnerables y pueden influir en el desencadenamiento de recaídas a futuro. La calidad del apoyo social tiene valor predictivo, fundamentalmente porque los pacientes cumplen peor con el tratamiento y probablemente son diagnosticados y tratados de forma mucho más tardía (4). Los síntomas de este trastorno pueden causar daño en relaciones interpersonales,

alteraciones del funcionamiento en el estudio o en el trabajo, y puede culminar con el suicidio (2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los trastornos bipolares se clasifican de acuerdo con su curso longitudinal, frecuentemente se caracteriza por la presencia de síntomas subliminales (8).

Los dos patrones básicos de síntomas de los trastornos del estado de ánimo son la depresión y la manía (4).

Las formas clínicas del trastorno bipolar (según el DSM-5) son (9):

1. Trastorno bipolar I: episodio de manía, con o sin episodio de depresión mayor.
2. Trastorno bipolar II: hipomanía, con depresión mayor
3. Trastorno ciclotímico: hipomanía más síntomas depresivos leves > 2 años.
4. Trastorno bipolar y trastorno relacionado inducido por sustancias/medicamentos.
5. Trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica.
6. Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado.
7. Trastorno bipolar y trastorno relacionado no especificado.

La distinción principal entre el trastorno bipolar tipo I y el tipo II, es la severidad de los síntomas maníacos y la duración de estos. La manía causa impedimento severo en la funcionalidad, incluye síntomas psicóticos y muchas veces requiere de hospitalización (2). Alrededor del 75% de los pacientes con un episodio maníaco agudo presenta síntomas psicóticos (8). En contraste, la hipomanía, no es lo suficientemente severa para

causar deterioro significativo en la funcionalidad laboral y social; y no es necesaria la hospitalización en estos pacientes (2).

Algunas veces, a los pacientes les gusta estar hipomaniacos, porque así son capaces de hacer más cosas, como trabajar en una mayor cantidad de proyectos (5).

DIAGNÓSTICO

Hay estudios que sugieren que más del 40 % de los pacientes con trastorno bipolar son inicialmente diagnosticados con otro trastorno, y pasan años antes de que reciban el diagnóstico correcto.

Para los psiquiatras es de suma importancia el diagnóstico precoz de esta enfermedad para proporcionar un tratamiento oportuno a los pacientes, teniendo en cuenta la severidad de los síntomas y las complicaciones a las que lleva esta enfermedad (9).

Para un diagnóstico de trastorno bipolar I, es necesario que se cumplan los criterios de un episodio maníaco. Antes o después del episodio maníaco pueden haber existido episodios hipomaniacos o episodios de depresión mayor.

Para el diagnóstico del episodio maníaco debe existir un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días o cualquier duración además si se necesita hospitalización. Durante este periodo existen tres o más de los síntomas siguientes o cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable, en un grado significativo

y que representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir.
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas: dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes.

Se considera, además que la alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas y que el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia: droga, un medicamento, otro tratamiento o a otra afección médica (5).

La fase depresiva del trastorno bipolar es la más importante en términos de frecuencia y duración, diversos estudios han mostrado que los pacientes con trastorno bipolar pasan mucho más tiempo en fase de depresión siendo esta de mayor impacto en el funcionamiento y calidad de vida como en el riesgo de suicidio (3). La presencia de cinco o más de los síntomas (2) que a continuación

se refieren, han estado presentes durante dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) o (2):

- (1) estado de ánimo deprimido o
- (2) pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Es importante diferenciar la depresión unipolar de la depresión bipolar (**TABLA 1**). La depresión unipolar debe ser un diagnóstico por descarte: primero se debe descartar una enfermedad médica

o efectos de sustancias y después buscar dentro de los cuadros depresivos indicadores de bipolaridad (3). En la **TABLA 1** se muestra las diferencias de ambos tipos de depresión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Trastornos orgánicos: Lo primero que se debe descartar es la existencia de una afección médica (5), sobre todo en el primer episodio y en pacientes que debutan con síntomas de forma tardía (después de los 50 años). Se recomienda valorar el contexto clínico de cada paciente de forma individual y según la sospecha clínica se pueden enviar los siguientes exámenes (4):

- Glicemia
 - Perfil lipídico
 - Enzimas hepáticas, tiempos de coagulación
 - hCG sub β en mujeres en edad fértil
 - Prolactina, tirotrópina (TSH)
 - Examen general de orina, incluir tóxicos en caso necesario
 - Electrocardiograma
 - Estudios de neuroimagen en caso de trauma o sospecha de lesión espacio ocupante
- **Depresión mayor:** hacer la diferencia es de suma importancia, sobre todo en el TAB tipo II (4). La mayoría de los pacientes con trastorno bipolar al inicio presentan un episodio depresivo, el cual difiere de manera sutil de un episodio depresivo unipolar (8). Ver **TABLA 1**. Los pacientes mal diagnosticados con depresión mayor pueden desencadenar un episodio manía con el uso de antidepresivos (1).

