

II. La enfermedad y sus episodios.

Como vimos previamente, la historia de la enfermedad maníaco depresiva es tan accidentada como la misma enfermedad, con subidas y bajadas, con unos períodos oscuros y otros demasiado iluminados y coloridos; cargados de tristeza unos, otros de violencia y otros de hiperactividad o euforia, incluso algunos con síntomas psicóticos... Sin embargo, lo que tanto llama la atención de la mayoría de profesionales no es la enfermedad en sí, sino sus episodios, los momentos de crisis. No obstante, la vida de una persona no se puede ni debe limitar a tales episodios. Y con el tratamiento adecuado estos episodios, como los cambios que los generan pueden controlarse adecuadamente, y la persona puede recuperar su funcionalidad y tener una vida feliz junto a sus seres queridos.

Hoy sabemos que los episodios son generados por la inestabilidad anímica que persiste a lo largo de la vida de estas personas y que si nuestro esfuerzo lo dirigimos a corregir la inestabilidad, es decir, a preservar la eutimia, evitaremos lidiar con los episodios.

Esta enfermedad se caracteriza por una serie de cambios que comprometen el funcionamiento del organismo en su totalidad. Hace varios años, en una actividad científica, la Dra Andrea Márquez López-Mato, hablaba de la enfermedad en términos de una afección multisistémica; y es que en realidad se trata de una enfermedad muy heterogénea que trasciende los límites de la psiquiatría tradicional e involucra aspectos genéticos, metabólicos, inmunoendócrinos y neurobiológicos que constituyen el substrato biológico que subyace bajo estas enfermedades generando la inestabilidad y las crisis.

Por eso uno no debe limitarse a ver la enfermedad en términos de sus episodios «manía-depresión», sino verlos a estos como expresión de la pérdida del equilibrio de las funciones orgánicas, el cual debe ser restaurado para devolver el pleno funcionamiento a la persona afectada. Y es por ello, que carece de sentido tratar la depresión con antidepresivos o la psicosis con antipsicóticos (ambos tratamientos sintomáticos) sin resolver el problema de fondo que es la inestabilidad, la inflamación, la ritmicidad biológica perdida, las alteraciones metabólicas y un muy largo etcétera... Sería como si el médico internista nos diera una aspirina para la fiebre y pretendiera que ahí se acabó todo.

Más allá de la vulnerabilidad genética y los factores puramente biológicos señalados existe una serie de factores ambientales que contribuyen a completar el panorama. La exposición crónica al estrés cotidiano y las experiencias estresantes a lo largo de la vida, también pueden generar pérdida de la estabilidad emocional y traducirse en crisis. Diversos estudios han demostrado que el organismo reacciona ante tales situaciones con modificaciones estructurales a nivel cerebral que incluyen atrofia neuronal en el hipocampo y en áreas de la corteza pre-frontal [Savitz & Drevets, 2009; MacQueen & Frodi, 2011; McEwen & Morrison, 2013; McEwen y cols., 2015; Duman y cols., 2019a]. También se ha vinculado a las alteraciones en las proyecciones de

las neuronas excitatorias glutamatérgicas de estas regiones como posibles responsables de tales alteraciones [Duman y cols., 2019b]. El hecho es que si bien nuestro conocimiento de la enfermedad ha avanzado a pasos agigantados, seguimos teniendo problemas serios a la hora de identificarla y diferenciarla y esto es grave porque el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado son esenciales para un buen pronóstico.



Fig. II.1.:
Paciente
1199100

“11991003” es un paciente de mi clínica privada, en su primer evaluación, refería una historia accidentada de agresividad, violencia, abuso de sustancias y cambios anímicos que lo habían vuelto totalmente disfuncional, me llamó mucho la atención el tatuaje de su brazo (ver fig. II.1) y le pregunté por el significado del mismo, a lo que él me respondió:

- ¡Es la historia de mi vida!

Cuando al final de la evaluación él preguntó su diagnóstico, mi respuesta fue:

- Ahí... en su brazo esta su diagnóstico.

Sería ideal si todos nuestros pacientes trajeran tatuado su diagnóstico en alguna parte de su cuerpo, tristemente eso no es así. Para infortunio de ellos, el error diagnóstico es uno de los mayores obstáculos a la hora de tratarlos, por ello es necesario insistir en el mismo.

Voy a recurrir a la historia de la paciente de un hospital del país, la cual refleja la realidad que rodea a los afectados por estas enfermedades: la incomprensión, el maltrato y los errores diagnósticos:

MARA, 35 AÑOS DE EDAD, SU VIDA ERA NORMAL HASTA QUE A LOS 17 AÑOS REPENTINAMENTE INICIA CAMBIOS INESPERADOS. SEGÚN SU MADRE, “SALÍA A CAMINAR Y SE LES PERDÍA”, POR ESO LA ENCADENABAN Y ASÍ HACÍA EL OFICIO, PORQUE AL SOLTARLA SE LES ESCAPABA. MALTRATA A SUS PADRES REPROCHÁNDOLES SU MALA SUERTE, ORDENABA PARA LUEGO DESORDENAR^(a), SENTÍA DESESPERACIÓN Y “NECESIDAD DE IRSE A ALGÚN LADO Y CONOCER GENTE IMPORTANTE”, CON DISMINUCIÓN DE LA NECESIDAD DE DORMIR^(b), EN SU CABEZA TODO IBA MUUY DE PRISA; SE SENTÍA IMPORTANTE, CON LAS PILAS CARGADAS, ALEGRE, CON VUELO DE IDEAS, PLATICADORA

a. El aumento de actividad es característico de la hipomanía y manía. Aunque en los manuales de clasificación la euforia se considera como un síntoma cardinal, la hiperactividad es más frecuente.

b. La modificación de la necesidad de sueño es variable. En términos generales, puede decirse que si el ánimo comienza a subir es más frecuente que la necesidad de sueño disminuya, y si empieza a bajar es más frecuente el aumento de dicha necesidad. Las alteraciones del sueño son importantes y no deben minimizarse, uno de los objetivos del tratamiento debe ser devolver al paciente la ritmicidad circadiana y un patrón de sueño fisiológico; además en pacientes eutímicos puede ser síntoma temprano y causa de pérdida de la estabilidad.

Y OÍÁ VOCES QUE LOS DEMÁS NO OÍÁN^(a); MES Y MEDIO DESPUÉS DE HABER INICIADO ESTE EPISODIO ES LLEVADA AL HOSPITAL, DONDE LA RECIBEN (SEGÚN NOTA DE INGRESO) CON CAMBIOS DE CONDUCTA DE 40 DÍAS DE EVOLUCIÓN, RISA INMOTIVADA, VERBORRÉICA^(b), NO DORMÍA Y DEAMBULABA SIN RUMBO, SUJETA DE PIES Y MANOS, AGITADA E HIPERACTIVA, INCOHERENTE, AGRESIVA, CON PENSAMIENTO DELIRANTE DE GRANDEZA^(c). ESTUVO INGRESADA 1 MES Y EGRESÓ CON DIAGNÓSTICO DE EPISODIO ESQUIZOFRÉNICO AGUDO^(d), TRATADA CON CLORPROMAZINA^(e). MARA RECUERDA QUE NO SALIÓ BIEN DEL HOSPITAL, EGRESÓ CASI EN LAS MISMAS CONDICIONES EN QUE INGRESÓ, PERO SE FUE ALIVIANDO POCO A POCO. LUEGO TUVO UN PERIODO DE MÁS DE 2 AÑOS EN QUE PASÓ BIEN, AYUDANDO EN CASA. LOGRÓ CONSEGUIR TRABAJO COMO DOMÉSTICA, PERO ABANDONÓ EL TRATAMIENTO Y TUVO UNA RECAÍDA DE CARACTERÍSTICAS SIMILARES POR LO QUE FUE HOSPITALIZADA DE NUEVO, SIENDO DESCRITA EN LA NOTA DE INGRESO HIPERACTIVA, HOSTIL, INCOHERENTE, VERBORRÉICA, ACUSABA A SUS PADRES DE AMARRARLA Y QUE POR ESO SE FUGABA, SE SALÍA POR LAS NOCHES A DEAMBULAR SIN RUMBO^(f), ESTUVO HOSPITALIZADA 16 DÍAS, Y DE NUEVO EGRESÓ CON DIAGNÓSTICO DE EPISODIO ESQUIZOFRÉNICO AGUDO^(g) TRATADA CON HALOPERIDOL^(h). AL REGRESAR A CASA, SE SENTÍA TRISTE, SIN DESEOS DE HACER NADA, PASABA ACOSTADA PERO NO DORMÍA, CON UNA SENSACIÓN DE VACÍO INTERIOR Y DESEOS DE MORIR, NO OÍA VOCES, NADA LA INTERESABA O ENTUSIASMABA, SOLO QUERÍA ESTAR ENCERRADA⁽ⁱ⁾. DESDE ENTONCES NO VOLVIÓ A TRABAJAR, SOLO AYUDA EN LOS OFICIOS DEL HOGAR^(j). NO RECUERDA BIEN SUS CRISIS, CUENTA QUE SIEMPRE ENFERMA PORQUE DEJA DE TOMAR SU MEDICINA, Y QUE EN EL ÚLTIMO INGRESO AL HOSPITAL ESTUVO ENCERRADA 17 DÍAS, Y LO DESCRIBE CARACTERIZADO POR DESESPERACIÓN Y “GANAS DE COGER CAMINO”, ADEMÁS SE SENTÍA MUY CONTENTA, ANIMADA, PLATICADORA, Y SIN SUEÑO. ACLARA QUE SIEMPRE QUE SE PONE MAL OYE VOCES QUE DESAPARECEN CON EL TRATAMIENTO. SU MADRE REFIERE QUE ÉSTA SE ENFERMA CADA AÑO, SE PONE AGRESIVA, NO DUERME, NI COME, NO PARA DE HABLAR, A VECES HABLA TAN RÁPIDO QUE CUESTA ENTENDERLE, O DICE COSAS ABSURDAS, LA HAN HOSPITALIZADO 8 VECES, PERO SIEMPRE ESCAPA DEL HOSPITAL. EN UNA OCASIÓN INTENTÓ SUICIDARSE CON LAS PASTILLAS QUE LE DAN EN EL HOSPITAL.

Esta historia se repite a diario, e ilustra la consecuencia de omitir el aspecto longitudinal de la enfermedad y poner atención a lo más llamativo y dramático de la manía: la psicosis, error con consecuencias nefastas para el paciente que se ve expuesto a tratamientos que modifican negativamente el curso de la enfermedad. En Guatemala (como en el resto del mundo), en más del 20% de pacientes con enfermedades

-
- a. Las alteraciones en la sensopercepción incluyen alucinaciones que pueden aparecer no sólo cuando el paciente entra en una fase psicótica, sino también durante los episodios depresivos graves. Estas pueden o no acompañarse de ideas delirantes de todo tipo.
 - b. El pensamiento acelerado y la verborrea son característicos de la hipomanía y la manía.
 - c. El pensamiento puede ponerse megalománico. Las alteraciones del pensamiento en personas afectadas son muchas y muy variadas.
 - d. Pese a la abundante cantidad de síntomas afectivos la paciente es diagnosticada como esquizofrénica. Error frecuente porque se le da más importancia al aspecto más dramático y llamativo de la enfermedad, la psicosis, y se ignora el contexto en el que se presenta la misma; independientemente del hecho de que el diagnóstico de esquizofrenia es evolutivo, no de emergencia.
 - e. El error diagnóstico lleva a un error más grave, el tratamiento equivocado. El uso de antipsicóticos en estos pacientes acarrea consecuencias negativas sobre el curso evolutivo de la enfermedad, pueden causar depresión y definitivamente producen deterioro del desempeño cognoscitivo.
 - f. Otro cuadro francamente afectivo.
 - g. El mismo error diagnóstico, motivado por poner más atención a los escasos síntomas psicóticos (definitivamente más llamativos) en relación a los síntomas afectivos.
 - h. Un nuevo error en el tratamiento, motivado definitivamente por el error diagnóstico.
 - i. La lógica consecuencia: los antipsicóticos disminuyen las crisis de manía, pero aumentan los episodios depresivos.
 - j. Comienza a hacerse evidente la consecuencia de los errores diagnósticos y terapéuticos: el deterioro, ya no volvió a trabajar, el paciente comienza a hacerse cada vez más dependiente.

afectivas el primer diagnóstico recibido es esquizofrenia y el tratamiento dado es acorde al diagnóstico, ambos errados y con serias consecuencias para el paciente.

¿Por qué pasa esto? ...Precisamente por lo discutido en el capítulo anterior: un proceso histórico que llevó a diagnosticar como esquizofrenia los episodios de psicosis y sistemas de diagnóstico y clasificación erráticos cuya visión categorial de estos problemas lleva a los profesionales de la salud mental a incurrir involuntariamente en ese error.

