

**cibersam**

Centro de Investigación Biomédica En Red  
de Salud Mental



# Trastorno Bipolar. Aspectos fenomenológicos y conceptuales

Jose M. Goikolea

# Jean Pierre Falret 1851



“La folie circulaire”



# Emil Kraepelin 1899

Enfermedad o psicosis  
Maníaco-Depresiva

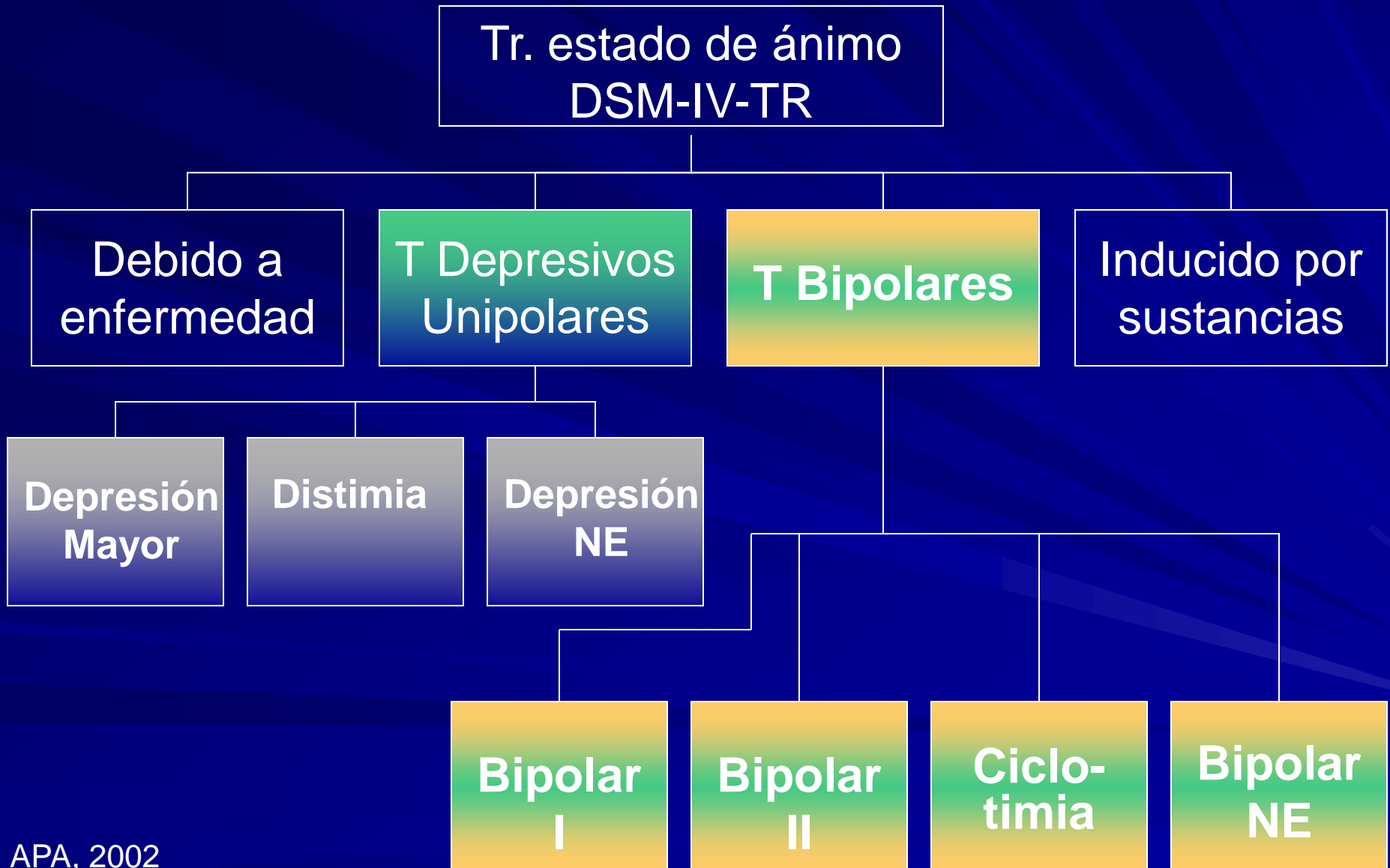
# Enfermedad maníaco-depresiva

- Se separa de la Demencia Precoz en función de:
  - Curso episódico
  - Mejor pronóstico
  - Historia familiar de PMD
- Incluye:
  - Psicosis circulares (Bipolar, Esquizoafectivo, Psicosis reactivas breves)
  - Melancolía

# Distinción Bipolar - Unipolar

- Leonhard – Angst – Perris- Winokur (1966)
- Basado en historia familiar diferencial de ambos grupos
- Manía monopolar dentro del Tr Bipolar
- Se incorpora en DSM-III (1980).

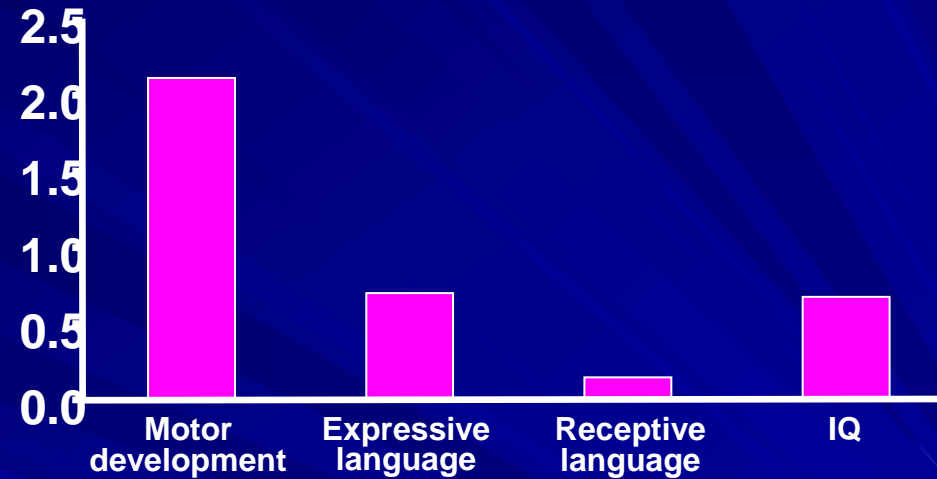
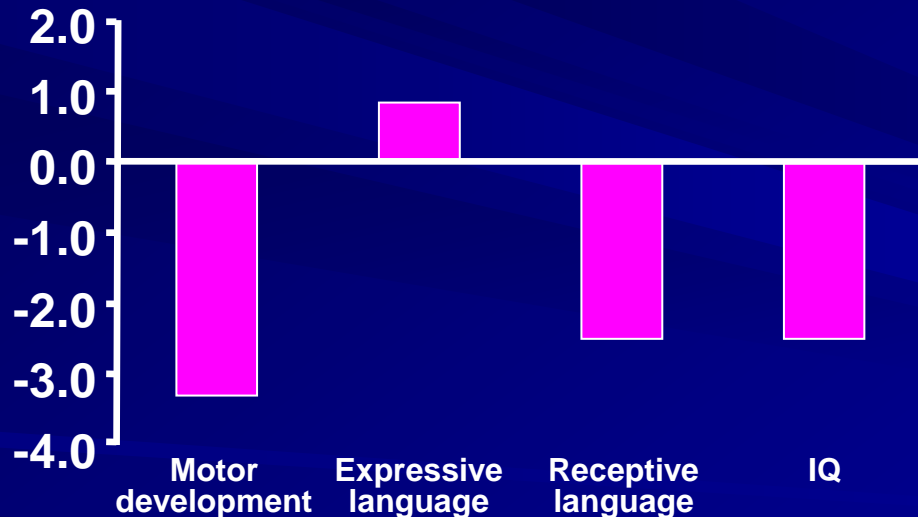
# Clasificación





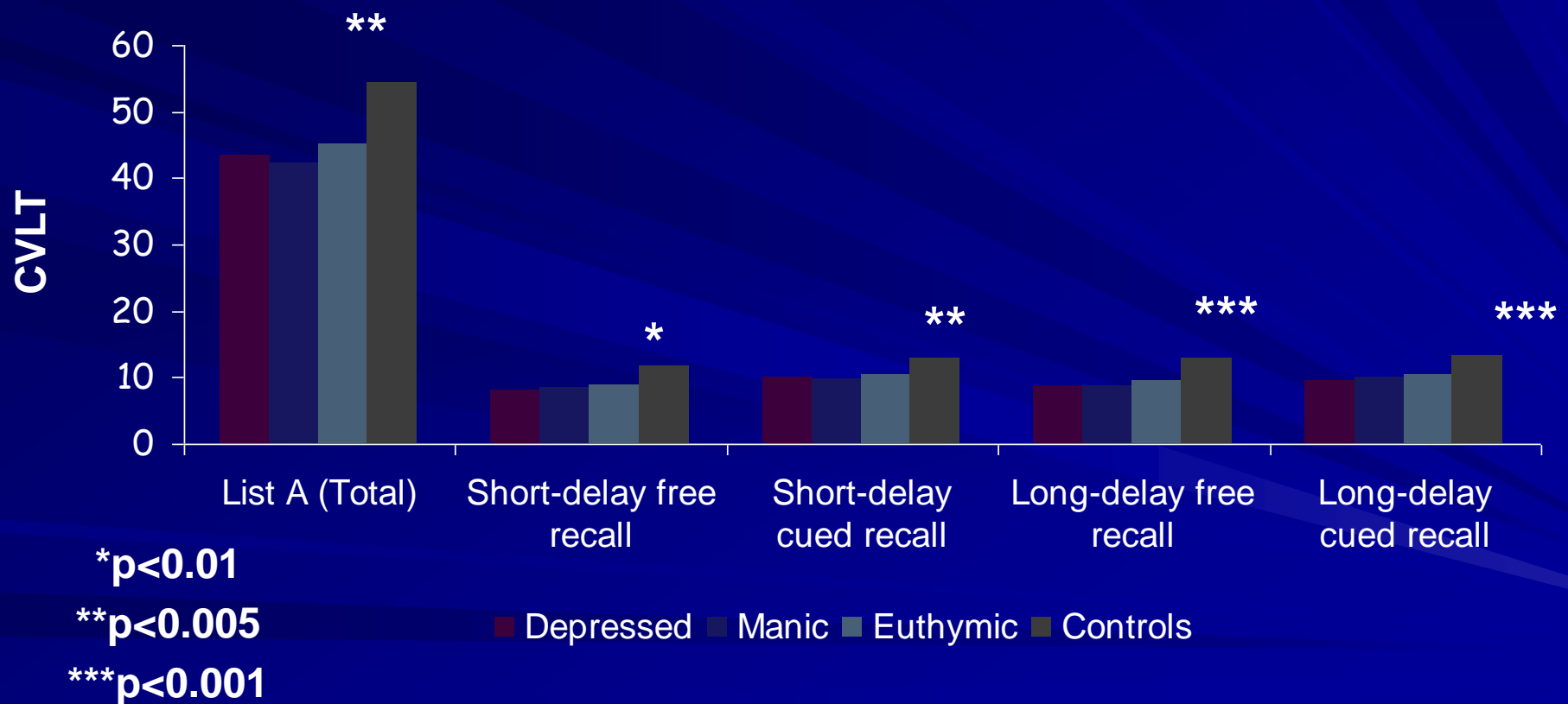
# Desarrollo psicomotriz y verbal en pacientes con esquizofrenia y manía