TABLA 1. Diferencias entre la depresión bipolar vrs la depresión unipolar

Parámetros comparativos	Depresión Bipolar	Depresión Unipolar
Abuso de sustancias	Muy frecuente	Moderado
Historia de hipomanía / manía	Sí	No
Temperamento	Ciclotímico	Distímico
Distribución por sexo	Mujeres = Hombres	Mujeres > Hombres
Edad de comienzo	Adolescencia, 20 y 30 años	30 a 50 años
Inicio del episodio	Generalmente agudo	Más insidioso
Cantidad de episodios	Numeroso	Menor
Duración de los episodios	3 a 6 meses	3 a 12 meses
Episodios de inicio posparto	Más frecuente	Menos frecuente
Episodio psicóticos	Más frecuente	Menos frecuente
Actividad psicomotora	Retardada > agitada	Agitada > retardada
Sueño	Hipersomnia > insomnio	Insomnio > hipersomnia
Historia familiar bipolar	Alta	Baja
Historia familiar unipolar	Alta	Alta

Fuente: Somer Diler R, Birmaher B. TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP. [internet]. 2018 (1) 1-33.

Se estima que algunos pacientes podrían durar 10 años o más hasta recibir el diagnóstico adecuado (1,10).

- **Esquizofrenia:** la presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones,

ideas delirantes) habitualmente no se consideran síntomas propios de los pacientes afectivos, por lo que requiere un diagnóstico diferencial con trastornos que pueden presentarse con psicosis, como la esquizofrenia. El inicio de la esquizofrenia suele tener un inicio insidioso y los pacientes carecen de la simpatía característicamente asociada con la manía (3,5,9).

- **Abuso de sustancias:** el uso de sustancias estimulantes tiene efectos similares a los síntomas que se presentan durante episodios maníacos, en caso de que los síntomas sean desencadenados por el uso de tóxicos, estos usualmente desaparecen una semana después del retiro de la sustancia. El alcoholismo principalmente aumenta el estrés psicosocial favoreciendo la interrupción diaria y el cumplimiento de las rutinas en estos pacientes (10,11).

COMORBILIDADES

- **Comorbilidades médicas:** existen múltiples comorbilidades médicas asociadas al TAB, como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y enfermedades autoinmunes, sin embargo, el sobrepeso y la obesidad son de especial preocupación puesto que estos pacientes tienden a tener un curso de la enfermedad más severo y peor respuesta al tratamiento farmacológico. Cabe destacar que muchas de las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del TAB se asocian con efectos secundarios como aumento de peso y alteración en perfil

glicémico y lipídico. Los pacientes con obesidad y TAB tienen un riesgo de suicidio aumentado (10).

- **Comorbilidades psiquiátricas:** los pacientes con TAB pueden presentar comorbilidades con otras patologías psiquiátricas hasta en un 50% a 70% (4,5,10,12,13):

- Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH): el TDAH y el TAB son alteraciones del neurodesarrollo, se caracterizan por ser de curso crónico y persisten hasta la edad adulta. En ambas hay deterioro en el funcionamiento neurocognitivo, lo que tiene impacto en la esfera académica, laboral y en las relaciones interpersonales de los individuos. Es mucho más frecuente en niños y su dice que la prevalencia puede llegar a ser desde el 50 hasta el 80%.
- Trastornos de ansiedad: es la comorbilidad más frecuente en adultos, se puede reportar entre el 30 al 70% de los pacientes bipolares.
- Trastornos de la conducta alimentaria (TCA): la prevalencia de los TCA en pacientes con TAB varía según los estudios entre el 5.3% al 31%. El más frecuente en estos pacientes es el trastorno por atracón, el segundo en frecuencia es la bulimia y la anorexia nerviosa es el menos frecuente. En más de la mitad de los casos los síntomas del TAB aparecen antes que los síntomas del TCA, en un 34.3 % los síntomas del TCA aparecen

antes, y se estima que un 10% inician de forma conjunta. El riesgo suicida en estos casos se ve aumentado.