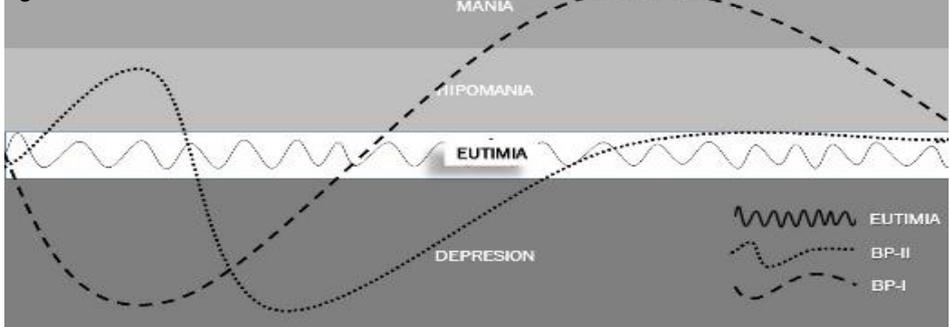
En términos generales, las enfermedades afectivas se caracterizan por su presentación cíclica y pérdida de control sobre las emociones manifiesto como un estado de inestabilidad anímica que persiste a lo largo de la vida, con cambios bruscos en el estado anímico o respuestas emocionales inapropiadas o desproporcionadas, lo que lleva a experimentar crisis que se expresan con cambios anímicos más intensos y persistentes, los cuales pueden ser hacia diferentes extremos del afecto.

Las enfermedades afectivas son un grupo de patologías graves e incurables que afectan a unos 85,000^(a) guatemaltecos, con una prevalencia estimada a nivel mundial que oscila alrededor del 5%^(b). Si bien es cierto que son para toda la vida, son enfermedades completamente tratables, y con el tratamiento adecuado se mejora notablemente la calidad de vida de los afectados; pero para que el tratamiento sea exitoso es esencial el diagnóstico oportuno y temprano, y el uso oportuno de estabilizadores del estado de ánimo.

Un componente importante presente en la mayoría de episodios, al cual no se da la debida importancia, es el cambio en el nivel de actividad; que suele ser tan importante que en muchos casos de hipomanía lo que el sujeto describe no es euforia, sino hiperactividad [Akiskal, 2000; Angst y cols., 2003; Benazzi, 2004, 2007, 2009; Cheniaux y cols., 2014]. Además, los cambios anímicos no siempre ocurren de forma brusca, puede haber períodos de días, meses o años relativamente libre de síntomas, o estos son muy leves o escasos. Los cuadros típicos son poco frecuentes, la mayoría presentan variaciones o diferencias que contribuyen a hacer más difícil el diagnóstico. Es más,

Además, los cambios anímicos no siempre ocurren de forma brusca, puede haber períodos de días, meses o años relativamente libre de síntomas, o estos son muy leves o escasos. Los cuadros típicos son poco frecuentes, la mayoría presentan variaciones o diferencias que contribuyen a hacer más difícil el diagnóstico. Es más,

Figura II.2 Oscilaciones en el ánimo.



- a. Según censo de 2017, considerando el 5% de la población, estimada en 16.91 millones de habitantes.
- b. Dato que se queda corto al considerar que los criterios diagnósticos en que se basan para llegar a esta prevalencia, son los mismos que han llevado a la gran cantidad de errores que venimos discutiendo, por ello no sería erróneo afirmar que la prevalencia real es mucho más elevada.

una misma persona puede experimentar y presentar diferencias marcadas entre distintos episodios.

Normalmente todos experimentamos leves oscilaciones anímicas (fig. II.2 línea gris sobre fondo blanco), el ánimo no es aplanado y constante, sino variable y dinámico, solo que estas variaciones se dan en un rango aceptable. Esas oscilaciones normales son necesarias para cumplir con las exigencias cotidianas. Sin embargo, las personas afectadas tienen caídas o elevaciones anímicas mucho más acentuadas y de mayor duración, las caídas corresponden a depresiones (línea punteada o guiónes) y las elevaciones pueden llegar a la manía (guiónes) o hipomanía (línea punteada)^(a).

En un número nada despreciable de sujetos, el cambio es hacia un polo diferente: «la cólera», en tales casos la persona no está eufórica ni deprimida, sino enojada y no tiene control sobre su cólera. Cada periodo de elevación o caída del ánimo se denomina «episodio» o «crisis». Y, como lo señalamos, estos pueden estar separados por periodos más o menos largos en los que puede haber síntomas leves o casi imperceptibles. La duración de los episodios o períodos de crisis es variable, unas personas pueden experimentar períodos de corta duración, y otros períodos más prolongados. De igual manera la distancia entre ellos puede ser variable, unos pueden pasar años sin crisis, y otros unos días, semanas o meses.

Al evaluar los episodios o crisis no sólo debemos enfocarnos en su severidad (es decir, la carga sintomática), sino también en su frecuencia y duración (Fig. II.3).

Uno de los errores más frecuentes es creer que los afectados recuperan su funcionalidad total entre las crisis, sin embargo,

el mismo Kræpelin había reportado la existencia de síntomas intercríticos; y en 1913 postuló: «*normalmente todas las manifestaciones mórbidas desaparecen; pero excepcionalmente puede desarrollarse una forma peculiar de debilidad psíquica*» [Kraepelin, 1921].

El hecho es que, aunque en términos generales la evolución de estas enfermedades es muy favorable, 5 a 34% de los enfermos experimentará neuroprogresión caracterizada por pobre respuesta al tratamiento y deterioro social y cognitivo [Winokur y cols., 1969; Carlson & Goodwin, 1973; Johnstone y cols., 1985; Gitlin y cols., 1995; Xiao y cols., 2016; Paterson & Parker, 2017]; con manifestaciones sintomáticas propias que afectan el rendimiento psicosocial de los pacientes en los períodos intercríticos.

También es frecuente, en el período comprendido entre los episodios, que los pacientes presenten abuso de alcohol o drogas; aumento o disminución de la actividad

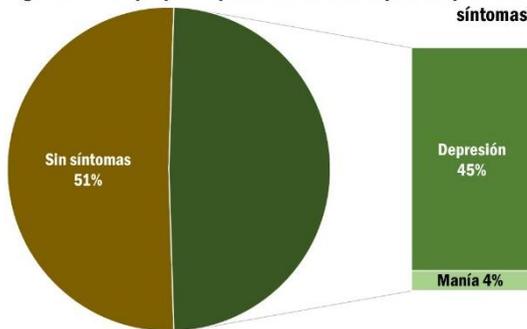


a. Este tipo de esquema tiene un error, además de que no aparecen los episodios mixtos, podría interpretarse como que la manía es una forma más severa de hipomanía, cuando en realidad son dos entidades diferentes, sin embargo, se usa frecuentemente con fines ilustrativos.

sexual o del apetito; gastos supérfluos o innecesarios, o inversiones impulsivas; intranquilidad/agitación; irritabilidad, reacciones violentas o relaciones problemáticas en casa o el trabajo; relaciones sexuales de riesgo, etc.

El diagnóstico debe hacerlo un experto. Recordemos el impacto negativo de los tratamientos equivocados, y no disponemos por el momento de pruebas específicas que sirvan para hacerlo, de modo que el mismo se fundamenta en el criterio del clínico, además ya hemos visto que el diagnóstico correcto es crucial para el tratamiento exitoso de la enfermedad. Y el propósito del tratamiento exitoso debe ser precisamente evitar esos episodios, no sacar al enfermo de los mismos; esto implica que la meta del tratamiento debe ser el evitar las crisis: anticiparnos a ellas y hacer los ajustes necesarios para evitarlas; ya que una crisis —independientemente de la naturaleza de la misma— puede “costarle cara” a un paciente, y no sólo en un sentido económico sino en términos de sufrimiento, dolor, destrucción del hogar, pérdida de oportunidades laborales, gastos innecesarios, problemas legales, etc.

Figura II.4. Tiempo que las personas maniaco depresivas pasan con síntomas.



Las personas afectadas presentan síntomas la mitad de su vida (fig. II.4), y precisamente la mayor parte de ese tiempo están deprimidas [Judd y cols., 2002; Yatham y cols., 2018]. Además, en el tiempo “libre de síntomas” o periodo “asintomático”, tampoco están totalmente asintomáticos, ya que presentan síntomas leves o grupos de síntomas que pueden ser tanto maniacos como depresivos; sin embargo, la intensidad o cantidad de los mismos es insuficiente para poder hacer diagnóstico de depresión, manía o hipomanía, por lo que se les conoce como “síntomas sub-sindromáticos”.

En términos generales es válido afirmar que la enfermedad maniaco depresiva es predominantemente depresiva, porque a lo largo de la vida de la persona afectada, la proporción de síntomas depresivos es muy superior a la de otro tipo de síntomas [Judd y cols., 2002, 2003a; Yatham y cols., 2018], paradójicamente el diagnóstico se sigue haciendo a través de la manía o hipomanía. Se ha estimado que una persona con enfermedad “bipolar” tipo I pasa 9 días con depresión por cada día de manía; mientras una con tipo II pasa 39 días con depresión por cada día de hipomanía [Judd & Akiskal, 2003]. Por ello es importante el tratamiento adecuado de estos episodios y, más aún, su prevención. Además, el primer episodio en la mayoría de pacientes es una depresión, por eso es importante el diagnóstico oportuno pues de este va a depender si el tratamiento es el adecuado o no. Usualmente en ese primer episodio el diagnóstico equivocado más frecuente es “depresión”, el problema es que el paciente es tratado exclusivamente con antidepresivos, que modifican negativamente el curso evolutivo de la enfermedad aumentando la frecuencia de los

episodios [Licht y cols., 2008; Carvalho y cols., 2014; Valenti y cols., 2015], el riesgo suicida [Löfman y cols., 2017; Fornaro y cols., 2019; Methling y cols., 2019] y los virajes a manía [Calabrese y cols., 1999; Henry y cols., 2001; Serreti y cols., 2003; Visser & van der Mast, 2005; Altshuler y cols., 2006; Leverich y cols., 2006; Post y cols., 2006; Goldberg y cols., 2007; Bond y cols., 2008; Tondo y cols., 2010; Barbutti y cols., 2019; Berkol y cols., 2019] e induciendo el apareamiento de episodios mixtos [Valenti y cols., 2011; Shim y cols., 2017], produciendo mayor cantidad de efectos adversos [Baldessarini y cols., 2007] y todo esto a pesar de que a la fecha no han demostrado (en estudios no patrocinados por la industria farmacéutica) ser superiores a placebo [Baldessarini y cols., 2007; Goldberg y cols., 2007; Sachs y cols., 2007; Ghaemi y cols., 2010; Sidor & MacQueen, 2011], ejerciendo un impacto negativo en la evolución del paciente.

Se han reportado muchos cambios sistémicos en sujetos con enfermedades del espectro afectivo, destacaremos los más relevantes:

1. Cambios en la perfusión sanguínea cerebral^(a) y modificaciones estructurales neuroanatómicas:

Aunque ciertos factores ambientales (estrés cotidiano y el trauma), alteran la estructura, química y función cerebral aumentando el riesgo de depresión [Savitz & Drevets, 2009; MacQueen & Frodi, 2011; McEwen & Morrison, 2013; McEwen y cols., 2013; Duman y cols., 2019a], en los episodios afectivos, se ha reportado hipoperfusión e hipoactividad del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a demandas emocionales o cognitivas [Dev y cols., 2015; Toma y cols., 2018]; estudios de perfusión cerebral en reposo usando PET y SPECT reportan disminución de la perfusión sanguínea en regiones corticales y subcorticales de los lóbulos frontal, parietal y temporal [Culha y cols., 2008; Bhardwaj y cols., 2010] así como en la corteza temporal anterior bilateral [Bhardwaj y cols., 2010] (fig. II.5).

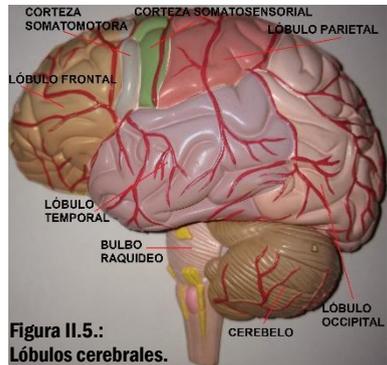


Figura II.5.: Lóbulos cerebrales.