## Esquizofrenia



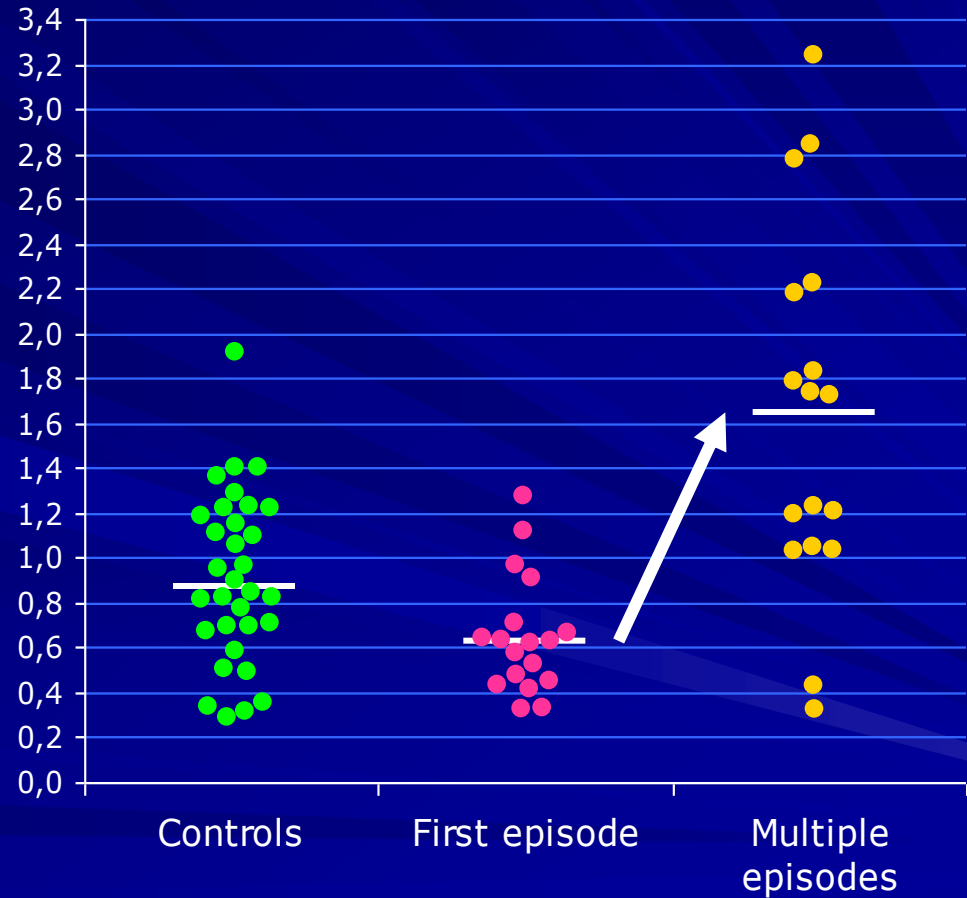
## Manía

# Afectación cognitiva (memoria verbal) en el Trastorno Bipolar



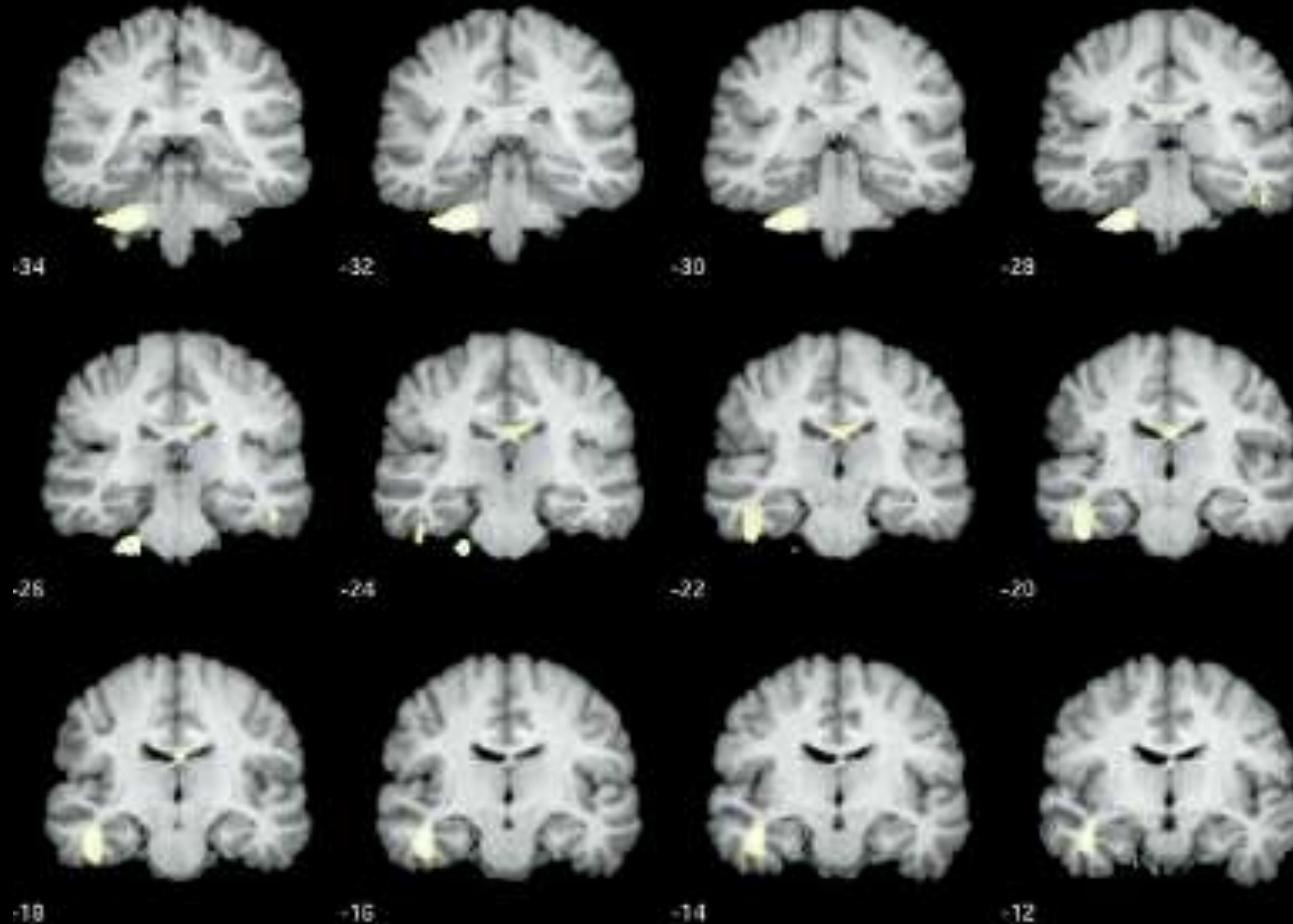


# Atrofia cerebral según el número de episodios



Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1841-7.