- Uso de sustancias: se estima una comorbilidad entre el abuso de sustancias y el TAB es del 40-71%. La impulsividad característica de los episodios maníacos favorece el consumo de sustancias.
- El uso de cannabis en el TAB tiene una prevalencia entre el 29-46%, mientras que el consumo de cocaína varía entre el 10-24% (4). La ingesta de alcohol en estos pacientes provoca déficits en la memoria verbal y visual, además afecta la capacidad de razonamiento y las funciones ejecutivas (11). Hay que tener en cuenta el grado de deterioro social que pueden llegar a presentar estos pacientes, la abstinencia favorece la evolución de enfermedad sobre todo si se hace de forma temprana (11).

La presencia de estas comorbilidades en pacientes con TAB se asocia a un peor curso de la enfermedad, aumento en el tiempo de hospitalización, mayor cantidad de comorbilidades, lo que se traduce en una peor calidad de vida y aumenta los factores de riesgo para suicidio. Debido a esto es fundamental identificar las comorbilidades y darles un tratamiento integral y multidisciplinario en caso de ser necesario (10,11).

TRATAMIENTO

El tratamiento generalmente tiene 2 fases. Durante la fase aguda el

tratamiento se centra en la gestión de los episodios agudos de ánimo (maníaco, hipomaníaco o depresivo). El tratamiento de la fase de mantenimiento es enfocado en prevenir recurrencias de episodios agudos (1). El primer paso en el manejo del trastorno bipolar es confirmar el diagnóstico de manía o hipomanía y definir el estado de ánimo del paciente, porque el tratamiento difiere considerablemente para la hipomanía, manía, depresión y eutimia (8). El objetivo final del tratamiento del TAB es descender el número y gravedad de las reagudizaciones, mejorar el funcionamiento global y el pronóstico (4). A continuación se mencionarán los medicamentos más utilizados en el TAB:

- **Litio:** es el medicamento de elección para el tratamiento de este trastorno (14). Su mecanismo de acción es desconocido, pero parece incluir varias dianas en los sistemas de transducción de señales intracelulares (proteínas G, ciclo de los fosfoinositoles, producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) o la fosforilación proteica) (4). Su uso ha disminuido por los potenciales efectos adversos indeseables, la necesidad de medir niveles de litio en sangre, la aparición de anticonvulsivos y antipsicóticos que han demostrado ser también efectivos en el control de la enfermedad, aunque ninguno de estos con mayor efectividad que el litio en el control a largo plazo. El litio posee un estrecho margen terapéutico que requiere un control estricto de los niveles séricos (entre 0,6 y 1,4 mEq/L) (14). La dosis inicial es de 300mg BID o TID y la dosis efectiva es de 900 a 1800mg (10).

Los efectos secundarios más temidos, como la neurotoxicidad, se presentan frecuentemente cuando se alcanzan niveles tóxicos, se han descrito casos de reacciones graves incluso cuando las dosis son las adecuadas. Entre tales efectos se encuentran múltiples alteraciones, especialmente del sistema nervioso central (14).

- **Antipsicóticos:** los antipsicóticos podrían tener un inicio de acción más rápido, el haloperidol antipsicótico típico, parece tener una acción anti maníaca más rápida en comparación con la segunda generación de antipsicóticos. Sin embargo, el haloperidol tiene el inconveniente de un mayor riesgo de cambiar a depresión y la aparición de efectos secundarios extrapiramidales.

El tratamiento combinado con un agente atípico y un estabilizador del estado de ánimo tiene una mayor tasa de respuesta en episodios maníaco, en comparación con la monoterapia con cualquiera de los fármacos (8). Los antipsicóticos atípicos (aripirazol, asenapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona) parecen ser más eficaces para el tratamiento de síntomas maníacos que de los síntomas depresivos (15). Sin embargo, la quetiapina ha sido el primer antipsicótico aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar por la FDA y la Asociación Europea del Medicamento (EMA). Entre todos los antipsicóticos atípicos, el uso de quetiapina en la depresión bipolar esta extensamente avalado por la evidencia científica, se ha evaluado en 4 ensayos. El primer estudio

demonstró que la monoterapia con quetiapina (300 mg/día, así como 600 mg) fue más eficaz que el placebo en pacientes con depresión bipolar (16). También el caso de Olanzapina ha mostrado eficacia tanto en monoterapia como en la administración oral en combinación con fluoxetina, la combinación olanzapina-fluoxetina también ha sido aprobada por la FDA (16).