En los sujetos deprimidos sin síntomas psicóticos se reporta menor flujo en la corteza frontal superior y cíngula anterior izquierdas [Bush y cols., 2000; Gonul y cols., 2004]. La corteza cíngula anterior (fig. II.6) desempeña funciones cognitivas como anticipación de la recompensa, atención, control de impulsos y emociones, empatía, motivación y toma de decisiones [Bush y cols., 2000; Nieuwenhuis y cols., 2001; Decety & Jackson, 2004; Decety & Moriguchi, 2007; Decety & Meyer, 2008; Weissman y cols., 2005; Jackson y cols., 2006; Hewitt, 2013]. Evidencia surgida de estudios de neuroimágenes funcionales relacionan la

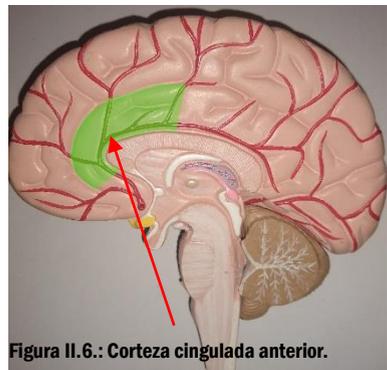


Figura II.6.: Corteza cíngula anterior.

a. "Flujo sanguíneo cerebral" es la cantidad de sangre (en ml) enviada a 100 grs de tejido cerebral por minuto [Sidor & MacQueen, 2011].

corteza frontal con el reconocimiento de sensaciones corporales y emociones faciales, incluso con la espiritualidad y celebración del espíritu navideño [Hougaard y cols., 2015; Cristofori y cols., 2016]; la corteza prefrontal (fig. II.7) también ha

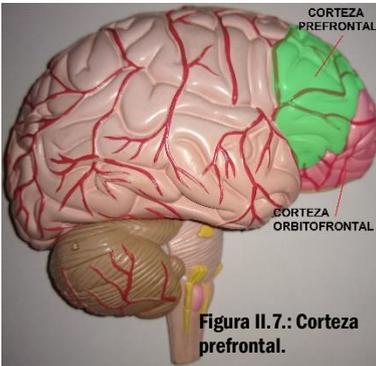


Figura II.7.: Corteza prefrontal.

sido implicada en otras funciones cognitivas como conductas de planificación compleja, el proceso de toma de decisiones, expresión de la personalidad y modulación de la conducta social [Yang & Raine, 2009].

En la depresión con síntomas psicóticos se ha reportado menor flujo en corteza parietal y cerebelo izquierdos, así como aumento del flujo en la corteza frontal inferior y ganglios basales [Bush y cols., 2000], también se ha reportado disminución del flujo en la corteza cingulada anterior subgenual izquierda [Skaf y cols., 2002]. La corteza frontoparietal se ha relacionado con una serie de funciones que podrían ser la base de la experiencia consciente del yo físico [Amemiya &

Naito., 2016] tiene un rol importante como centro de control cognitivo; también se ha demostrado que la corteza prefrontal anterior se activa de manera más confiable durante el mantenimiento del control, mientras los lóbulos parietales superiores se involucran en el control transitorio [Braver y cols., 2003]. Las áreas frontoparietales codifican representaciones de acciones observadas y las oraciones escritas correspondientes de manera superpuesta, pero estas representaciones no se generalizan a través del tipo de estímulo [Wurm & Caramazza, 2019]. La corteza frontal ventrolateral se ha relacionado con las neuronas en espejo [Suzuki y cols., 2015] (una clase particular de neuronas que descargan tanto cuando una persona ejecuta una actividad motora, como cuando observa a otro realizar la misma actividad motora o una actividad similar, se han encontrado en corteza premotora, área motora suplementaria, corteza somatosensorial y corteza parietal inferior (fig II.5); estas neuronas reflejan el comportamiento del otro, como si el observador estuviese ejecutando la acción, y han sido relacionadas con la cognición social).

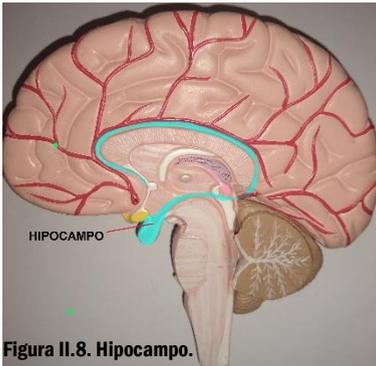


Figura II.8. Hipocampo.

En depresión resistente al tratamiento se reporta atrofia frontoestriatal y disminución del hipocampo izquierdo [Drevets & Raichle, 1992] (fig. II.8). La atrofia del núcleo caudado se ha relacionado a disfunción ejecutiva y síndrome disejecutivo [MacMaster y cols., 2008; Riley y cols., 2011; Macfarlane y cols., 2013], caracterizado por compromiso de algunas funciones ejecutivas como la planeación, pensamiento abstracto, flexibilidad cognitiva y el control de la conducta.

En depresión “bipolar” se ha observado mayor tamaño de la glándula pituitaria que en la “unipolar”, lo cual se cree que es secundario a un mayor compromiso del eje adrenal [MacMaster y cols., 2008; Cousins et al., 2010; Takahashi y cols., 2010; Clark y cols., 2014; He y cols., 2011]; y recientemente se ha propuesto que la alteración de la conectividad funcional estriatal-precuneo (recordemos que el precúneo se encuentra involucrado en la memoria episódica, el procesamiento visuo-espacial, la introspección y la conciencia) observada en sujetos “bipolares” deprimidos podría ser de utilidad para diferenciarlos de los depresivos no “bipolares” [He y cols., 2019]. También en “bipolares” se ha reportado incremento en el

volumen de la materia gris a nivel de ganglios basales [Knöchel y cols., 2016]. En un estudio que examinó la fALFF^(a) entre 28 pacientes “bipolares” y 47 “unipolares” utilizando imágenes de fMRI en estado de reposo, se encontró que los “bipolares” mostraban aumento significativo de los valores de fALFF en el precuneo izquierdo, giro temporal medial izquierdo y giro lingual [Qui y cols., 2018].

En sujetos maniacos se reporta disminución de la perfusión en región frontal izquierda, parietal y cingulada anterior [Bhardwaj y cols., 2010; Toma y cols., 2018]; y disminución del flujo sanguíneo en la porción basal del lóbulo temporal derecho sugiriendo que la corteza basotemporal derecha podría jugar un rol en la producción de la manía [Bhardwaj y cols., 2010]. Por otra parte, se han reportado anomalías estructurales en el cerebro de pacientes bipolares I: aumento del tamaño del ventrículo derecho [MacDonald y cols., 2004], aumento significativamente mayor en el tamaño de los ventrículos laterales y disminución en el tamaño del hipocampo y amígdala cuando se les compara con bipolares II [MacDonald y cols., 2004; Hibar y cols., 2016]. El uso de imágenes por tensor de difusión ha puesto en evidencia la presencia de diferentes anomalías en la simetría topológica de las redes cerebrales hemisféricas en pacientes con enfermedad afectiva bipolar [Wang y cols., 2018].

Todos los cambios reportados evidencian que en la enfermedad no sólo se presentan cambios funcionales sino además cambios estructurales que van a impactar en las manifestaciones y curso evolutivo de la enfermedad afectando el desempeño de los pacientes afectados.

En los episodios depresivos se observa compromiso de la función de las aminas neurotransmisoras; y de la producción de factores de crecimiento neural (BDNF^(b), neurotrofina 3 y 4/5^(c) y NGF^(d)) importantes para el crecimiento, diferenciación, mantenimiento y sobrevivencia neuronal [Vidal y cols., 2011; Barbosa y cols., 2013; Brites & Fernández, 2015], tanto que se le señala como factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer [Herbert & Lucassen., 2016]. También se reportan anomalías en la conversión de pro-BDNF a BDNF maduro, lo cual depende de la activación de la proteasa de plasmina extracelular, y podría estar asociado a la patogénesis de la enfermedad maniaco-depresiva [Mizui y cols., 2016; Södersten y cols., 2014]. Además se observa aumento de la neurotoxicidad [Bathia & Singh, 2015; Brites & Fernández, 2015; Haarman y cols., 2016; Kim y cols., 2016a, 2016b] y muerte neuronal [Brites & Fernández, 2015; Herbert & Lucassen, 2016; Kim y cols., 2016a], disminución de la sinaptogénesis y neurogénesis, así como alteraciones gliales [Brites & Fernández, 2015; Daniele y

a. La amplitud fraccional de la fluctuación de baja frecuencia es un reflejo espontáneo de la actividad neural, mide la contribución relativa de las fluctuaciones de baja frecuencia dentro de una banda de frecuencia específica en todo el rango de frecuencias detectables. Es un método utilizado en neuroimágenes para medir las fluctuaciones espontáneas en la intensidad de la señal de la fMRI para una región dada en el cerebro en estado de reposo.

b. El factor neurotrófico promueve la sobrevivencia de las neuronas e induce la diferenciación y proliferación de precursores del desarrollo neural, se halla involucrado de manera importante en la potenciación a largo plazo, crecimiento dendrítico, en la neurogénesis y en la plasticidad sináptica.

c. Las neurotrofinas son un grupo de proteínas de la clase de factores de crecimiento cuya función consiste en preservar la supervivencia, desarrollo y función neuronal; incluyen NGF, BDNF, NT-3 y 4/5 y micro-neurotrofinas. NT-3 actúa en neuronas del SNC (y algunas periféricas), activa los receptores TrkB y TrkC. Y la neurotrofina 4/5, conocida también como NTF-4, NT-4, NT-5, es un factor neurotrófico que utiliza como sistema de señales a la TrkB.

d. Factor de crecimiento neural. Es un factor neurotrófico y neuropéptico involucrado en la regulación del crecimiento, mantenimiento, proliferación y sobrevivencia de ciertos grupos de neuronas.

cols., 2015; Jo y cols., 2015; Quesseveur y cols., 2015; Bhattacharya y cols., 2016; Jeanson y cols., 2016; Medina y cols., 2016; O'Shea & McInnis, 2016; Rial y cols., 2016].

Datos recientes reportan aumento selectivo de KYNA^(a) en LCR de pacientes que sufrieron episodios psicóticos previos, mientras los sujetos con síntomas depresivos activos no mostraron disminución de los niveles de KYNA [Sellgren y cols., 2019] un antagonista de los receptores NMDA del glutamato.

La alteración de la transmisión serotoninérgica lleva a disminución de los niveles de 5HIA^(b) en LCR y disminución de la unión a transportadores de serotonina plaquetarios [Bansal y cols., 2016]. Maes y cols. plantearon una nueva hipótesis serotoninérgica de la depresión que sostiene que la 2,3-dioxigenasa de indoleamina (inducida por γ -interferón^(c), IL-6^(d) y el α -TNF^(e)), los lipopolisacáridos y el estrés oxidativo desempeñan un rol en la fisiopatología de la depresión [Maes y cols., 2011]; los catabolitos neurotóxicos del triptófano (como kinurenina y ácido quinólico) que tienen efecto depresiogénico y ansiogénico, activan las vías oxidativas, provocando disfunciones mitocondriales y efectos neuroexcitatorios y neurotóxicos que conducen a neurodegeneración, estas vías pueden ser activadas tras la inducción de la 2,3-dioxigenasa de triptófano por los glucocorticoides, los cuales están elevados en los episodios depresivos, la activación de esta última enzima reduce el triptófano plasmático e incrementa la síntesis de catabolitos del triptófano en estados depresivos [Maes y cols., 2011].

Las alteraciones en la transmisión dopaminérgica se relacionan con el desarrollo de síntomas psicóticos, por ello diversos receptores dopaminérgicos son el target de la acción de la mayoría de antipsicóticos.

Además, en sujetos con enfermedad maníaco depresiva se han detectado alteraciones en la actividad intrínseca del cerebro, en la organización de las redes en estado de reposo como la sensoriomotora (esta una red en gran escala, incluye regiones somatosensoriales [giro post-central] y motoras [giro pre-central] y se extiende a las áreas motoras suplementarias) [Menon & Uddin, 2010], la red prominente (integrada por la ínsula anterior y la corteza cingulada dorsal anterior) [Andrews-Hanna y cols., 2014; Peters y cols., 2016] y la red en modo predeterminado (un grupo de regiones cerebrales interconectadas que incluye: corteza cingulada posterior, precúneus, corteza pre-frontal medial, giro angular, corteza temporolateral, polo temporal anterior, hipocampo, parahipocampo, lóbulo parietal postero-inferior y corteza retrosplenial) [Heine y cols., 2012] (fig. II.9), así como en la señalización de neurotransmisores como dopamina, que se asocia a aumento de la conectividad funcional y actividad de las redes sensoriomotora y prominente [Andrews-Hanna y cols., 2014]; y serotonina que se asocia a disminución de la

a. Ácido kinurénico, producto normal del metabolismo del L-triptófano con actividad neuroactiva, actúa como anti-excitotóxico y anticonvulsivante a través de su efecto antagonista de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos (NMDA y AMPA) y Kainato, además es antagonista no competitivo del sitio de la glicina en el receptor NMDA.

b. Principal producto del metabolismo de la serotonina, el 5HIA en orina se usan para calcular los niveles de serotonina corporal. Los niveles elevados de 5HIA en LCR se han asociado a conducta agresiva y suicida por métodos violentos.

c. Citokina soluble dimerizada, único miembro de la clase de interferones tipo II. Es necesaria para la inmunidad innata y adaptativa, un importante activador de los macrófagos e inductor del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, su expresión se asocia a de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

d. Citokina proinflamatoria, estimula el sistema inmune, implicada en la fisiopatología de la depresión por su efecto inhibitorio sobre el BDNF.

e. Proteína de señalización celular involucrada en la inflamación sistémica, su función principal es la regulación de las células inmunes.

actividad de la red sensoriomotora y aumento de actividad en la red en modo predeterminado [Andrews-Hanna y cols., 2014].