# Pérdida de sustancia gris en pacientes bipolares con afectación cognitiva



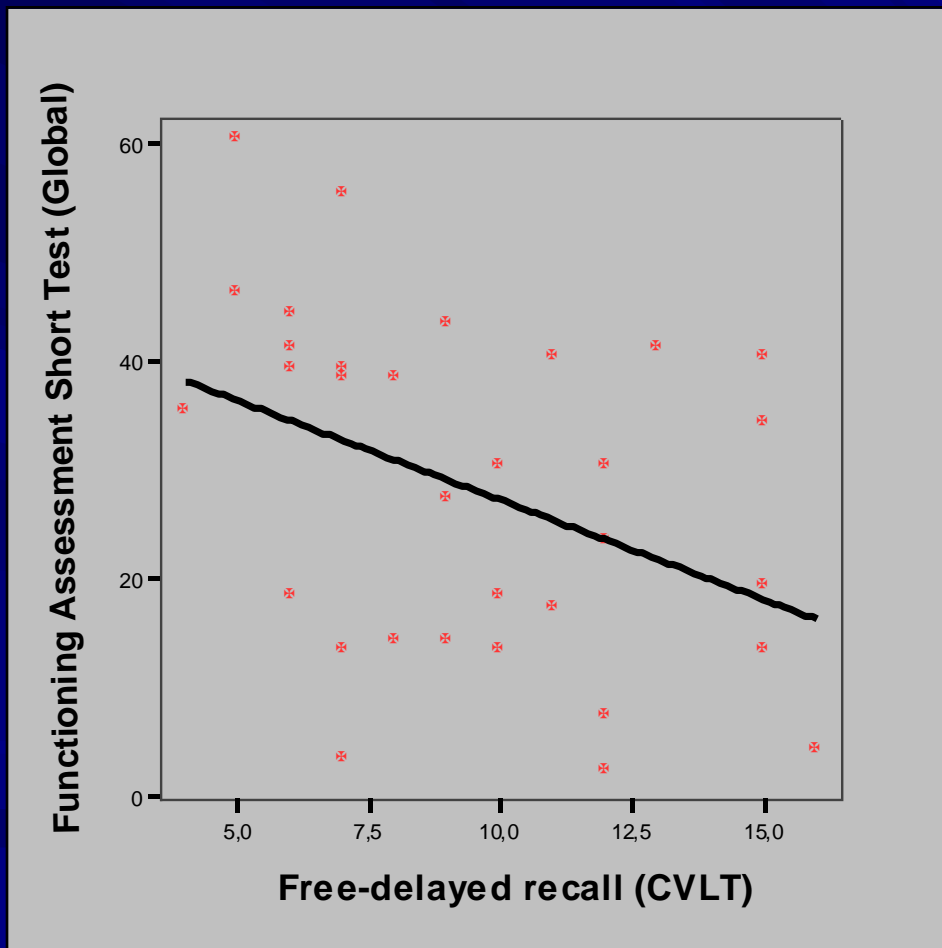
**Los pacientes con TB pierden sustancia gris en hipocampo, giro fusiforme, y cerebelo, de forma acelerada en comparación con controles sanos. Esta pérdida de tejido se asocia al deterioro cognitivo y al curso de la enfermedad.**

# Factores implicados en el deterioro cognitivo en el Trastorno Bipolar

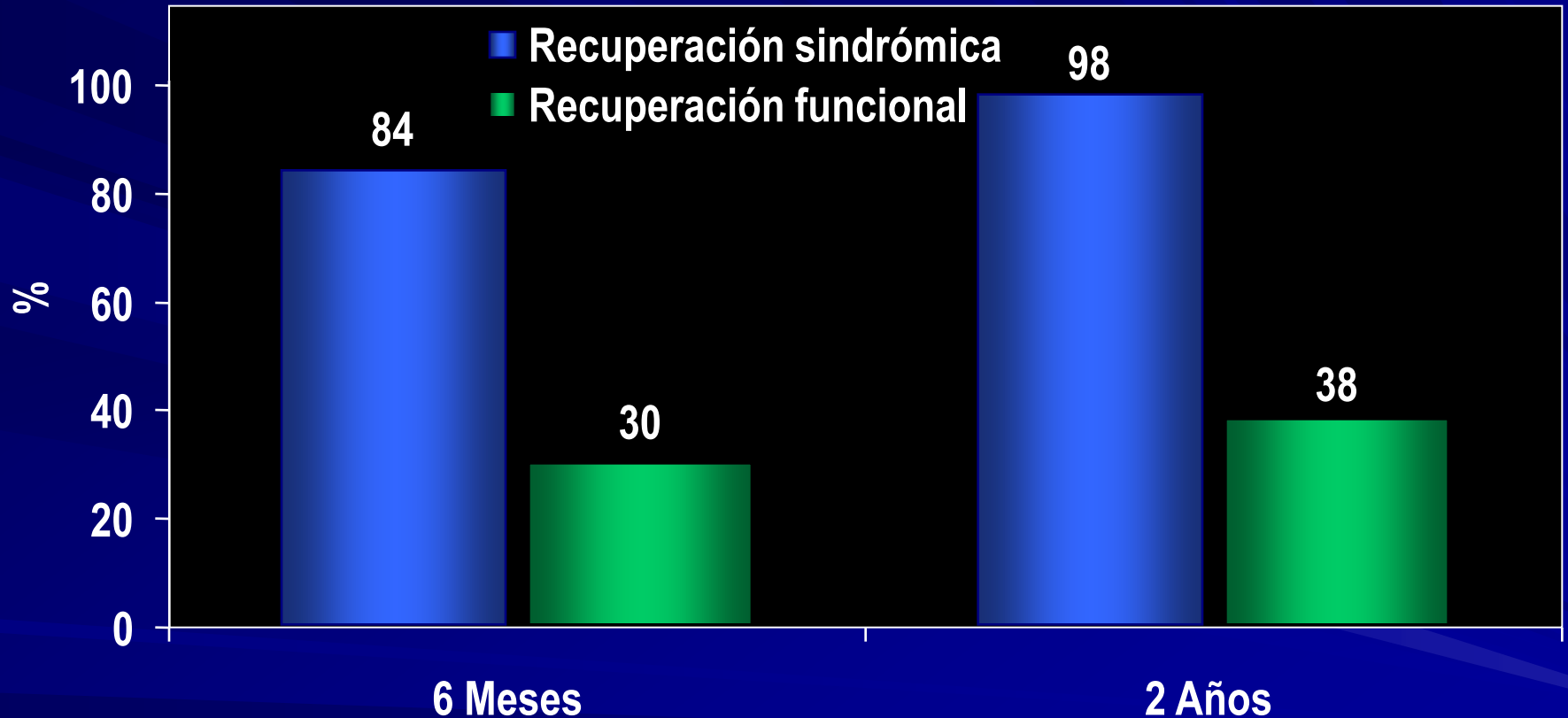
- Neurodesarrollo y genética
- Número de episodios
  - Episodios maníacos
  - Episodios psicóticos
- Síntomas subsindrómicos
  - Síntomas depresivos subsindrómicos
- Efectos adversos medicación



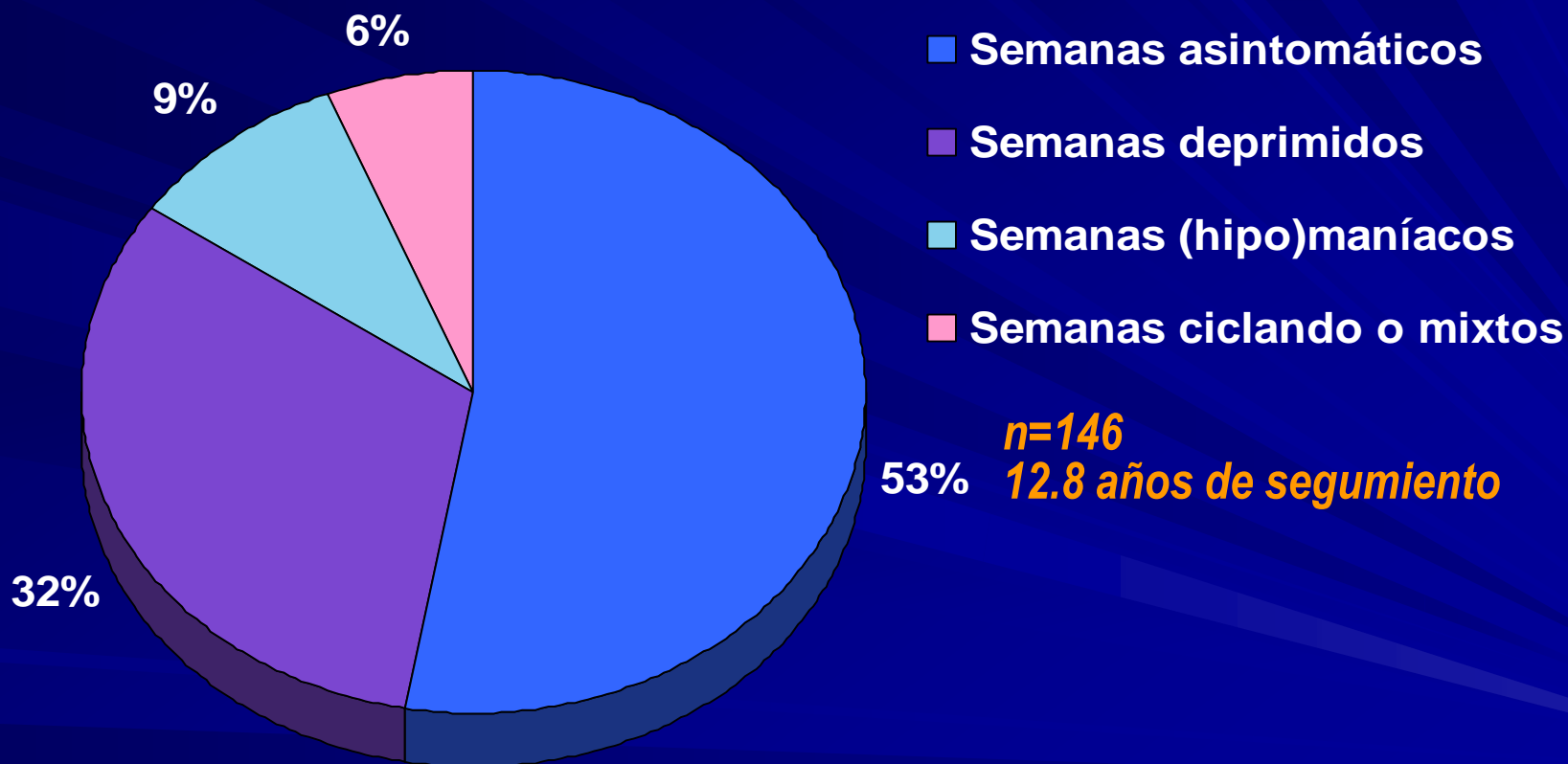
# El funcionamiento cognitivo predice la funcionalidad global a los 4 años de seguimiento