- **Ácido valproico:** es un estabilizador del estado de ánimo cambia la fase y aumenta la amplitud de expresión del gen del Ritmo circadiano en el sistema nervioso central y en los fibroblastos (17). El mecanismo de acción se relaciona con la inhibición del catabolismo de ácido gama-aminobutírico (GABA). Es efectivo en el tratamiento de la manía con una tasa de respuesta del 50%. Su farmacocinética es compleja, sigue un modelo tricompartmental y se une a proteínas. Existe una asociación lineal entre los niveles séricos de ácido valproico y la respuesta en manía aguda, siendo por encima de 94 mg/l cuando presenta una respuesta más robusta y por debajo de 55 mg/l es inefectivo. Su dosis inicial es de 250 mg BID o TID, mientras que la dosis efectiva es de 1250 a 2500mg (10). Los efectos secundarios pueden producir letargia o confusión, irritación gástrica e hiperamonemia que puede conducir a náuseas y vómitos. Puede producir ganancia ponderal, causar temblor o hiperandrogenismo (4).
- **Carbamacepina:** bloquea los canales voltaje dependientes de sodio, y así inhibe las descargas

neuronales repetitivas. La dosis inicial es de 100-200mg BID, mientras que la dosis efectiva va desde 800 a 1600 mg (10).

No está recomendada como tratamiento de primera línea para la manía, y también hay otras alternativas eficaces tanto en la depresión bipolar como en la profilaxis del TB. Sus principales efectos adversos son diplopía, mareo, sedación, náusea y cefalea (4).

- **Lamotrigina:** Se recomienda, en general, como opción de primera línea en la depresión aguda, a pesar de que los estudios sobre la eficacia de lamotrigina en monoterapia no han demostrado resultados positivos. En algunas ocasiones se puede combinar con antidepresivos ayudantes (8). La lamotrigina ha demostrado su eficacia en la prevención de las recaídas depresivas en el TAB (16).
- **Antidepresivos:** el uso de antidepresivos en estos pacientes es polémico. Estos pueden ser útiles y seguros para algunos pacientes como tratamiento complementario de estabilizadores del estado de ánimo o antipsicóticos, sin embargo, es importante conocer que el efecto de los antidepresivos en pacientes con TAB pueden aumentar la frecuencia del ciclo del estado de ánimo y desarrollar cicladores rápidos. (10) Los cicladores rápidos se definen como aquellos pacientes que presentan 4 o más episodios en un año, estos pacientes además presentan recaídas más frecuentemente (2).

ESTADOS MIXTOS

Los estados mixtos se caracterizan por presentar simultáneamente una combinación de síntomas depresivos y maníacos. Del 20 al 74% de los pacientes con TAB padecen episodios mixtos bipolares (9).

Comparado con pacientes bipolares sin características mixtas, pacientes con estados mixtos bipolares generalmente tienen sintomatología más severa, mayor cantidad de episodios, peores resultados clínicos y tasas más altas de comorbilidades. En el manejo de estos pacientes se recomienda iniciar terapia con un anticonvulsivo (ácido valproico o carbamacepina) o litio o antipsicótico atípico, si el paciente responde se continúa con la terapia, pero si no responde o sus síntomas son severos se debe considerar la administración concomitante de dos o más antipsicóticos. En ambos casos si hay presencia de agitación se deben administrar benzodiazepinas temporalmente. Si se logra la remisión se considera la monoterapia dependiendo de las guías de severidad o tolerabilidad (15).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

En vista de la naturaleza crónica y recurrente del TAB, el manejo óptimo a largo plazo es una estrategia preventiva que combina fármacos, terapia psicológica y de estilos de vida (8).

Idealmente incluirá 1 o más medicamentos con eficacia establecida para el tratamiento durante la fase de mantenimiento. La mayoría de los estabilizadores del ánimo y antipsicóticos

atípicos son efectivos para prevenir episodios maníacos mientras que el litio, lamotrigina, quetiapina, y la olanzapina también son eficaces en la prevención de los episodios depresivos, aunque el litio es generalmente más efectivo en prevenir episodios maníacos que depresivos (10).

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

Otros tratamientos útiles incluyen terapia cognitiva conductual, psicoterapia, terapia familiar entre otros (8). La psicoterapia es un tratamiento coadyuvante para la farmacoterapia en la prevención de recaídas y la estabilización de los estadios entre los pacientes bipolares. Las intervenciones que se enfocan en la identificación precoz de los síntomas prodrómicos (incluyendo la interrupción del sueño) y el cumplimiento de la medicación son más efectivos en aliviar los síntomas maníacos que los depresivos. Por el contrario, las modalidades centradas en el paciente y su familia que se enfocan hacia las habilidades cognitivas y conductuales para el manejo de las relaciones interpersonales o familiares, tales como la comunicación y las estrategias para la resolución de problemas en situaciones muy conflictivas son más efectivas para los síntomas depresivos que para los maníacos (18).