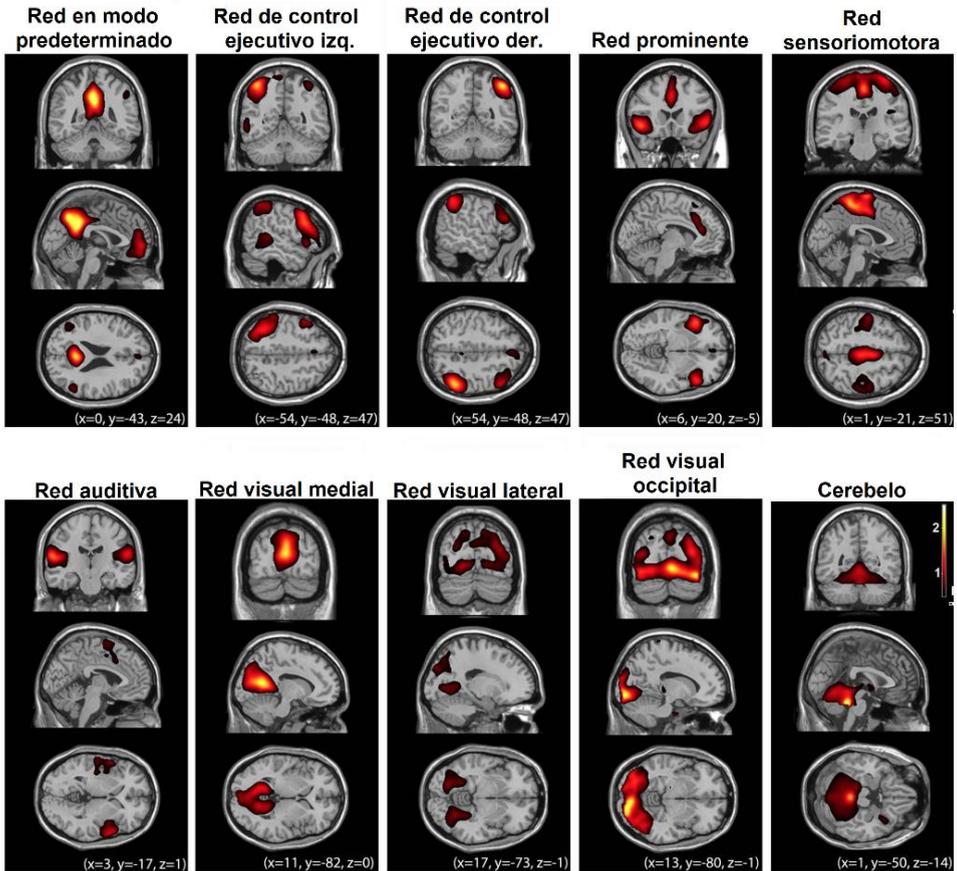


Figura II.9.: Múltiples redes cerebrales identificadas con fMRI en controles sanos (n=10) durante el estado normal de reposo usando análisis de componentes independientes. Estas redes reflejan funciones cognitivas de "orden superior" (modo predeterminado, control ejecutivo izquierdo y derecho, redes prominentes) y funciones sensoriomotoras y sensoriales (auditivas, visuales) de "orden inferior". Con fines ilustrativos, los mapas espaciales a nivel de grupo (valores z) se representan en una plantilla de resonancia magnética estructural T1 y los valores x, y, z indican las coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal de las secciones representadas. Imagen adaptada del inglés, de Heine et al., 2012. Reproducida bajo los términos de Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

2. Alteraciones neuroquímicas:

Se ha propuesto que la deficiencia de neurotransmisores secundaria al exceso de homocisteína podría jugar un rol importante en la disfunción cognitiva y muerte neuronal como posible mecanismo para explicar la neurotoxicidad de la depresión [Bathia & Singh, 2015]. Los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina son miembros de la familia NSS y variantes genéticas en estos se han asociado a enfermedades afectivas [Raison & Miller, 2013]. Además se ha reportado distorsión de la captación glial de glutamato de la hendidura sináptica

y regulación a la baja del ciclo glutamato-glutamina [Walter y cols., 2009], estas alteraciones se relacionan no solo con episodios depresivos sino además con ideación suicida; recordemos que una de las estrategias terapéuticas para la ideación suicida es el bloqueo de los receptores del glutamato [Zhan y cols., 2019]. Además, existe evidencia reciente que sugiere que el sistema endocannabinoide también podría desempeñar un rol en el control del estado de ánimo [Arjmand y cols., 2019]. La alteración de la transmisión peptidérgica^(a) lleva a aumento de la actividad de CRH^(b), y a disminución de la actividad de HC^(c), TRH^(d) y GnRH^(e) [Paez y cols., 2003]. Se ha demostrado que la regulación epigenética errónea puede dar origen a cambios duraderos en los programas de desarrollo neurológico, la arquitectura sináptica y la señalización celular aumentando el riesgo de enfermedad maniaco depresiva [Gandal y cols., 2018; Coleman y cols., 2019], es más, en el tejido cerebral de estos pacientes se han detectado anomalías en la metilación del ADN [Chen y cols., 2014].

También es de destacar el rol desempeñado por los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) en la etiología de la depresión y los episodios afectivos. Desde hace varios años se conoce que las poblaciones con baja incidencia de enfermedades del espectro afectivo tienen altas tasas de consumo de mariscos [Noguchi y cols., 2013], análisis metabolómicos han revelado que en los pacientes con enfermedades del espectro afectivo se observan dietas bajas en Ω -3 —DHA y EPA— y elevada ingesta de grasas saturadas [Evans y cols., 2014], además, se ha demostrado que dietas con cantidades elevadas de Ω -6 —DPA y AA— constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, inflamatorias, etc...; mientras las dietas enriquecidas con Ω -3 ejercen un efecto protector contra las mismas [Simonopoulos, 2002], además de estos efectos antiinflamatorios e hipolipemiantes los PUFAs Ω -3 modifican la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica y la fluidez de las membranas neuronales [Chalon, 2006; Lorente-Cibrián y cols., 2015].

Se ha determinado que 50 a 70% del peso seco del cerebro está integrado por ácidos grasos, de estos 20% son ácidos grasos poliinsaturados [O'Brien & Sampson 1965a, 1965b], y la relación existente entre Ω -6/ Ω -3 es esencial para la salud mental [Simonopoulos, 2002]. Una de las estrategias de potenciación que ha sido utilizada como coadyuvante en el tratamiento de los episodios depresivos es el uso de cantidades importantes de Ω -3 (que oscilan entre 1 y 9 grs diarios según diferentes estudios) como coadyuvante del tratamiento estabilizador del estado anímico, aunque su efectividad en manía no ha logrado ser bien documentada, su efecto en el tratamiento de los episodios depresivos es significativo [Sarris y cols., 2012]. Un

-
- a. Los neuropéptidos son pequeños péptidos neuroactivos que cumplen la función de neurotransmisores, entre estos se encuentran: Colecistokinina, encefalina, galanina, neuropéptido Y, neurotensina, péptido-1 similar al glucagón, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, sustancia P, etc.
 - b. Péptido hormonal codificado por el gen *CRH* y secretado por el núcleo paraventricular del hipotálamo en respuesta al stress. Su función principal es estimular la síntesis de ACTH por la pituitaria como parte del eje pituitario-hipofisario-adrenal, responsable de modular las respuestas inflamatorias que ocurren en todo el cuerpo. Se ha observado elevada en el núcleo paraventricular de pacientes con enfermedad de Alzheimer y depresión [Ludwig & Dwivedi, 2016].
 - c. Péptido que estimula el crecimiento, reproducción y regeneración celular, además es una hormona vinculada a la respuesta al stress que estimula la producción de factor 1 del crecimiento similar a la insulina y eleva los niveles de glucosa y ácidos grasos libres.
 - d. Péptido hormonal producido por el hipotálamo y su función consiste en estimular la liberación de hormona estimulante del tiroides (TSH o tirotrópina) y prolactina en la pituitaria anterior.
 - e. Hormona responsable de la liberación de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante por la pituitaria anterior, ambas hormonas reciben el nombre de gonadotropinas porque estimulan las gonadas (testículos, en el hombre, y ovarios en la mujer). La GnRH es la hormona clave del eje reproductivo.

punto a recordar lo constituye el rol de los ácidos grasos en los procesos neuroinflamatorios que subyacen en la fisiopatología de las enfermedades del espectro afectivo.

La cascada que inicia los procesos neuroinflamatorios activados por la enzima ciclo-oxigenasa 2, requiere de la conversión del ácido araquidónico (Ω -6) en prostaglandina E2 [Rapoport, 2008]. Además, al inhibir la activación de los mastocitos, los PUFA Ω -3 [Willemsen, 2016], mejoran los síntomas de la enfermedad maniaco-depresiva [Panula y cols., 2000; Wang y cols., 2015], particularmente los que dependen de la liberación de histamina [Panula y cols., 2000; Riveros & Retamal., 2018], es decir, la modulación de la excitación, la motivación, equilibrio energético, comportamiento motor y el desempeño cognitivo [Benarroch, 2010; Torrealba y cols., 2012; Riveros y Retamal, 2018].

Riveros & Retamal en su interesante revisión proponen que la transmisión histaminérgica alterada (que se observa elevada en manía y disminuida en depresión) es resultante de la alteración del entorno producida por el estrés, la falta de sueño, la inflamación y el estrés oxidativo y que los daños producidos por la alteración histaminérgica se pueden reducir con el enriquecimiento de la dieta con ácidos grasos poliinsaturados que modifican la composición de los ácidos grasos de las membranas biológicas [Riveros y Retamal, 2018].

3. Alteraciones neuroendócrinas:

Una amplia variedad de estudios evidencian que muchas de las alteraciones observadas en las enfermedades afectivas se encuentran relacionadas con las vías moleculares que intervienen en la respuesta al estrés en diferentes áreas del cerebro [Belvederi Murri y cols., 2016].

Posiblemente, la estructura más relevante, desde el punto de vista neuroendocrinológico, sea el hipotálamo (fig. II.10), localizado en la base del cerebro, cerca de la glándula pituitaria, y cuya función principal consiste en mantener la homeostasis corporal, por lo que se ve involucrado en una variedad de funciones vitales entre las que destacan: la regulación de las emociones, la sed, el apetito, el peso, la temperatura corporal, la ritmicidad circadiana, el deseo sexual, el parto, la presión arterial, frecuencia cardíaca, secreción de fluidos gastrointestinales, etc., esto lo logra por medio de la secreción de varias hormonas y factores liberadores entre los cuales destacan: CRH, GnRH, GHRH^(a), TRH, somatostatina^(b), oxitocina^(c), etc. Las alteraciones neuroendócrinas que se observan en bipolares se relacionan con el compromiso del funcionamiento de los ejes HPG^(d), HPT^(e)

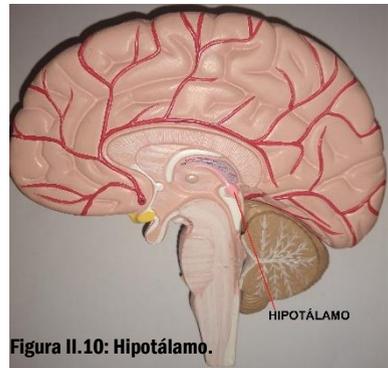


Figura II.10: Hipotálamo.

- a. Su principal rol es estimular la glándula pituitaria para producir y liberar hormona del crecimiento, actúa en cada tejido corporal controlando el crecimiento y el metabolismo.
- b. Hormona peptídica que regula el sistema endócrino, además afecta la neurotransmisión y la proliferación celular.
- c. Hormona secretada por la pituitaria posterior, tiene dos funciones principales, estimula la contracción uterina durante el parto y la lactancia, estas contracciones también incrementan la producción de prostaglandinas, promueve sentimientos de bienestar, y sentimientos amorosos (por ello se le conoce como la hormona del enamoramiento), también se ha asociado al dolor emocional.
- d. Eje hipotalámico-pituitario-gonadal, que desempeña un papel muy importante en el control homeostático y en la respuesta al estrés.
- e. Eje hipotalámico-pituitario-tiroideo, que constituye el sistema central de respuesta al estrés y además es parte del sistema responsable del control neuroendócrino del metabolismo.

y HPA^(a) manifiesto, entre otros, con aplanamiento de la respuesta a CRH/ACTH [Gold y cols., 1984; Horowitz & Zunszain, 2015; Belvederi Murri, 2016; Muneer, 2016]; de hecho el incremento de la respuesta de ACTH a la CRH ha sido propuesto como predictor de manía en pacientes eutímicos [Schmider y cols., 1995; Vieta y cols., 1999]; también se ha sugerido que las anomalías en los niveles de ACTH y cortisol antes y después de la estimulación con CRH tendrían valor predictivo de recaída depresiva en bipolares [Kathol y cols., 1989; Vieta y cols., 1997]; de igual manera se ha propuesto que la ACTH, FT3 y FT4 podrían utilizarse como marcadores de severidad durante el primer episodio depresivo [Feng y cols., 2019].