# Discapacidad funcional tras 1º episodio maníaco



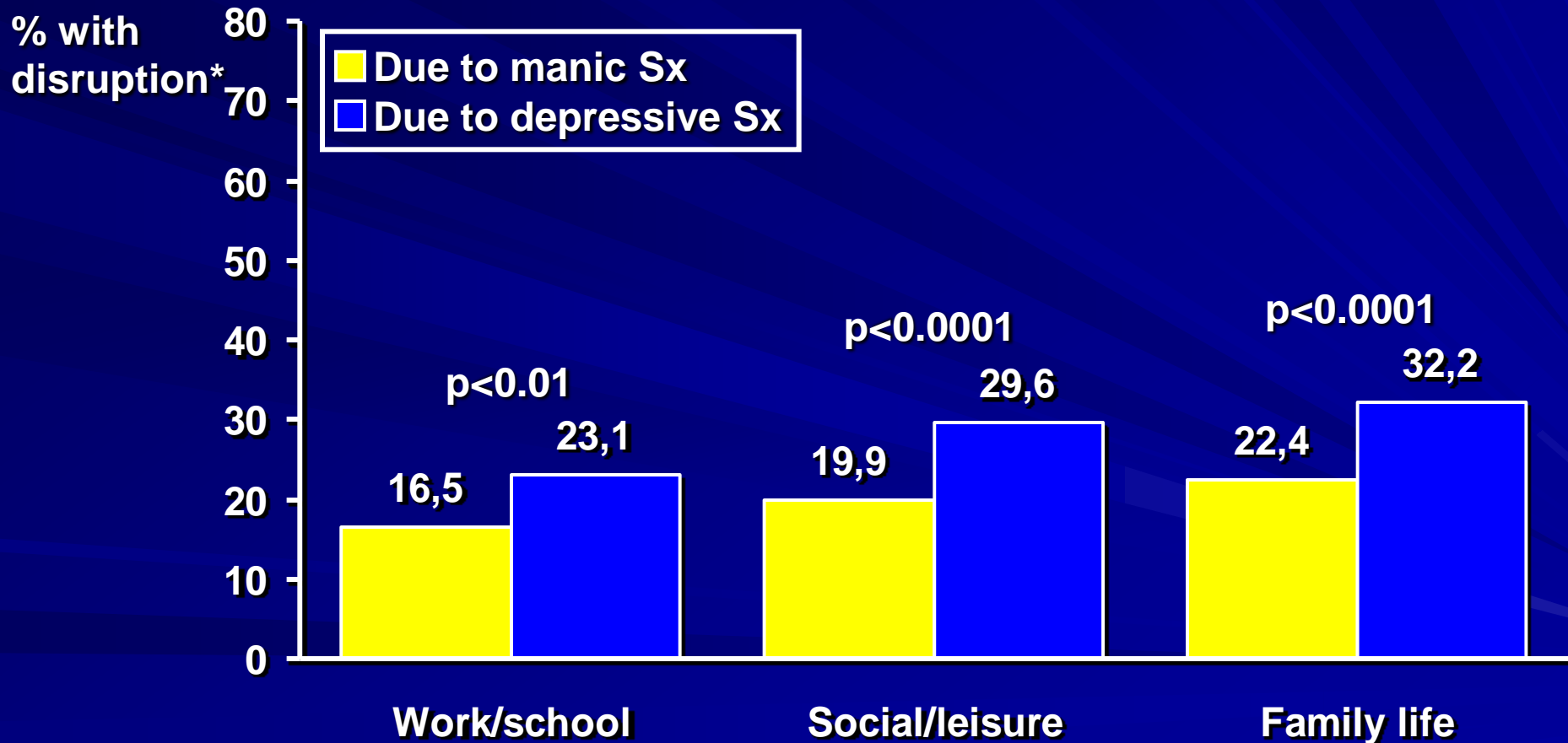
# Los pacientes bipolares presentan síntomas durante casi la mitad de su vida





# La carga de la depresión bipolar

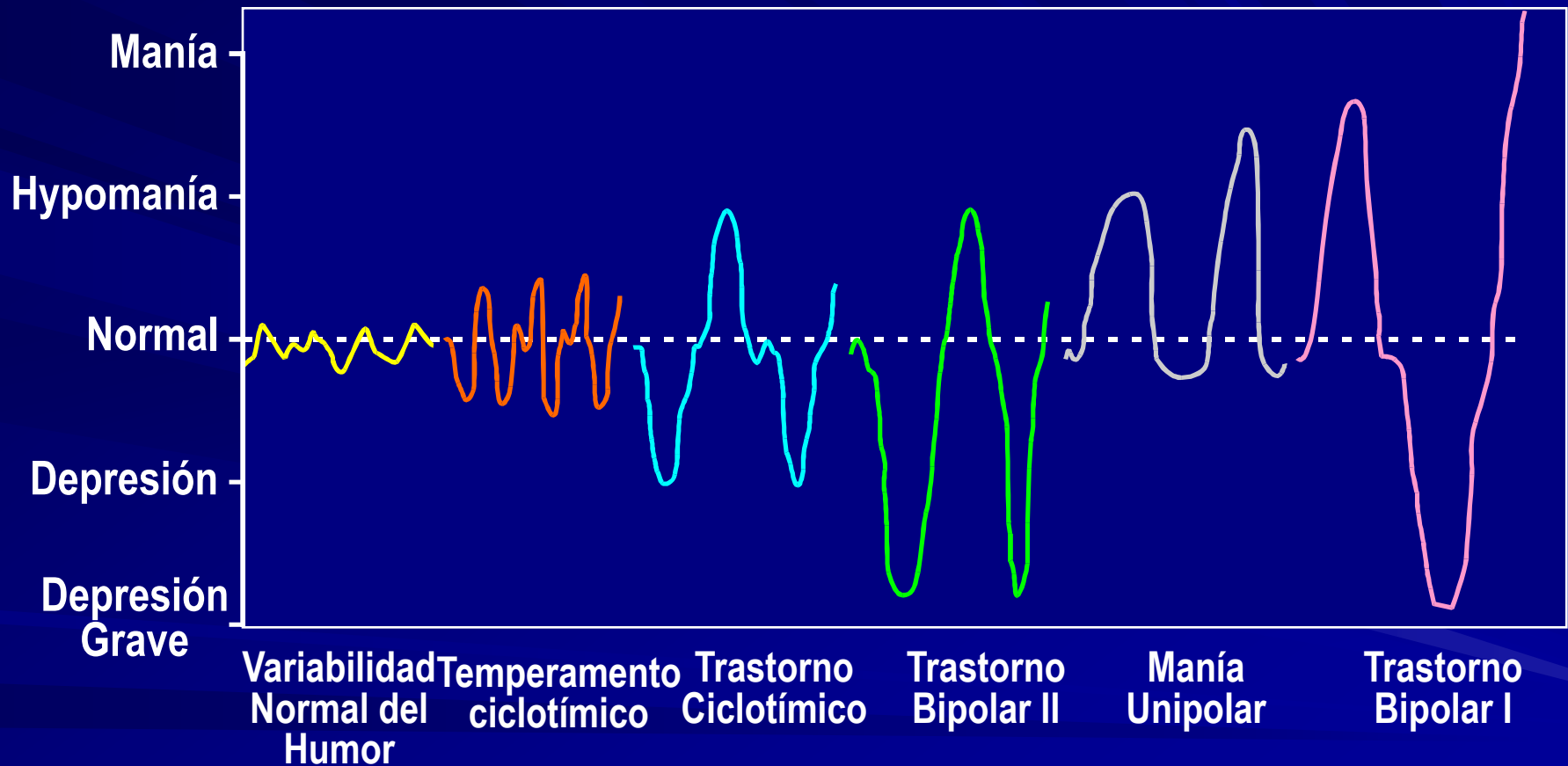
Los síntomas depresivos causan más discapacidad social que los maníacos



\*marked or extreme over past 4 weeks Hirschfeld et al., 2003, Rosa AR et al, 2009

# El Espectro Bipolar

## Clasificación de los Trastornos Bipolares



Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*; 1990.

# Kraepelin también tuvo sus dudas...

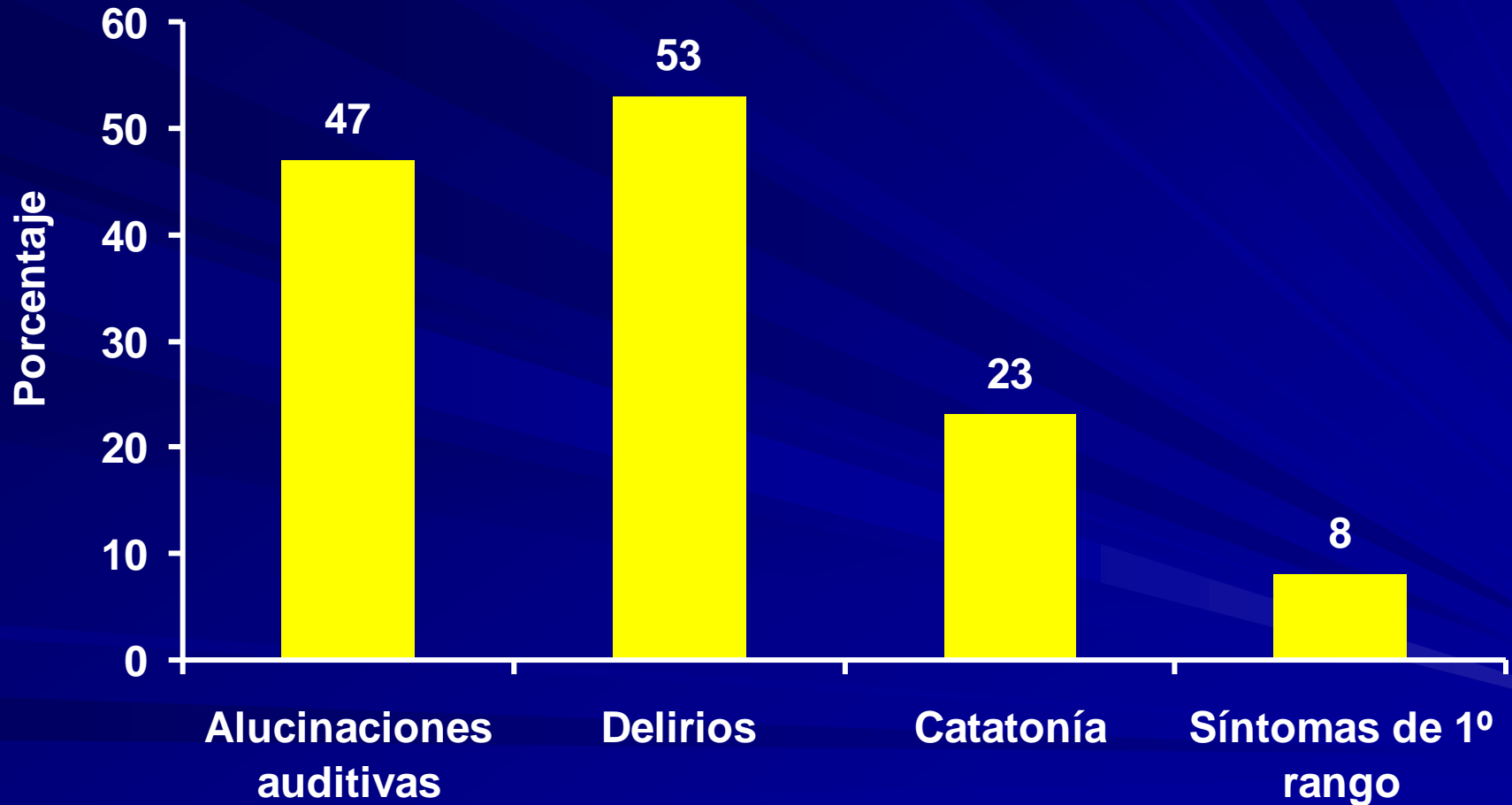
Kraepelin (1899)