CONCLUSIONES

El trastorno afectivo bipolar aun representa un desafío en cuanto al diagnóstico exacto, temprano y manejo adecuado. Se debe redoblar esfuerzos para unificar los criterios diagnósticos

con el fin de abordar esta patología de forma integral, su origen multifactorial hace necesaria tanto la terapia farmacológica como las intervenciones psicosociales, siempre teniendo en cuenta el gran impacto que esta tiene en todas las esferas del individuo y el grado

de discapacidad que puede llegar a provocar. Es fundamental el hecho de que estos pacientes sean evaluados de forma continua, con el objetivo de identificar síntomas clínicos y disfunción persistente y con base en esta información ajustar el plan de atención.

REFERENCIAS

1. Aiello Rocha V. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR, TRASTORNO BIPOLAR Y TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD: SOLAPAMIENTO SINTOMÁTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. ENCICLOPEDIA ARGENTINA DE SALUD MENTAL. [internet]. 2019 (3) 163-170.
2. Martínez Hernández O, Montalván Martínez O, Betancourt Izquierdo Y. Trastorno Bipolar. Consideraciones clínicas y Epidemiológicas. Scielo. [internet]. 2019 (41) 467-482. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n2/1684-1824-rme-41-02-467.pdf>
3. Pedrosa Palomino D, Torres Larrañaga J, González Montagne O, Pedrosa Ortega T. Consideraciones actuales del espectro de enfermedad bipolar Current Considerations about the Spectrum of the Bipolar Disease. Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana. [internet]. 2015 (3) 1-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64521>
4. M. Zarabanda Suárez, M. García Montes, D. Salcedo Jarabo y G. Lahera Forteza. Trastorno bipolar. Medicine. [internet]. 2015 (85) 5075-5085. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.08.003>
5. Somer Diler R, Birmaher B. TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP. [internet]. 2018 (1) 1-33. Disponible en: <https://iacapap.org/content/uploads/E.2-Bipolar-Spanish-2018.pdf>
6. Palacio-Ortiz J, Peña-Quintero C, , Gómez-Valero M, Bustamante-Gómez P, Arroyave-Sierra P, Vargas-Upegui C, López-Jaramillo C. Trastornos psiquiátricos a través de la vida: un estudio de comparación de hijos de padres con trastorno afectivo bipolar tipo I frente a hijos de padres controles de la comunidad. Elsevier. [internet]. 2017 (3) 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.06.007>
7. Patel J, N. Frey B. Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?. Hindawi. [internet]. 2015 (158) 1-15. <https://doi.org/10.1155/2015/708306>
8. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. The Lancet. [internet]. 2015 (387) 1561-1672. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
9. Vázquez G. Los trastornos bipolares hoy: más allá del DSM-5. Revista Psicodebate. [internet]. 2014 (2) 9-24. <https://doi.org/10.18682/pd.v14i2.353>
10. V. Bobo W. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. Pubmed. [internet]. 2017 (10) 1532-1551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.06.022>
11. Secades-Álvarez A, Fernández-Rodríguez C. Revisión de la eficacia de los tratamientos para el trastorno bipolar en comorbilidad con el abuso de sustancias. Elsevier. [internet]. 2015 (2) 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.003>
12. Marangoni C, Chiara L, Faedda G. Bipolar Disorder and ADHD: Comorbidity and Diagnostic Distinctions. Curr Psychiatry Rep. [internet]. 2015 (8) 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0604-y>

13. Álvarez Ruiz E, Gutiérrez-Rojas L. Comorbilidad entre el trastorno bipolar y los trastornos de la conducta alimentaria. Elsevier. [internet]. 2014 (4) 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.12.001>
14. Machado-Duque M, Alzate-Carvajal C, Zapata-Castañeda K, Machado-Alba J. Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia. Biomédica. [internet]. 2017 (17) 43-50. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>
15. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgiione R, Goracci A, Cuomo A, Young A. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. Springer International Publishing. [internet]. 2015 (29) 225-240. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>
16. Pacchiarotti I. Antipsicóticos para la depresión bipolar: la paradoja. Elsevier. [internet]. 2015 (2):19-22. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(15\)30007-5](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(15)30007-5)
17. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of Bipolar Disorder: Therapeutic Implication. Curr Psychiatry Rep. [internet]. 2015 (68) 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0606-9>
18. Miklowitz D. Tratamiento coadyuvante para el Trastorno Bipolar: Actualización de las Evidencias. revista de toxicomanías. [internet]. 2016 (78) 26-40. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5812445>