También fue reportado aumento de la concentración de CRH en LCR [Nemeroff y cols., 1989]; aumento del tamaño de la hipófisis [Krishnan y cols., 1991] y aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales [Amsterdam y cols., 1987]; alteración del reloj y los ritmos circadianos [Gonul y cols., 2004; Muneer, 2016]; disminución de los receptores de CRH en la corteza frontal de sujetos suicidas [Nemeroff y cols., 1988; Manceaux y cols., 2015] y desensibilización de los receptores centrales de glucocorticoides (GCC^(b)) [Musselman y cols., 1996a, Muneer, 2016] y de glicoproteína IIb/IIIa^(c), alteración de la actividad del transportador de serotonina y disminución de la respuesta plaquetaria a la serotonina [Musselman y cols., 1996b, 2000, 2002; Laghissi-Thode y cols., 1997; Whyte y cols., 2001; Kuijpers y cols., 2002; Serebruany y cols., 2003a, 2003b, 2005; Schins y cols., 2004; Williams, 2012]; aumento de la proteína C-reactiva, IL-6, α -TNF y otras proteínas inflamatorias [Paez y cols., 2003; Raison y cols., 2006; Bakunina y cols., 2015; Seligman & Nemeroff, 2015; Muneer, 2016; Milenkovic y cols., 2019]; disminución de la mineralización ósea como resultado del aumento de cortisol, disminución de la dihidroepiandrosterona (DHEA) y probable interacción local de proteínas inflamatorias.

La isoforma α del receptor de glucocorticoides juega un rol importante en la conservación de la homeostasis fisiológica y ha sido implicado en un amplio rango de trastornos relacionados con el estrés, interactúa con una serie de factores neurotróficos que, como el BDNF contribuyen a la regulación del receptor [Lambert y cols., 2013]. Es más, en las enfermedades del espectro afectivo se ha detectado un efecto irreversible sobre toda la cascada de hormonas esteroideas, con aumento de las hormonas de la parte superior de la cascada (como colesterol, DHEA, aldosterona y otros GCC) y con disminución de la testosterona, el estradiol y otras hormonas del extremo inferior de la cascada [Volko y cols., 2016]. Además, se ha sugerido que los pacientes con depresión “bipolar” tipo II muestran anomalías en la actividad intrínseca, principalmente fluctuaciones en la amplitud de banda de baja frecuencia en precuneus bilateral/corteza cingulada posterior y el giro occipital medial, los cuales se hayan asociados con bandas de frecuencia específica y se han relacionado con los niveles de TSH en estos pacientes [Zhong y cols., 2018].

Se ha sugerido que las proteínas de choque térmico (HSP) podrían ser útiles como biomarcadores de enfermedad “bipolar”; en su estudio, Cheng y cols., encontraron que el nivel de CPN60 correlaciona significativamente, de forma inversa, con los niveles de ACTH en pacientes con depresión bipolar e hipomanía, mientras CPN70 se correlacionó significativamente con el nivel de ACTH en pacientes con depresión bipolar e hipomanía [Cheng y cols., 2018].

a. Eje hipotálamo-pituitario-adrenal integrado por hipotálamo, glándula pituitaria y corteza adrenal, controla las reacciones al estrés y regula la digestión, el sistema inmune, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético.

b. Los glucocorticoides son producidos en la corteza adrenal y participan en la modulación de la respuesta inmune, en el metabolismo de los carbohidratos y en muchas otras funciones fisiológicas. A nivel del sistema inmune actúan suprimiendo la respuesta inflamatoria.

c. La glicoproteína IIa/IIIb juega un rol importante en la agregación plaquetaria y formación de trombos.

Varios autores reportan una relación existente entre síndrome de ovario poliquístico y enfermedad maniaco-depresiva, de hecho el riesgo de desarrollar enfermedades afectivas entre pacientes que padecen ovario poliquístico es superior al de la población normal [Matsunaga & Sarai, 1993; Rasgon y cols., 2003, 2005], las alteraciones menstruales antes del inicio de la enfermedad psiquiátrica son reportadas con más frecuencia por mujeres afectadas con enfermedad "bipolar" que en la población normal [Joffe y cols., 2006] y se ha sugerido que esta relación se debe a alteraciones en el eje HPG [Qadri y cols., 2018], e incluso que los efectos adversos de los anticonvulsivantes gabaérgicos y estabilizadores del estado de ánimo (como valproato), particularmente hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres, son debidos al efecto inhibitorio sobre el eje HPG a nivel de la síntesis y/o liberación de GnRH [Lakhanpal y cols., 2011].

Hay una cantidad importante de evidencia referente al rol de las disfunciones del eje HPT en la fisiopatología y curso evolutivo de las enfermedades del espectro afectivo; las hormonas tiroideas juegan un rol muy importante en la actividad metabólica del cerebro adulto y las disfunciones tiroideas subyacen a muchas patologías neuropsiquiátricas [Bauer y cols., 2008] entre las que destacan, además de las enfermedades del espectro afectivo, las disfunciones cognitivas.

Durante los episodios de manía se ha reportado aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias CXCL-10, CXCL-11, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-1RA, α -TNF, sTNFR1 [Vieta y cols., 1999; Brietzke y cols., 2009; Barbosa y cols., 2014a, 2014b; Munser y cols., 2016; Rubin de Celis y cols., 2016]. También se ha hallado niveles elevados de agmatina y l-arginina con disminución de los niveles de agmatinasa, y se ha sugerido que la elevación de los niveles de agmatina podría relacionarse con la etiología de los episodios maníacos [Yilmaz y cols., 2019]. Además, el incremento de la respuesta de ACTH a CRH ha sido propuesto como predictor de manía en bipolares eutímicos [Schmider y cols., 1995; Vieta y cols., 1999]. También vale la pena recordar el estudio de Valvassori y cols de 2017 quienes demostraron que en la manía inducida por privación de sueño se incrementa la peroxidación de lípidos y el daño oxidativo al ADN, además de causar alteraciones en las enzimas antioxidantes en la corteza frontal, hipocampo y suero, también aumenta los niveles de citocinas en el cerebro, y que estos cambios pueden ser prevenidos con el tratamiento con litio que ejerce un impacto positivo en las alteraciones del eje HPA, el estrés oxidativo y la elevación de citocinas [Valvassori y cols., 2017].

En pacientes maníacos se ha encontrado disminuidos los niveles de proteína relacionada con Agouti (AgRP) que desempeña un papel muy importante en la regulación de la homeostasis energética en enfermedad "bipolar" y se ha propuesto como marcador para manía [Parlak y cols., 2018].

Tanto en "bipolares" eutímicos como en manía se ha encontrado niveles elevados de leptina, resistina y ghrelina, los cuales se ha propuesto que podrían estar involucrados en los procesos fisiopatológicos tempranos que conducen a la obesidad y al síndrome metabólico en estos pacientes [Tunçel y cols., 2018].

4. Alteraciones inmuno-metabólicas:

Las mujeres afectadas con enfermedades del espectro afectivo muestran alta tasa de disfunciones reproductivas y metabólicas, muchas de estas alteraciones forman parte de la misma enfermedad, sin embargo varios de los medicamentos usados en el tratamiento de esta enfermedad impactan el eje HPG modificando los niveles hemáticos de hormonas reproductivas, generando disfunciones o deteriorando las disfunciones pre-existentes.

Los niveles elevados de corticosteroides^(a) en sujetos estresados contribuyen al desarrollo de depresión [Kan y cols., 2013]; y la combinación de estrés crónico o depresión con niveles altos de GCC estimula la preferencia por la ingesta de alimentos ricos en grasa y carbohidratos causando incremento de peso; los GCC afectan la transmisión dopaminérgica en áreas cerebrales correspondientes a la motivación y recompensa; además, la hipercortisolemia [Horowitz & Zunszain, 2015] en unión con la respuesta aplanada a las hormonas del crecimiento y sexuales favorecen la obesidad; generando posteriormente insulinoresistencia y diabetes, con incremento de la frecuencia de complicaciones de la diabetes [Webster y cols., 2002; Fillman y cols., 2014; Holt y cols., 2014; Fond y cols., 2015; Suglia y cols., 2016]; alteraciones de la β -tromboglobulina^(b) y aumento del factor 4 plaquetario^(c).

En pacientes con enfermedades afectivas se ha encontrado disregulación del receptor de GCC y otras moléculas de señalización [Perlman y cols., 2004; Rivest, 2009; Sinclair y cols., 2011]. Los niveles de receptor de GCC GR mRNA en sujetos “bipolares” se encuentran disminuidos en el subículo, en las capas III y IV de la corteza frontal, en la capa IV de la corteza temporal inferior y en las capas III y IV de la corteza entorrinal [Perlman y cols., 2004].

El sistema inmune proporciona una vía de comunicación bidireccional entre cerebro e intestino a través del nervio vago, los ácidos grasos de cadena corta y una serie de mediadores [Yokote y cols., 2015; Hyland & Cryan, 2016; Levite, 2016; Sherwin y cols., 2016; Erny y cols., 2017], la microbiota intestinal influye en la función cerebral y desempeña un rol en las enfermedades del espectro afectivo [Yokote y cols., 2015]. Una de las funciones de la microbiota es la modulación de la microglía que en las neuronas maduras participa en la formación de la columna dendrítica inducida por el aprendizaje y nutre a las neuronas [Erny y cols., 2017]. En pacientes con enfermedad maniaco depresiva se ha encontrado un estado inflamatorio de bajo grado el cual podría ser ocasionado por procesos relacionados con la disbiosis de la microbioma intestinal [Bond y cols., 2017]. El interesante estudio de Lee y cols., con 4689 pacientes con síndrome de intestino irritable y 18756 controles, encontró que el síndrome de intestino irritable incrementa el riesgo de ansiedad y enfermedades afectivas [Lee y cols., 2015].

En manía, eutimia y episodios depresivos se ha encontrado elevación de IL-6 y TNF [Brietzke y cols., 2009; Munser y cols., 2016]. Se ha propuesto que los episodios afectivos y su tratamiento contribuyen a las anormalidades de las adipocinas^(d) en las enfermedades del espectro afectivo y que estas podrían influenciar el curso de la enfermedad [Platzer y cols., 2018; Vedal y cols., 2019]; por ejemplo en la depresión bipolar se ha reportado disminución en los niveles séricos de adiponectina^(e) [Vedal y cols., 2019]. Se ha observado que los antipsicóticos pueden

a. Hormonas esteroideas de 2 tipos predominantes: glucocorticoides y mineralocorticoides, se producen en la corteza adrenal y se están involucradas en la inflamación, respuesta al estrés, metabolismo de carbohidratos y catabolismo proteico así como en la respuesta inmune entre otros procesos fisiológicos.

b. Proteína que se almacena en los gránulos- α de las plaquetas y se libera tras la activación plaquetaria junto con el factor 4 plaquetario [Williams, 2012; Fillman y cols., 2014]. Es fuerte atrayente de los fibroblastos.

c. Pequeña citokina que se almacena en los gránulos- α plaquetarios, se libera de las plaquetas activadas durante la agregación plaquetaria promoviendo la coagulación. Participa en procesos de reparación tisular e inflamación [Fond y cols., 2015].

d. Grupo de proteínas producidas por el tejido adiposo blanco que usan mecanismos de acción endócrinos, parácrinos, autócrinos y yuxtácrinos, e intervienen en amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación.

e. Uno de los miembros de la familia de las adipocitocinas, es una hormona proteica secretada por los adipocitos que participa en una variedad de funciones: promueve la sensibilidad a la insulina, contrarresta la inflamación y la aterosclerosis, inhibe la resorción y la pérdida ósea y promueve la neuroplasticidad

alterar los niveles de adipokinas e incrementar la tasa leptina/adiponectina favoreciendo el desarrollo de insulinoresistencia independiente del índice de masa corporal [Vedal y cols., 2019]; en pacientes depresivos se ha encontrado incremento de los niveles de resistina y α -TNF [Silswal y cols., 2005; Haapakoski y cols., 2015]. En pacientes “bipolares” se ha reportado una correlación negativa significativa entre el volumen del hipocampo derecho y los niveles séricos de leptina^(a) [Vianna-Sulzbach y cols., 2015]. Una amplia variedad de estudios han demostrado que las enfermedades del espectro afectivo se encuentran asociadas con alteraciones en el sistema inmune como inflamación crónica [Rosenblat y cols., 2014; Anderson & Maes, 2015; Leboyer y cols., 2016; Kent & Mistlberger, 2017].