Dementia precox / Manic-Depressive Illness

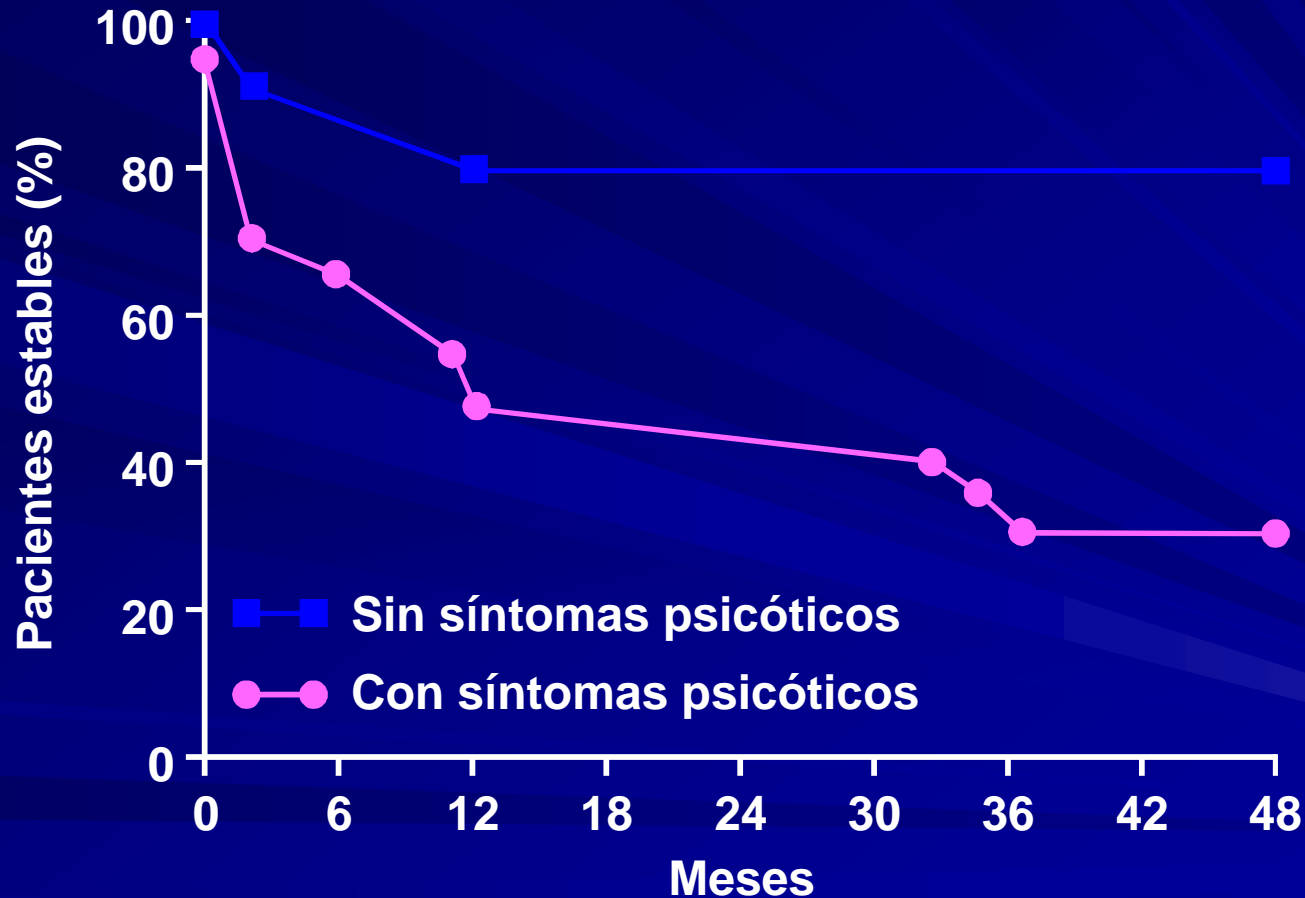
“It seems to me that we cannot clearly distinguish both diseases, which makes me think our model could be wrong”

Kraepelin, 1920

# Síntomas psicóticos en el trastorno bipolar I



# Mayor riesgo de recaída maníaca o depresiva en los pacientes con síntomas psicóticos\*



# Propuesta de la ISBD para el DSM-V: Trastorno esquizoafectivo

- Eliminarlo como categoría independiente
- Debería ser un especificador de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, o el trastorno depresivo mayor
  - Esquizofrenia con síntomas maníacos, mixtos o depresivos
  - Trastorno bipolar con síntomas de esquizofrenia
    - Con síntomas afectivos prominentes
    - Sin síntomas afectivos prominentes
  - Depresión mayor con síntomas de esquizofrenia
    - Con síntomas afectivos prominentes
    - Sin síntomas afectivos prominentes



# Tr. Esquizoafectivo. Propuesta DSM-5

- Se mantiene con pequeños cambios
- Se mantiene en el capítulo de Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos
- Le corresponde la misma evaluación de 9 dimensiones (0-4) que en esquizofrenia (manía es 1 dimensión)
- Se asume que es un diagnóstico de “baja estabilidad” y “baja fiabilidad”
- Se intenta reducir el diagnóstico siendo más exigentes con los requisitos sobre los síntomas **afectivos**: algunos pacientes con TEA en DSM-IV pasarían a Esquizofrenia



# Genes implicados en esquizofrenia y trastorno bipolar

**Table 1.** Summary of current weight of available evidence supporting several of the more promising genes implicated in the pathogenesis of categorically defined schizophrenia, bipolar disorder, and mixed bipolar-psychosis phenotypes\*

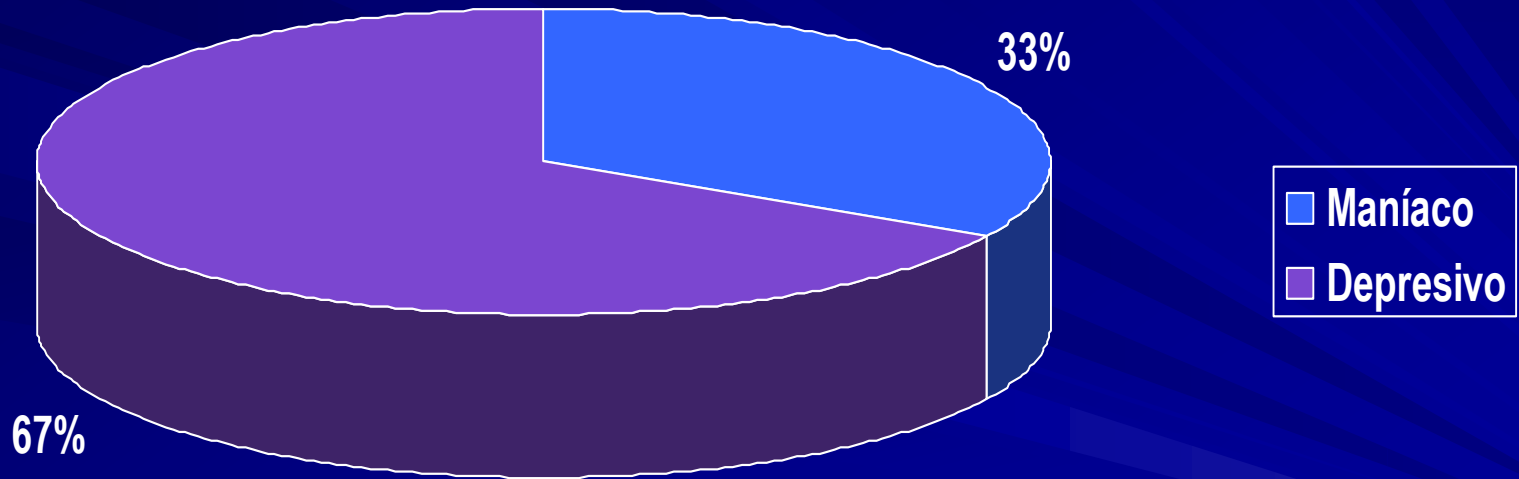
Gene/Locus	Chromosomal Location	Evidence in Schizophrenia	Evidence in Cases with Mixed Bipolar-Psychosis Features	Evidence in Bipolar Disorder
<i>Dysbindin</i>	6p22	+++++	+	
<i>Neuregulin 1</i>	8p12	++++	+	+
<i>DISC 1</i>	1q42	+++	++	+
<i>COMT</i>	22q11	+		+
<i>DAOA (G72)/G30</i>	13q33	++		++
<i>BDNF</i>	11p13	+		++

# Propuesta de clasificación del espectro bipolar según Akiskal y Pinto (1999)

Subtipo	Características
I	Depresión con manía clásica.
I <sup>1/2</sup>	Depresión con hipomanía prolongada.
II	Depresión con hipomanía.
II <sup>1/2</sup>	Depresión sobreimpuesta a ciclotimia.
III	Depresión con hipomanía inducida por AD.
III <sup>1/2</sup>	Bipolaridad inducida por sustancias estimulantes.
IV	Depresión sobreimpuesta a temperamento hipertímico.