5. Alteración de los ritmos circadianos:

Pese a la relación tan estrecha entre los ritmos biológicos y las enfermedades del espectro afectivo, aún falta mucho por descubrir referente al impacto de la ruptura del reloj molecular circadiano sobre la vida de los pacientes con enfermedades afectivas. Se han reportado cambios en la neurogénesis [Stankiewicz y cols., 2017; Weger y cols., 2017; Beligala y cols., 2018; Valdéz-Tovar y cols., 2018; Kim y cols., 2019], alteración del control de la temperatura [Tsujimoto y cols., 1990; McCarthy & Welsh, 2012; Yeim y cols., 2015], alteración de la melatonina [Tsujimoto y cols., 1990; Abreu & Bragança, 2015; Melo y cols., 2016, 2017; Satyanarayanan y cols., 2018; Caumo y cols., 2019] y del cortisol [Wiley y cols., 2016; Liyanarachchi y cols., 2017; Schuler y cols., 2017] con trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia, estas alteraciones se presentan tanto durante las crisis afectivas como en los períodos de eutimia [Muneer, 2016]. Los ritmos circadianos se ven interrumpidos en las enfermedades del espectro afectivo, estos ritmos dependen de los impulsos del cortisol que actúa sobre las familias de genes CLOCK y PER, la disregulación del reguloma receptor de GCC central y periférico genera consecuencias significativas para los trastornos relacionados con el estrés que afectan el eje cerebro-intestino [Wiley y cols., 2016]. Estas alteraciones en la ritmicidad circadiana van a presentarse en pacientes afectivos independiente de que estos se encuentren en eutimia o cursando algún tipo de episodio agudo, e independientemente del tratamiento. De hecho se ha propuesto que la disminución de la necesidad de sueño observada en adolescentes no afectados hijos de padres afectados podría representar un endofenotipo de enfermedad “bipolar” [Sebela y cols., 2019].

a. Los episodios depresivos.

Todos experimentamos tristeza con o sin causa aparente. Pensamientos nostálgicos pueden inducir esa emoción, diferentes tipos de pérdidas (afectivas, económicas, etc.) pero en la mayoría de nosotros este estado es transitorio, no impide nuestro funcionamiento, y si recibimos los estímulos adecuados (una buena noticia, una situación agradable, etc.), salimos sin dificultad de ese estado emocional; eso no es depresión.

No me encierro en mi cuarto porque me guste estar solo.
No me encierro en mi cuarto por ser antisocial.
Simplemente me encierro porque hay veces en que esta es la única manera en que puedo escapar de la realidad...

adaptativa en el SNC. Los niveles bajos de adiponectina se asocian a incremento de enfermedades coronarias y metabólicas.

a. La leptina promueve la neuroplasticidad adaptativa, regula la homeostasis energética, el apetito y la termogénesis, tiene efecto antidepresivo interactuando con el sistema glutamatérgico.

Con fines ilustrativos reproduciré la descripción de la historia de un episodio depresivo hecha por una persona afectada de enfermedad maníaco-depresiva. Como en el caso anterior, la historia real, el nombre es ficticio:

JESÚS (54 AÑOS DE EDAD), OCUPA UN ALTO CARGO COMO EJECUTIVO EN UNA EMPRESA MULTINACIONAL. CONSULTA POR PRESENTAR UN EPISODIO DEPRESIVO DE 1 MES DE DURACIÓN. TODA SU VIDA HA SIDO COMPETITIVO, AMBICIOSO, SOÑADOR, ENTUSIASTA, TRABAJADOR (A VECES TRABAJA MÁS DE LO QUE DEBERÍA Y SIEMPRE SE SOBREENVOLUCRA EN LO QUE HACE), EN LO ECONÓMICO LE VA MUY BIEN. SU ÁNIMO SIEMPRE ESTA UN POCO MÁS ARRIBA QUE EL DE LOS DEMÁS, ES IMPACIENTE, IMPULSIVO, OPTIMISTA Y POSITIVO. TIENE UN HOGAR ESTABLE Y 2 HIJOS. SIEMPRE HA SIDO MUY PRODUCTIVO Y USUALMENTE ESTÁ INVOLUCRADO EN ALGUNA ACTIVIDAD, TODA LA VIDA HA SIDO DE POCO DORMIR Y REFIERE QUE SU SUEÑO ES MUY IRREGULAR. DICE QUE GASTA MUCHO, LE CUESTA CONTROLAR LOS IMPULSOS A LA HORA DE COMPRAR Y A VECES COMPRO COSAS INNECESARIAS. SE ENAMORA CON FACILIDAD DE CUALQUIER MUJER ATRACTIVA, PERO CON LA MISMA FACILIDAD SE DESENAMORA. ADMITE QUE LE CUESTA MUCHO SER FIEL, AUNQUE QUISIERA, NO PUEDE DETENERSE ANTE UNA BELLA MUJER, Y AUNQUE DESPUÉS SE ARREPIENTA A LOS DÍAS ESTÁ HACIENDO LO MISMO CON OTRA PERSONA^(a). SIN EMBARGO HACE MÁS O MENOS UN MES TODO CAMBIÓ, ES COMO SI ALGO O ALGUIEN LE HUBIERA ARREBATADO LA ENERGÍA, SE SIENTE CANSADO, TRISTE, LLORA SIN MOTIVO, A VECES AL VER UNA PELÍCULA, O INCLUSO SIN RAZÓN, SE SIENTE COMPLETAMENTE VACÍO, COMO SI ESTUVIERA MUERTO POR DENTRO, VE A SUS HIJOS Y LE DAN GANAS DE LLORAR; CON SU ESPOSA SE SIENTE CULPABLE POR TODAS LAS INFIDELIDADES, HA TENIDO GANAS DE IRSE, DE HUIR PERO NO SABE DE QUÉ, ECONÓMICAMENTE NO LES FALTA NADA, PERO SE SIENTE ACORRALADO, EN EL TRABAJO LE CUESTA CONTROLARSE, Y CADA DÍA ES MÁS DIFÍCIL CONCENTRARSE Y TOMAR DECISIONES; EN CASA SE AÍSLA, SE ENCIERRA A VER PASAR LAS HORAS, SE MANTIENE CON SUEÑO PERO LE CUESTA DORMIR PENSANDO EN LO MISERABLE EN QUE SE HA CONVERTIDO SU VIDA; A VECES DESPIERTA DE MADRU-

SINTOMAS DE DEPRESIÓN

(No es necesario presentarlos todos):

Anergia, enlentecimiento, fatiga, dificultad para completar las tareas habituales.
Ansiedad, angustia, preocupación, intranquilidad.
Apatía, pérdida de interés en cosas que solía disfrutar (incluso el sexo).
Baja autoestima.
Culpa, pesar, melancolía, tristeza.
Desamparo, desesperanza, desilusión, negativismo, pesimismo.
Dificultad para concentrarse y tomar decisiones. Ideas de ruina, muerte, suicidio. Insomnio o somnolencia.
Molestias físicas.
Sensación de vacío.

GADA PENSANDO ALGO MALO QUE PUDIERA PASAR, HAY MOMENTOS QUE SIENTE QUE LE APRIETA EL CORAZÓN, O LE PONEN UN PESO EN EL PECHO Y LE CUESTA RESPIRAR Y ENTONCES COMIENZA A PENSAR EN LA MUERTE Y ESO LO ANGUSTIA MÁS. AUNQUE A VECES QUISIERA MORIRSE, TIENE MIEDO A LA MUERTE, A TENER UNA ENFERMEDAD GRAVE, AUNQUE SABE QUE GOZA DE BUENA SALUD. EL APETITO CASI DESAPARECIÓ, NO LE ENCUENTRA SENTIDO A COMER INCLUSO A VECES NO LE SIENTE SABOR A LA COMIDA, ESO LO HA LLEVADO A PERDER 8 LIBRAS EN UN MES. TAMBIÉN HA PERDIDO LA VOLUNTAD, NO TIENE DESEOS DE NADA, NI EL SEXO LO ANIMA, LO HACE A VECES PORQUE TIENE QUE HACERLO, PERO YA NO LO DISFRUTA. SIENTE QUE YA NO VA A SALIR DE ESTA SITUACIÓN, QUE NADA NI NADIE ES CAPAZ DE AYUDARLE Y QUE NO VALE LA PENA VIVIR ASÍ, DE HECHO ANOCHE ESTUVO CON SU REVÓLVER EN LA MANO PENSANDO EN LO FÁCIL QUE SERÍA JALAR EL GATILLO Y ACABAR CON ESE SUFRIMIENTO PUES YA NO LE ENCUENTRA NINGÚN

a. Hasta aquí la descripción de lo que constituye el temperamento hipertímico, una persona activa, vivaz y extrovertida, alegre, jovial, con alto impulso sexual, autoconfianza aumentada, bajo umbral de aburrimiento, competitiva, desinhibida, enérgica y productiva, expansiva y confiada, con tendencia al liderazgo, generosa, grandiosa, incansable, no se rinde con facilidad, con sensibilidad emocional, tendencia a romper las normas sociales a asumir actitudes de riesgo y a sobreinvolucrarse en lo que hace, que siempre ha tenido un ánimo elevado, acostumbrado a estar en el extremo alto (sin perder la funcionalidad) aunque con algunas conductas erráticas como irritabilidad, impaciencia, distraída, se involucra en muchas cosas simultáneamente, patrón de sueño corto y conductas de riesgo (gasta en exceso y de forma impulsiva, indiscreciones sexuales) pero muy funcional y exitoso.

SENTIDO A LA VIDA, NO VE SALIDAS NI SOLUCIONES, PERO INMEDIATAMENTE PIENSA EN SUS HIJOS, EN LO QUE ELLOS VAN A SENTIR Y LO QUE VAN A PENSAR, Y SE SIENTE UN COBARDE POR NO TENER EL CORAJE DE HACERLO^(a).

Dado que solo hay descrito un tipo de episodio depresivo, diferenciación entre lo que se ha dado en llamar “depresión unipolar” (depresión mayor, o “depresión” sin ningún adjetivo) y la depresión “bipolar”, en el primer episodio en ausencia de marcadores maníacos es todo un reto, del cual la mayoría no sale muy bien librado. Los síntomas de ambas depresiones son similares, incluso se ha cuestionado la existencia de depresión “unipolar” dado que los estudios de seguimiento a largo plazo [Migliorelli y cols., 1993; Angst y cols., 2005; Beesdo y cols., 2009; Alloy y cols., 2012; Munk-Olsen y cols., 2012; Sharma y cols., 2014], han demostrado una elevada tasa de conversión en pacientes inicialmente diagnosticados como “unipolares”, tanto jóvenes como adultos, que con el correr del tiempo “viran” a “bipolares”. Contrario a lo que algunos podrían afirmar, no es que estos pacientes se hayan “convertido” en bipolares, sino que en realidad siempre fueron bipolares mal diagnosticados.

Se ha tratado de diferenciar entre ambos tipos de depresión en base a la duración del episodio [Abrams & Taylor, 1980], o la sintomatología [Beigel & Murphy, 1971; Abrams & Taylor, 1974; Dunner y cols., 1976; Brockington y cols., 1982], y aunque se han sugerido algunas diferencias, la conclusión predominante es que con los elementos de juicio disponibles hoy día no es posible tal diferenciación.

En términos generales, al hablar de “depresión” nos referimos a un estado de vacío emocional y profunda tristeza que empeora con los días, es como si abruptamente la desmotivación, fatiga, apatía y desilusión se apoderaran del panorama. Se pierde la capacidad de disfrutar cosas placenteras, la mayoría lo experimenta como un estado de vacío interior, como si la chispa de la vida se hubiese desvanecido, las horas se hacen eternas, los días se convierten en semanas, meses, incluso años; para la persona deprimida las tareas más simples son exigencias imposibles, la esperanza y la alegría son palabras sin sentido, y la energía es sólo un recuerdo vago. La capacidad de pensar, concentrarse y tomar decisiones se ve entorpecida por el sufrimiento, el funcionamiento en general se ve severamente afectado. En casos graves pueden presentarse ideas delirantes^(b).

Para la persona deprimida, nada ni nadie puede cambiar el infierno en que se ha convertido su vida, y en muchos casos, el suicidio es visto como la única solución posible. La persona gradualmente comienza a pensar que sería bueno dormir y no

a. El riesgo suicida en hipertímicos es particularmente alto, pues después de vivir toda una vida (high) a alta velocidad, el caer en depresión resulta prácticamente intolerable y esta se experimenta con mayor fuerza de la que pareciera tener viéndola desde afuera.

b. Los delirios son ideas extrañas, a veces absurdas, vividas como si fuesen reales, la persona que delira está convencida de la realidad de sus ideas. En las enfermedades afectivas se pueden presentar todo tipo de delirios, aunque los más frecuentes en depresión son las ideas de contenido depresivo, culpa o ruina; mientras en manía son los delirios de grandeza, paranoides (desconfianza, o celos), místicos, etc... También puede aparecer delirios bizarros (como los de la esquizofrenia, de referencia, control e inserción de pensamientos y todo tipo de delirios que antes se consideraban característicos de las esquizofrenias. Las ideas delirantes pueden o no ser congruentes con el estado de ánimo, lo cual no se ha demostrado en ningún estudio que tenga alguna relevancia clínica.

despertar, o irse y no regresar (las que en realidad son ideas suicidas), hablan de la muerte, o piensan mucho en ella, aparecen pensamientos referentes a que estaría mejor muerto que vivo e incluso deseos de morir (algunos le imploran a Dios que se los lleve), de ahí al acto suicida hay un proceso sumamente corto.

Es importante destacar que la depresión no sólo afecta el estado de ánimo; desde cualquier punto que se le vea es una enfermedad que afecta todo el organismo, es discapacitante, neurotóxica y neurodegenerativa [López-Mato, 2008] cuya naturaleza está siendo reconceptualizada en la actualidad. Pero ningún sufrimiento es tan grande como el de la sensación de sentirse incomprendido; ni la familia, ni los amigos alcanzan a comprender por lo que esta persona está pasando. Y es que se necesita haber estado deprimido uno mismo para poder comprender la desmotivación, la tristeza, la apatía y el desgano de una persona deprimida. Simple y llanamente no se puede entender la depresión viéndola desde afuera.

Otro aspecto a tener cuenta referente a la depresión, es que puede confundirse fácilmente. Un punto en particular complicado implica a las depresiones que se manifiestan con molestias físicas (cefaleas, espalda baja dolorosa, molestias gastrointestinales, etc...). Este es un punto verdaderamente álgido para el paciente, no sólo por las molestias que acompañan a la enfermedad, sino porque estas tienden a ser erróneamente diagnosticadas con más frecuencia como migrañas, lumbagos, colon irritable y un muy largo etcétera.

Otro problema se plantea al tratar de diferenciar entre depresión y duelo; o a la hora en que pasamos a considerar las manifestaciones de la depresión entre diferentes grupos etarios. Y por último, quizá el punto de división más difícil se encuentra al tratar de diferenciar entre depresión leve y los temperamentos, ese es un tema de discordia entre los estudiosos de las enfermedades afectivas.

SÍNTOMAS DE MANÍA.

(No es necesario que se presenten todos y no hay un síntoma más importante que otros):

Búsqueda de emociones extremas sin importar las consecuencias.

Conducta desordenada y de riesgo.

Disminución de la necesidad de dormir.

Enfocado a conseguir las cosas fácilmente pero sin completar lo que inicia.

Euforia.

Gastos excesivos o inapropiados.

Hiperactividad; energía, optimismo, sociabilidad, confianza e impulso sexual aumentados.

Ideas delirantes y/o delirios, alucinaciones. Intolerancia a la crítica.

Irritabilidad.

Pensamiento acelerado.

Planes irrealizables.

Salta de un tema a otro.

Verborrea o presenta sensación de presión para mantenerse hablando.

b. Los episodios de manía:

Recurriremos de nuevo a la descripción de sus episodios por un paciente (el nombre del sujeto es ficticio):

VIRGILIO, 32 AÑOS DE EDAD, REFIERE HABER TENIDO PROBLEMAS EMOCIONALES Y PERÍODOS EN QUE NO SE HA SENTIDO O COMPOR-TADO COMO LO HACE NORMALMENTE. SIEMPRE FUE MUY ENOJADO, TENDÍA A PELEAR POR CUALQUIER COSA, NO APEGADO A COSAS MATERIALES Y EN GENERAL SU VIDA HABÍA SIDO MÁS O MENOS ESTABLE, RECUERDA HABER SIDO VISTO POR PRIMERA VEZ POR UN PROFESIONAL POR PROBLEMAS EMOCIONALES A LOS 22 AÑOS DE EDAD, ENTONCES TRABAJABA Y POR LA ENFERMEDAD PERDIÓ EL TRABAJO. HA TOMADO MEDICAMENTOS Y ESTUVO HOSPITALIZADO EN UNA OPORTUNIDAD (1 DÍA) PERO ESCAPÓ DEL HOSPITAL. COMENZÓ SÚBITAMENTE A SENTIRSE MUY BIEN, NO RECUERDA UNA

CAUSA ESPECÍFICA, SIN NINGUNA RAZÓN SEGÚN ÉL; SE SENTÍA LLENO DE ENERGÍA, COMO SI HUBIERA SIDO INUNDADO DE UNA ENERGÍA POSITIVA, CASI NO DORMÍA, SE SENTÍA CAPAZ DE TODO Y HABLABA COSAS QUE NO ERAN; COMO SI FUERA MILLONARIO, CREÍA POSEER MUCHAS PROPIEDADES Y MUCHO DINERO, LO REGALABA TODO, HASTA LA COMIDA; SUS IDEAS VOLABAN “A MIL POR HORA”, SE SENTÍA “LO MÁXIMO”; PERO EN LA FAMILIA NO LO VEÍAN ASÍ Y LO LLEVARON AL HOSPITAL DONDE LE DIAGNOSTICARON ESQUIZOFRENIA, A ÉL LE ENOJÓ MUCHO EL HECHO DE QUE LO LLEVARAN AL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO “PORQUE NO ESTABA LOCO” Y EN UN DESCUIDO SE FUGÓ, SOLO PASÓ UN DÍA “ENCERRADO”. EL EPISODIO DURÓ UNOS 15 DÍAS. FUE LLEVADO A OTRO HOSPITAL, DONDE LE DIAGNOSTICARON TRASTORNO BIPOLAR E INICIARON TRATAMIENTO EL CUAL ESTUVO TOMANDO POR CASI UN AÑO, PERO COMO ESTABA BIEN DEJÓ DE TOMARLO. COMO A LOS 2 MESES DE HABER DEJADO EL TRATAMIENTO COMENZÓ A SENTIRSE NUEVAMENTE CON “LAS PILAS CARGADAS”, NO DORMÍA NADA, SE SENTÍA INTRANQUILLO, HABLABA MUY RÁPIDO, SE CREÍA LÍDER DE UN GRUPO Y QUE TENÍA PODERES MÁGICOS. A PESAR DE SENTIRSE MUY BIEN, SE ENOJABA CON FACILIDAD, SE SALÍA DE SU CASA Y LE HABLABA A LOS DEMÁS DE SUS PODERES, EN ESA VEZ SÍ SIENTE QUE ESTABA MAL PUES HABLABA COSAS SIN SENTIDO, PERO NO RECUERDA HABER TENIDO ALUCINACIONES.

La manía es el estado opuesto a la depresión, pero involucra aspectos que trascienden la simple elevación del estado de ánimo. Además de la hiperactividad, en muchas personas, el primer síntoma de manía suele ser disminución de la necesidad de dormir, el sujeto afectado duerme pocas horas o incluso puede no necesitar dormir nada y levantarse muy temprano lleno de energía, planes y proyectos; y dispuesto a cualquier tipo de actividad. Puede acostarse a la 1 o 2 am para levantarse a las 2 o 3 am para ir trabajar, ponerse a ordenar la casa, hacer ejercicios o realizar cualquier tipo de actividad.

En otras personas, la manía puede iniciar con una sensación placentera de aumento de energía, creatividad y destreza para las relaciones sociales. La persona se comienza a poner más activa, es capaz de involucrarse en cualquier tipo de actividad; se incrementan su creatividad y sociabilidad, está más interesada en relacionarse con otros. A lo largo del día, desarrolla una excesiva actividad, se involucra en proyectos nuevos y en asuntos que antes posiblemente no le interesaban.

La persona con manía puede sentirse superior, sentir que es la mejor del mundo, la más poderosa, la más veloz... Puede volverse seductora y cometer indiscreciones sexuales; siente que puede seguir el ritmo de todos, que puede hacerlo todo, gasta el dinero sin límites, hace regalos y se muestra extremadamente alegre, sociable, indiscreta, habladora y avasalladora. La impaciencia e irritabilidad van en aumento y la persona puede pasar con facilidad de la euforia y el optimismo, a la irritación y a la ira... pero sigue convencida de que todo está bien. No hay límites para sus capacidades y deseos, gasta sin medida, o puede invertir en negocios absurdos o de riesgo, compra cosas, objetos o bienes que no necesita, si usa tarjeta de crédito puede endeudarse de forma extrema.

La manía no es precisamente felicidad, sino más bien éxtasis, los pacientes maníacos están cargados de energía, pueden ponerse agitados, violentos y llegar a desarrollar un estado psicótico con desorganización del pensamiento e ideas delirantes llegando a la sobrevaloración de sus propias capacidades lo que les lleva a perder la noción de la realidad y los expone a riesgos serios (en un episodio de manía alguien puede creer que es capaz de volar, o de conducir en las carreteras de Guatemala a

más 200 km/hr, etc...) pueden creerse dotados de poderes sobrenaturales o asediados por múltiples enemigos y experimentar alucinaciones. La manía puede traer consecuencias desastrosas: fracasos afectivos y económicos, pérdida del trabajo, deudas y deterioro de las relaciones sociales. Y si bien la manía es lo más dramático y llamativo de la enfermedad bipolar, no es lo más frecuente, como ya vimos anteriormente, la mayor parte de su vida las personas bipolares se la pasan deprimidos.

c. Los episodios de hipomanía.

Reproduciré el cuadro clínico de una paciente para ilustrar un episodio:

TERESA, 40 AÑOS DE EDAD, ES TRÁIDA POR SU ESPOSO A CONSULTA POR PRESENTAR CONDUCTA NO APROPIADA, INSOMNIO, HIPERACTIVIDAD Y VERBORREA DE 2 SEMANAS DE EVOLUCIÓN. APARENTA MENOR EDAD DE LA QUE TIENE, LUCE LIGERAMENTE INTRANQUILA Y MUY BIEN ALIÑADA, AUNQUE CON EXCESO DE ACCESORIOS, SU VESTUARIO DESTACA POR LOS COLORES VIVOS (ROJO INTENSO CON BLANCO). SEGÚN SU ESPOSO, HACE 2 MESES INICIÓ UN EPISODIO DEPRESIVO, FUE VISTA HACE 3 SEMANAS POR UN PSIQUIATRA QUE LE DIAGNOSTICÓ DEPRESIÓN E INICIÓ TRATAMIENTO CON FLUOXETINA. TERESA DICE QUE EMPEZÓ A SENTIRSE MEJOR A LOS 3 DÍAS Y A LA SEMANA YA ESTABA TRABAJANDO, Y NO ENTIENDE POR QUÉ SU ESPOSO DICE QUE ESTÁ MAL, SI ELLA SE SIENTE BIEN, QUE LO QUE PASA ES QUE QUIERE VERLA DEPRIMIDA^(a). EL ESPOSO REFIERE QUE ELLA COMENZÓ A COMPRAR COSAS INNECESARIAS, JOYAS, ZAPATOS, ROPA, ETC... HA COMPRADO REGALOS PARA SUS HIJOS Y FAMILIARES, INCLUSO PARA LOS HIJOS DE SUS AMIGOS, (CASI HA LLENADO UNA HABITACIÓN DE SU CASA CON REGALOS), ADEMÁS ESTÁ IRRITABLE, CAMBIA DE ÁNIMO BRUSCAMENTE Y CASI NO DUERME^(b) (ELLA LO INTERRUMPE AFIRMANDO QUE MIENTE, QUE LO QUE PASA ES QUE ELLA NO ES DORMILONA COMO ÉL Y CON 3 O 4 HORAS DE SUEÑO ES SUFICIENTE); ADEMÁS MANIFIESTA EN TONO ENÉRGICO QUE SE SIENTE BIEN, NIEGA ESTAR ENFERMA Y JUSTIFICA LAS COMPRAS EXCESIVAS ADUCIENDO LO QUE SUCEDE ES QUE SU ESPOSO ES “UN TACAÑO” Y QUE EL ENFERMO ES ÉL, QUE SE HA VUELTO MUY ABURRIDO Y APÁTICO, A VECES LE DA LA IMPRESIÓN DE QUE “YA DE VIEJO SE HA VUELTO MARICÓN” PORQUE YA NO QUIERE ESTAR CON ELLA Y QUE ELLA NO ESTÁ DISPUESTA A PASAR EL RESTO DE SU VIDA ABURRIÉNDOSE A SU LADO. EN EL TRABAJO TODO PARECE ESTAR BIEN, SE PUSO AL DÍA CON TODO EL TRABAJO ATRASADO, AUNQUE LA HAN VISTO MÁS PLATICADORA Y DESINHIBIDA... AL REVISAR SUS ANTECEDENTES, EL ESPOSO MANIFIESTA QUE YA EN OTRAS OPORTUNIDADES (UNAS 2 O 3 VECES) ELLA SE HA PUESTO ASÍ, Y HA TENIDO VARIOS EPISODIOS DEPRESIVOS EN EL PASADO...

Según los criterios en boga la diferencia entre hipomanía y manía radica en la severidad de los síntomas, la manía interfiere en el desempeño de las actividades diarias y las relaciones con las demás personas. Desde esta perspectiva sería lógico decir, aunque no sea lo correcto, que la hipomanía es una forma “leve” de manía. En realidad ambas condiciones son diferentes aunque con síntomas similares. La mayoría de los síntomas de hipomanía son similares a los de la manía, sin embargo la manía es una experiencia psicótica por definición, mientras la hipomanía predominantemente es hiperactividad y no cursa con síntomas psicóticos. El síntoma más característico de la hipomanía, más que la elevación del estado de ánimo, es la hiperactividad [Himmelhoch y cols., 1976].

a. Este es uno de los problemas de la hipomanía, la persona no la percibe como algo anormal, ella se siente bien, de hecho así es como quisiera sentirse siempre, no ve nada anormal en su estado.

b. La información proporcionada por el esposo contrasta con la de la paciente y evidencia aspectos que la paciente no percibe como anormales: gasta de manera desordenada, su necesidad de sueño está disminuyendo y su actividad va en aumento, además está más impulsiva e irritable. La paciente únicamente percibe la energía y la sensación de bienestar que la invade, para ella todo está bien.