# Polaridad del 1º episodio bipolar

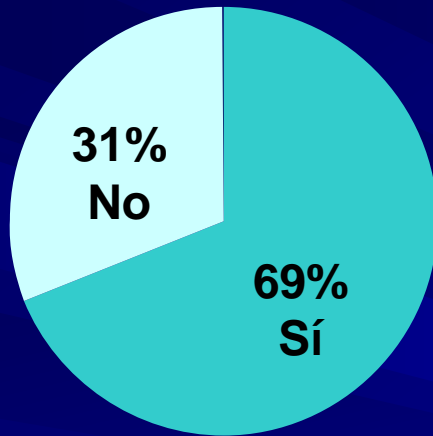
N=300



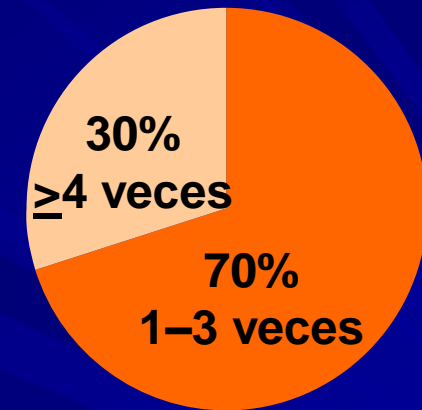
Polaridad 1º Episodio

# Error Diagnóstico: Encuesta de la National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA)\* (n=600)

¿Alguna vez le diagnosticaron erróneamente?



¿Cuántas veces?



■ Depresión	60%
■ Tr Ansiedad	26%
■ Esquizofrenia	18%
■ Tr Personalidad	17%
■ Abuso de sustancias	14%
■ Tr Esquizoafectivo	11%

35% estuvieron sintomáticos >10 años antes del diagnóstico correcto

# El retraso entre la primera manifestación del TB y el 1º tratamiento se relaciona con peor evolución

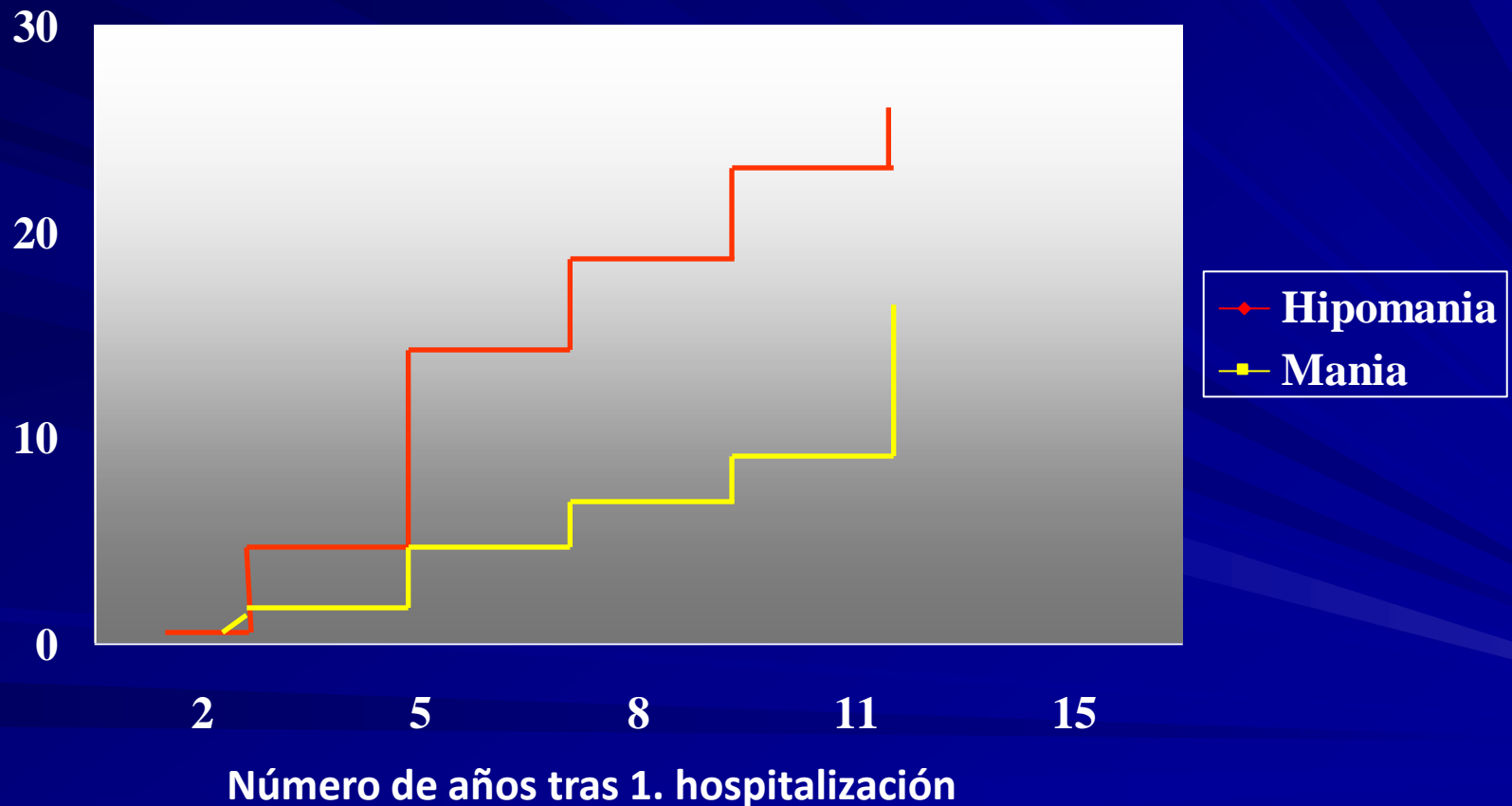
Retraso relacionado\* con las puntuaciones prospectivas por parte del clínico de:

<u>Variable clínica en el LCM</u>	<u>Valor de p</u>
GRAVEDAD de la depresión	p = 0,01
Días de DEPRESIÓN	p = 0,02
Menos días EUTÍMICO	p < 0,001
Más EPISODIOS DSM-IV**	p < 0,001
Días con CICLOS ULTRADIANOS	p = 0,02

\*Regresión lineal. \*\* Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), 4ª Edición.

LCM: Life Chart Methodology (metodología prospectiva del National Institute of Mental Health).

# Análisis de supervivencia: 74 pacientes con depresión unipolar en 1. ingreso



# Propuesta de nuevos especificadores de curso para el DSM-V5

■ *Inicio temprano*

■ *Polaridad predominante*



# Inicio temprano

- 1/3 de los pacientes inician TB <18 años<sup>1</sup>
- Varios estudios indican que el inicio temprano se asocia con:
  - mayor gravedad y peor pronóstico<sup>2</sup>
  - más síntomas psicóticos<sup>3</sup>
  - > comorbilidad en eje I<sup>1</sup>
  - > riesgo suicida<sup>4</sup>
- También hay estudios con datos opuestos<sup>5</sup>

1. Suominen et al, 2007

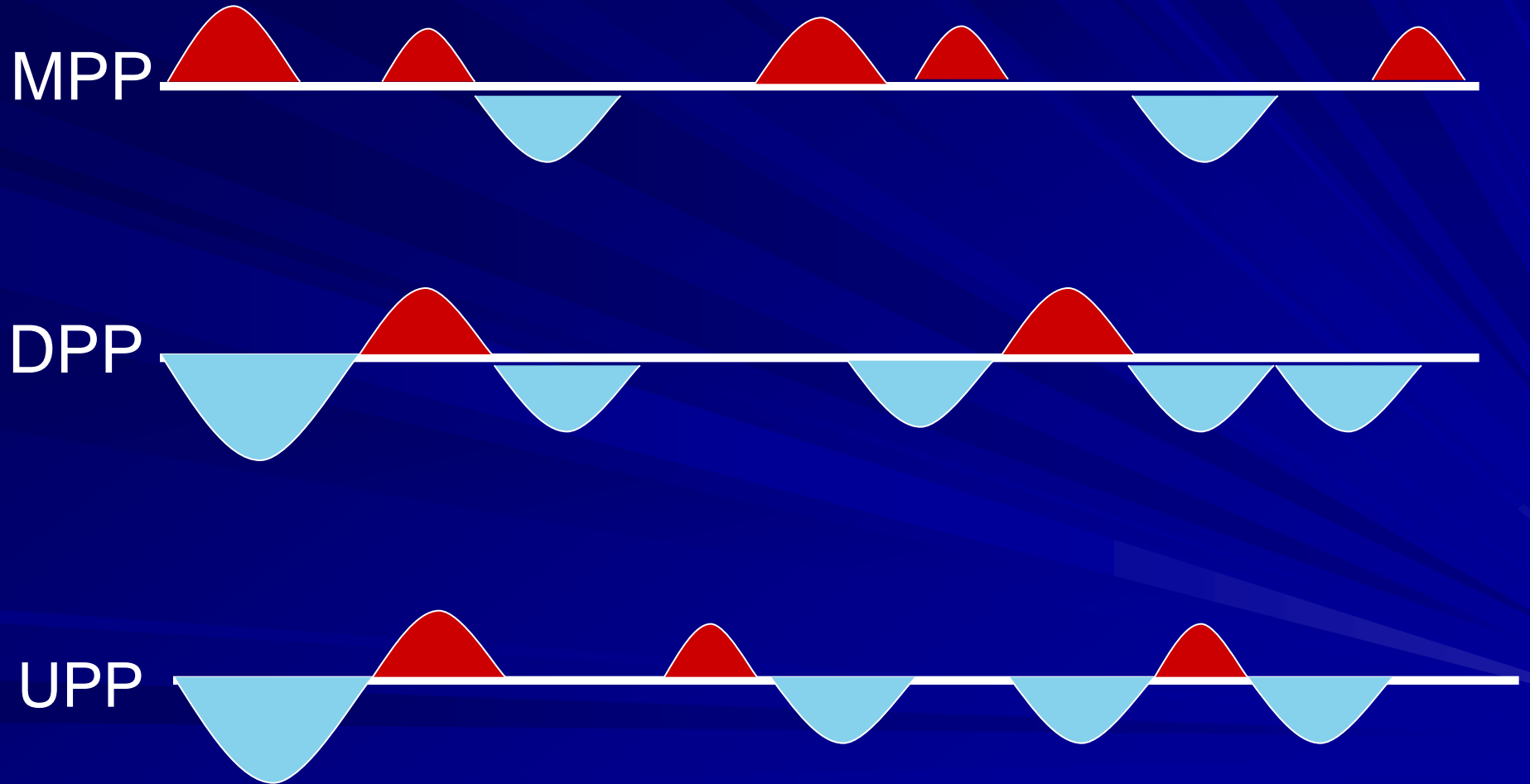
2. Strober et al., 1995; Schürhoff et al., 2000; Carlsson et al., 2002; Schulze et al., 2002; Geller et al., 2002; Carter et al., 2003; Ernst and Goldberg, 2004; Perlis et al., 2004; Geller et al., 2004