Entre los síntomas de hipomanía destacan: hiperactividad psicomotriz, aumento de locuacidad, elevación de la autoestima, exageración de las propias capacidades, hiperemotividad, cambios bruscos de humor, elevación del tono de voz sin tolerar interrupciones, falta de autocrítica, gastos supérfluos o excesivos, involucramiento en demasiadas cosas simultáneamente, mayor interés en el sexo, optimismo exagerado.

La persona puede sentirse mejor de lo usual y volverse más productiva, está jovial, alegre, excesivamente optimista, confianzuda, se siente energizada y con poca necesidad de dormir, su capacidad de juicio puede verse alterada pues no puede ver el lado negativo de las cosas, y así puede embarcarse en proyectos o empresas arriesgados, en los que normalmente no se involucraría. Gasta más, a veces en cosas innecesarias, o en cosas caprichosas que se vuelven necesarias o en cosas necesarias que durante la hipomanía se convierten en imprescindibles, o en regalos y donaciones, o se puede gastar más de lo que gana en una noche de fiesta, o adquirir deudas que exceden su capacidad de pago.

Cuando los cuadros son extremos las diferencias entre manía e hipomanía son evidentes, pero en los cuadros con síntomas limítrofes entre uno y otro las cosas suelen complicarse y es más difícil diferenciar entre ambas.

Si establecer una diferencia entre lo que es la hipomanía y la manía leve parece un verdadero reto, diferenciar entre la hipomanía leve y la alegría puede resultar un verdadero dolor de cabeza. Existen algunas características que pueden ser de utilidad para diferenciar entre estos dos estados: la alegría generalmente tiene una justificación clara, su duración es limitada y tiende a disminuir, mientras la hipomanía suele aparecer sin una explicación razonable, su duración se prolonga y tiende a empeorar conforme pasan los días; además la hipomanía suele acompañarse de síntomas que no vemos en la alegría (irritabilidad, aceleración del habla, insomnio, etc.).

Otras de las características que podemos observar durante un episodio de hipomanía incluyen las siguientes:

Por lo general, la persona hipomaniaca se torna verborrea, habla más y muy rápido si usa el teléfono puede pasar horas hablando. Se incrementa su nivel de sociabilidad, siempre encuentran a alguien (aunque sean relativamente desconocidos) con quien compartir.

Pueden repentinamente iniciar un viaje y tienden a romper todas las rutinas. La cabeza está llena de ideas, de proyectos y todo su proceso de pensamiento se encuentra acelerado. Pueden volverse seductoras e hipersexuadas. Durante un período de hipomanía la persona puede hacer cosas impropias de ella.

La hipomanía puede ser un estado extraordinariamente placentero, si es moderada, puede hacer que la persona incremente su actividad, o presentar mayor creatividad o capacidad de liderazgo. El problema es que la hipomanía es un episodio de gran inestabilidad, que tiende a empeorar, pudiendo fácilmente evolucionar hasta una fase maniaca, un episodio mixto o virar súbitamente hacia una fase depresiva.

Algo que debe tener siempre en mente la persona con enfermedad bipolar es (esta es una frase que conocí en el curso de postgrado en trastornos bipolares de la

Universidad Favalaro y me parece muy apropiada para cerrar este apartado) que: “LA EUFORIA DE HOY ES LA DEPRESIÓN DE MAÑANA”.

d. Los episodios mixtos.

ESTEBAN, 35 AÑOS, REFIERE QUE HACE 10 AÑOS VIO POR PRIMERA VEZ A UN PROFESIONAL POR PROBLEMAS PSIQUIÁTRICOS, HA SIDO HOSPITALIZADO EN UNAS 12 OPORTUNIDADES, AUNQUE NO TIENE CLARO EL NÚMERO, LA PRIMERA DE ESTAS A LOS 27 AÑOS DE EDAD. AFIRMA QUE DESDE LOS 12 AÑOS SE MANTENÍA ACTIVO, ENERGIZADO, MUY INTERESADO EN EL SEXO Y LAS MUJERES, HABÍA TEMPORADAS EN QUE DORMÍA MUY POCO Y VIVÍA CONSIGUIENDO DINERO PARA GASTARLO EN PUTAS. A LOS 25 AÑOS, APARENTEMENTE SIN MOTIVO, COMENZÓ A EXPERIMENTAR TRISTEZA, DESESPERACIÓN, LLORABA Y SE ENCERRABA, SIN GANAS DE HACER NADA, SENTÍA COMO SI LE APRETABAN EL CORAZÓN Y NADA LO ENTUSIASMABA, A VECES SE ENOJABA Y AGARRABA LAS COSAS A GOLPES (PAREDES, OBJETOS) TODO LO DESTRUÍA, POR LAS NOCHES SI BIEN LOGRABA DORMIR, LE COSTABA CONCILIAR EL SUEÑO, PENSABA EN MUCHAS COSAS AL MISMO TIEMPO, ENTONCES SE LEVANTABA Y PONÍA A HACER EJERCICIOS, PUES PENSABA EN COSAS DESAGRADABLES, HASTA QUE LLEGÓ A ESTAR CONVENCIDO DE QUE EN SU CASA LO QUERÍAN ENVENENAR. POR ESO SE FUE DE CASA, SE DEDICÓ A CAMINAR Y LLEGÓ HASTA HONDURAS, A VECES CAMINABA NOCHES ENTERAS POR VEREDAS Y EXTRAVÍOS. ANTES DE IRSE, SU FAMILIA LO HABÍA LLEVADO CON VARIOS CURANDEROS DEL LUGAR Y LO TRATABAN CON HIERBAS SIN RESULTADO, LA TRISTEZA Y EL VACÍO MEZCLADOS CON CÓLERA E HIPERACTIVIDAD NO DESAPARECÍAN. ESE EPISODIO DURÓ UNOS 3 MESES Y DESAPARECIÓ COMO LLEGÓ, SIN MEDICAMENTOS. CUANDO SE SENTÍ BIEN VOLVIÓ A TRABAJAR EN LAS LABORES AGRÍCOLAS. A LOS 28 AÑOS PRESENTÓ OTRO EPISODIO UNA SENSACIÓN DE TRISTEZA PROFUNDA, DESMOTIVADO Y NO SE INTERESABA EN NADA, NADA LE ATRAÍA O ENTUSIASMABA, ADEMÁS SE SENTÍA INTRANQUILO, CON GANAS DE PELEAR, SE PONÍA MUY ENOJADO, AGITADO Y VIOLENTO, ROMPIÁ TODO, NUEVAMENTE COMENZÓ A CREEER QUE LA GENTE QUERÍA HACERLE DAÑO Y POR MOMENTOS OÍA QUE DECÍAN SU NOMBRE (PERO NADA MÁS) MIRABA SOMBRAS Y BULTOS, ESTO DURÓ UNOS DOS MESES, SALÍA A CAMINAR GRANDES DISTANCIAS, CASI NO DORMÍA, SE SENTÍA DESESPERADO, NERVIOSO Y MUY ENOJADO. COMO EN EL EPISODIO ANTERIOR, VOLVIÓ A LA NORMALIDAD SIN TRATAMIENTO. NUEVAMENTE SE DEDICÓ A TRABAJAR Y PASO BIEN COMO 6 MESES. LUEGO EMPEZÓ A SENTIR NUEVAMENTE LA CÓLERA, “ES COMO UNA RABIA POR DENTRO”, LE PEGÓ A UN VENDEDOR Y LE FRACTURÓ LA MANDÍBULA, ESTABA INTRANQUILO, VIOLENTO, AGITADO, ENOJADO POR TODO Y CON TODOS, LE PEGÓ A VARIAS PERSONAS E IGUAL QUE LAS VECES ANTERIORES COMENZÓ A PENSAR QUE QUERÍAN HACERLE DAÑO, SIN DORMIR CASI NADA, VIOLENTO Y AGITADO, COMO SABE DE ARTES MARCIALES TUVIERON QUE LLEGAR COMO 20 POLICÍAS PARA AGARRARLO Y LLEVARLO AL HOSPITAL, LO AMARRARON, PERO LE LOGRÓ PEGAR A VARIOS DE ELLOS. EN EL HOSPITAL LE DIJERON QUE TENÍA ESQUIZOFRENIA Y LO INGRESARON VARIOS DÍAS, LE PONÍAN INYECCIONES Y OTROS MEDICAMENTOS CON LO CUAL SE FUE CALMANDO HASTA QUE REGRESÓ A SU CASA. ESTUVO RELATIVAMENTE BIEN MÁS O MENOS 2 AÑOS, AUNQUE SEGUÍA EXPERIMENTANDO PERÍODOS DE TRISTEZA Y CÓLERA, A VECES ALTERNOS Y A VECES MEZCLADOS, ESTOS NO ERAN TAN LARGOS NI TAN SEVEROS, PERO SÍ MÁS FRECUENTES. SIN EMBARGO PODÍA TRABAJAR Y EN LA CASA ESTABA BIEN. DECIDIÓ IRSE A EEUU A TRABAJAR, ALLÍ TRABAJÓ COMO 15 MESES PERO DEJÓ DE TOMAR SU MEDICINA POR LO QUE VOLVIÓ NUEVAMENTE A ENFERMARSE, SE PUSO AGITADO, DESESPERADO, LLORABA Y SE SENTÍA TRISTE. NO PODÍA DORMIR, PASABA LAS NOCHES PENSANDO Y CON GANAS DE MORIR PERO NUNCA HA INTENTADO QUITARSE LA VIDA. ESO LO ENOJABA Y LE DABAN GANAS DE PELEAR PARA PEGARLE A ALGUIEN O QUE LE PEGARAN A ÉL, HASTA QUE LA POLICÍA LO LLEVÓ A UN HOSPITAL DE BOSTON. ESTUVO HOSPITALIZADO 17 DÍAS Y LE HICIERON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO BIPOLAR. EGRESÓ DEL HOSPITAL Y ESTUVO TRABAJANDO UNOS DÍAS, PERO TUVO QUE REGRESAR A GUATEMALA, AQUÍ SIGUIÓ TENIENDO CRISIS LEVES, PERO EN EL 2006 PRESENTÓ UNA CRISIS SEVERA DE AGITACIÓN, EUFORIA Y AGRESIVIDAD, NO DORMÍA, ESCUCHABA MÚSICA, CANTABA, ENAMORABA A LAS MUJERES, VIVÍA METIDO EN LOS PROSTÍBULOS, HABLABA MUY RÁPIDO, SENTÍA QUE SUS PENSAMIENTOS VOLABAN, SE SENTÍA MUY ENERGIZADO, TRABAJABA TODO EL DÍA, SI LOGRABA DORMIR SE LEVANTABA A LAS 3 AM PARA IRSE A TRABAJAR, LO QUISIERON AGARRAR ENTRE 12 POLICÍAS PARA LLEVARLO AL HOSPITAL Y LES PEGÓ A TODOS, TUVIERON QUE LAZARLO COMO RES Y AL FINAL LOGRARON AMARRARLO PARA LLEVARLO AL HOSPITAL, DONDE ESTUVO INTERNADO 23 DÍAS.

Durante los episodios mixtos, los síntomas de manía y depresión pueden aparecer simultáneamente o pueden sobreponerse unos a otros a largo del día. Es frecuente ver durante estos episodios los siguientes síntomas: alucinaciones, cambios bruscos de humor, hostilidad, comportamiento descontrolado, ideas delirantes, ideas negativas, inquietud, insomnio, labilidad emocional, mal humor, pensamiento acelerado.

Debido a la complejidad de los episodios mixtos, en algunos ámbitos se les interpreta como una transición entre la depresión y la manía, o como una forma grave de manía [Carlson & Goodwin, 1973]. En realidad aún no está muy claro si son lo uno o lo otro, o si por el contrario constituyen otra manifestación diferente de estas enfermedades (como la depresión y la manía).

De cualquier forma que lo queramos ver, lo cierto es que los episodios mixtos representan un peor pronóstico para la evolución de la enfermedad y además incrementan el riesgo suicida en la persona afectada. Este tipo de episodio es particularmente difícil de diagnosticar e implica un gran sufrimiento para el paciente y para quienes le rodean.

No es raro que en estos episodios aparezcan hiperactividad y aceleración del pensamiento mezclados con ideas negativas y pensamientos depresivos. La presencia de la ansiedad e irritabilidad tampoco es infrecuente. En algunas personas estos episodios pueden presentarse de forma aislada, aunque lo más frecuente es que sean la continuación de un episodio maniaco, o una transición entre la manía y la depresión.

Se ha establecido que los episodios mixtos tienden a ser más frecuentes en mujeres, en adolescentes [Himmelhoch y cols., 1976] y en pacientes con abuso de sustancias (de hecho se les ha relacionado al consumo de alcohol) [Milenkovic y cols., 2019]. Otro grupo que es particularmente susceptible al apareamiento de episodios mixtos es el de pacientes que han sido o están siendo tratados con antidepresivos en monoterapia. Además, las personas con episodios mixtos presentan mayor riesgo de suicidio y manejan mayores niveles de ansiedad.