3. Schürhoff et al., 2000; Schulze et al., 2002; Jairam et al., 2004; Suominen et al., 2007

4. Perlis et al., 2004; Suominen et al., 2007

5. Carlson et al., 2000; McElroy et al., 1997 y 2001; Tsai et al., 2001

# Polaridad Predominante



# Polaridad predominante

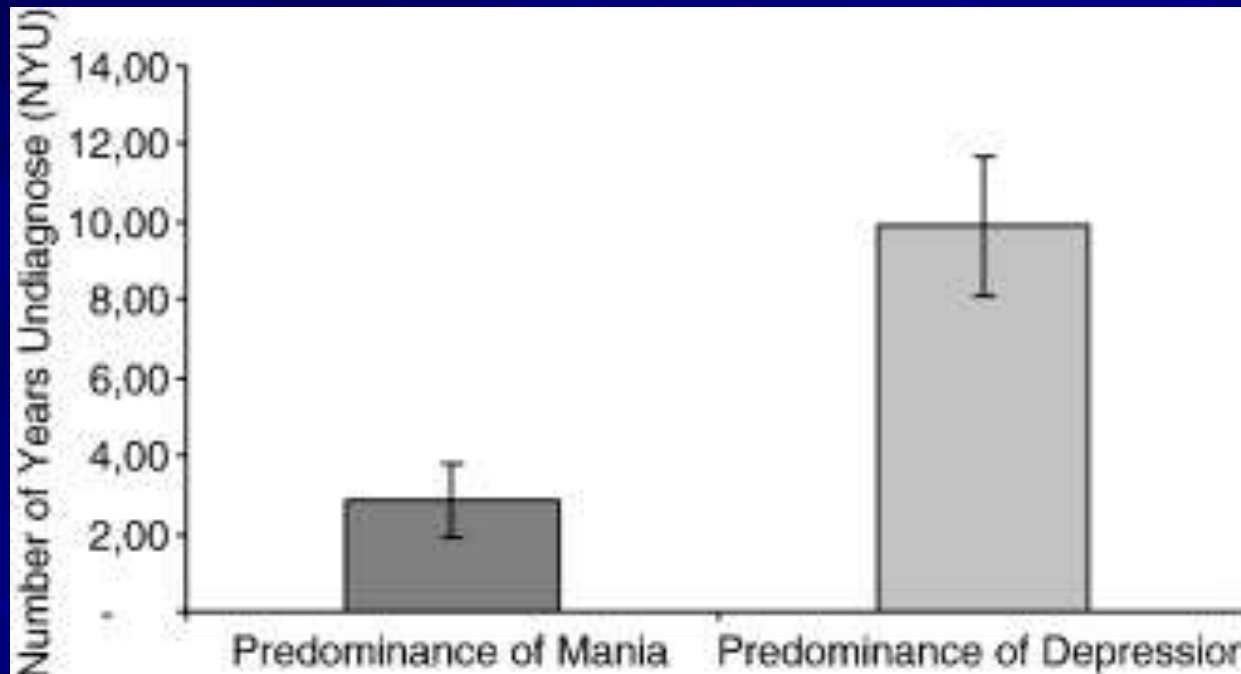
## ■ Polaridad depresiva

- 60% de los pacientes
- Más bipolares II
- Más debut depresivo
- Más patrón estacional
- Más intentos de suicidio
- Mejor respuesta a largo plazo a lamotrigina
- Mayor uso de antidepresivos

## ■ Polaridad maníaca

- 40% de los pacientes
- Más bipolares I
- Más debut maníaco
- Más jóvenes e inicio precoz
- Más trastornos por uso de sustancias psicoactivas
- Mejor respuesta a largo plazo a antipsicóticos atípicos

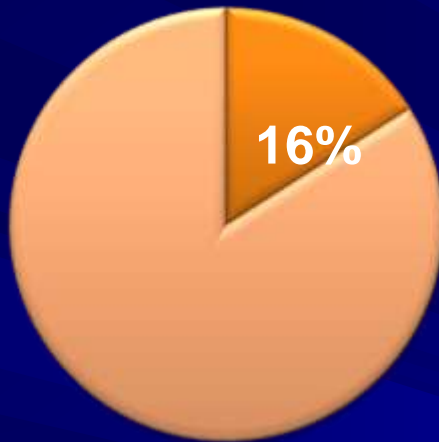
# Implicaciones clínicas de la polaridad predominante



(Rosa et al., 2008)

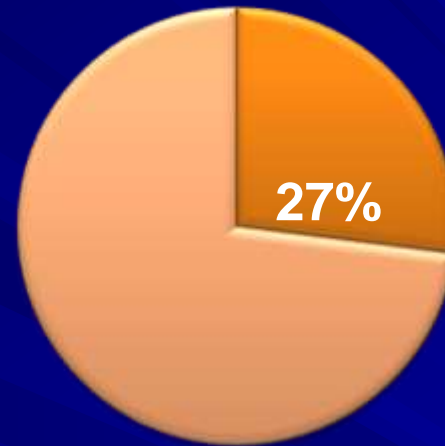
# Bipolaridad según criterios diagnósticos

DSM-IV



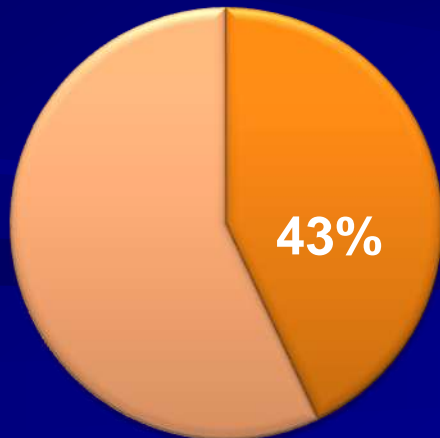
■ Bipolar  
■ Unipolar

mDSM-IV



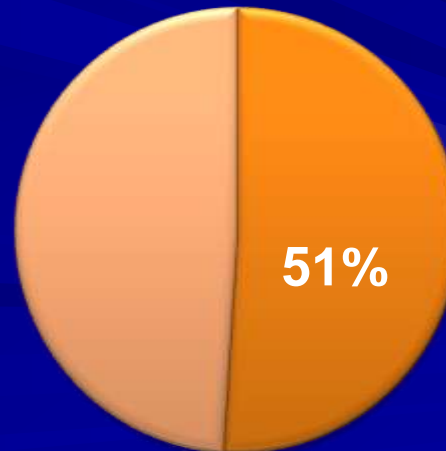
■ Bipolar  
■ Unipolar

Bipolarity



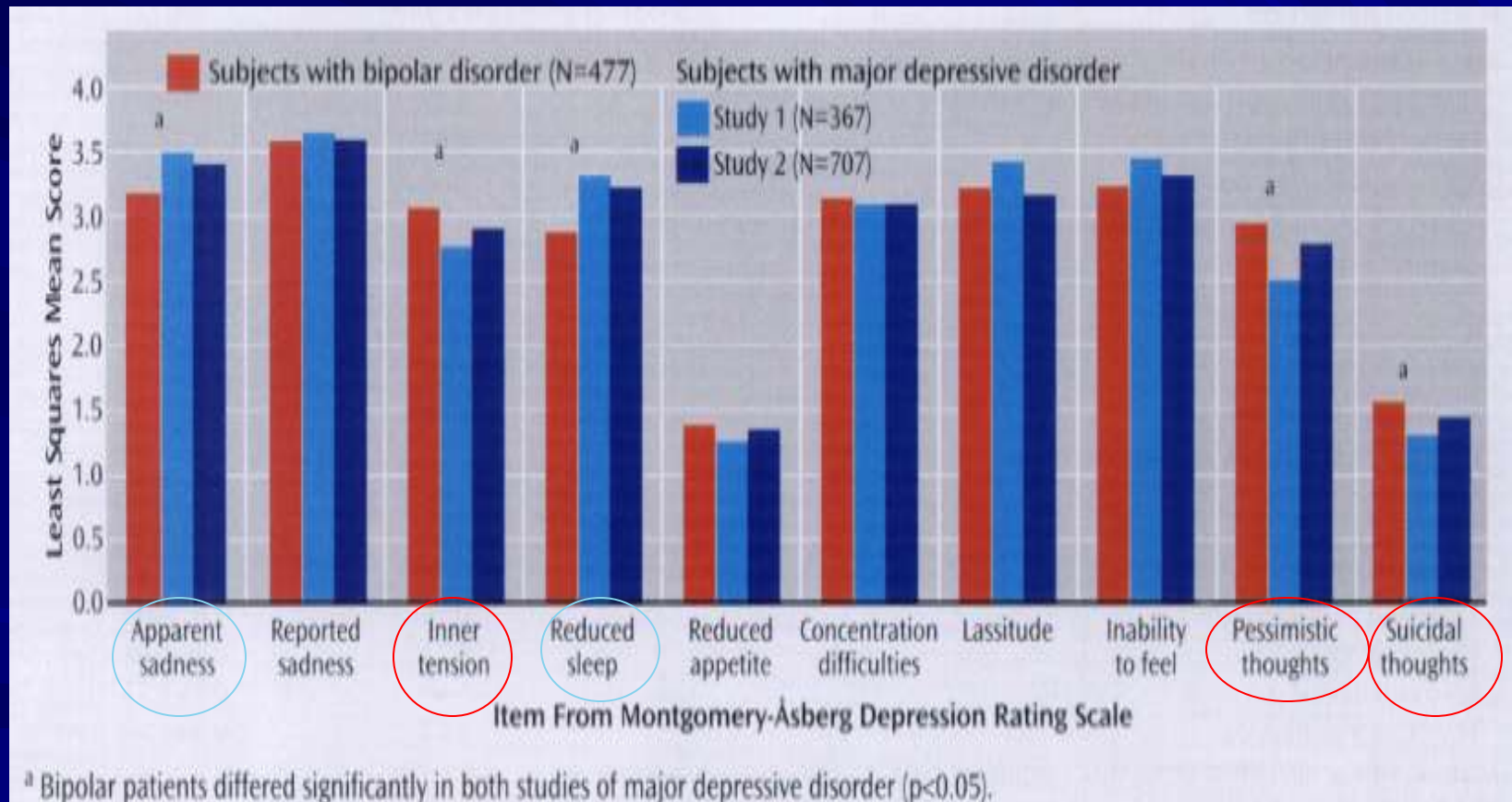
■ Bipolar  
■ Unipolar

HCL-32



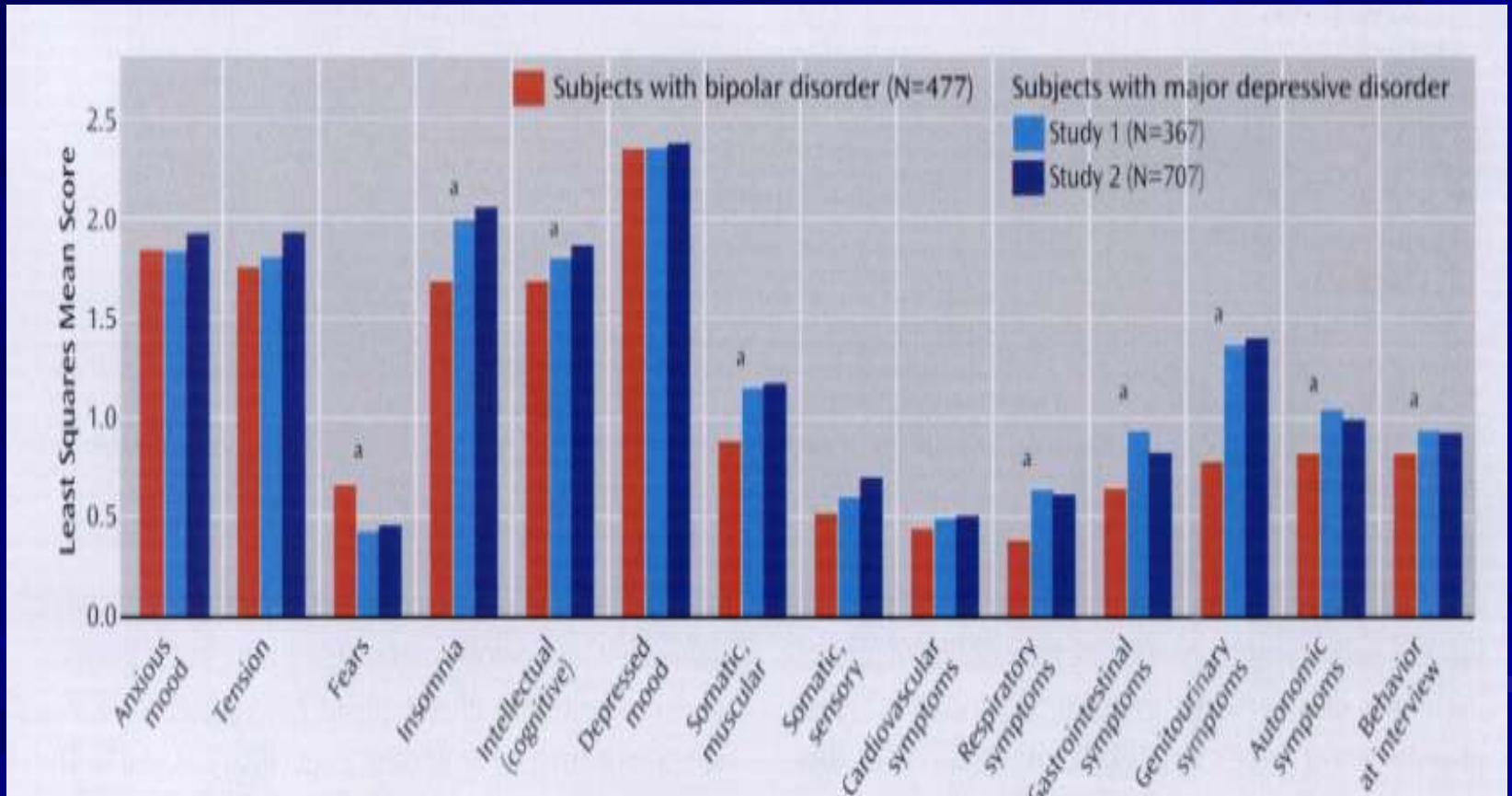
■ Bipolar  
■ Unipolar

# Diferencias clínicas Bipolar / Unipolar





# Diferencias clínicas Bipolar / Unipolar





# Índice de Bipolaridad (Bipolarity Index)

- Continuum, escala de 100 puntos según “non-manic bipolar markers”
- Una puntuación  $\geq 60$  es altamente sugerente de bipolaridad
- **“Non-manic bipolar markers”**
  - a) Variables del curso:** edad temprana de inicio (<20a), inicio en el posparto, elevada recurrencia (>5 episodios), ciclación rápida, episodios breves (<3 meses)
  - b) Fenomenología de síntomas:** rasgos atípicos (aumento del sueño o apetito), cambios psicomotores, rasgos psicóticos (y culpa patológica) y labilidad emocional
  - c) Historia familiar:** trastorno bipolar en familiar 1r grado
  - d) Estados depresivos mixtos:** taquipsiquia, verborrea, aumento actividad motora
  - e) Inestabilidad afectiva:** trastornos de personalidad

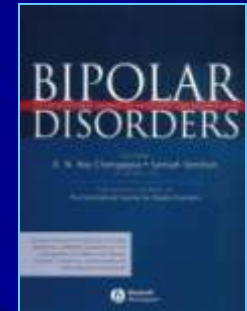
# Bipolar Spectrum Disorder

Table 3. Bipolar spectrum disorder criteria

- 
- A. At least one episode of major depression
  - B. No history of spontaneous hypomania or mania
  - C. Either of the following, plus at least two items from criterion D, or both of the following plus one item from criterion D:
    - 1. A family history of bipolar disorder in a first-degree relative
    - 2. Antidepressant-induced hypomania or mania
  - D. If no items from criterion C are present, six of the following nine criteria are required:
    - 1. Hyperthymic personality (at baseline, non-depressed state)
    - 2. Recurrent major depression (>3 episodes)
    - 3. Episodes of major depression are brief (<3 months, on average)
    - 4. Atypical depression symptoms by DSM criteria
    - 5. Psychosis during depression
    - 6. Early age of onset of major depression (<25)
    - 7. Post-partum depression
    - 8. Antidepressant loss of response (acute but not prophylactic response)
    - 9. Lack of response to >3 antidepressant trials
-

# Propuesta de la ISBD para el DSM-V: Depresión bipolar

- Enfoque probabilístico para diferenciarla de la depresión unipolar
  - Sueño o apetito aumentados
  - Retardo psicomotriz
  - Síntomas psicóticos
  - Labilidad emocional
  - Edad de inicio temprana (<20 años)
  - Curso muy recurrente (>5 episodios)
  - Cambios psicomotores
  - Episodios más breves (<3 meses)
  - Ciclación rápida
  - Antecedentes familiares de bipolaridad



Mitchell et al, 2008

# DSM-5 Cambios en episodios maníacos e hipomaníacos: Switch por AD

## ■ DSM-IV

**Nota:** Los episodios maniformes que estén claramente causados por tratamientos antidepresivos somáticos (p.ej., medicación, terapia electroconvulsiva, terapia lumínica), no deberían contar a favor de un diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I.

## ■ DSM-5

El episodio no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej., una droga de abuso, una medicación, u otro tratamiento).

**Nota:** Un episodio hipo/maníaco completo que surge durante el tratamiento antidepresivo (medicación, TEC, etc.) y que persiste más allá del efecto fisiológico de dicho tratamiento es evidencia suficiente para el diagnóstico de episodio hipo/maníaco. Sin embargo, se indica precaución para que no se tomen uno o dos síntomas únicamente (especialmente la irritabilidad o la inquietud psicomotora tras el uso de antidepresivos) como suficientes para el diagnóstico de episodio hipo/maníaco

# Depresión Bipolar - Clínica

Depr. Graves  
Psicóticas  
Inhibidas-Catatonía

Depresión Atípica  
+ Tr Ansiedad + TP  
Elementos mixtos

Inicio  
precoz

H. Fam  
Bipolar

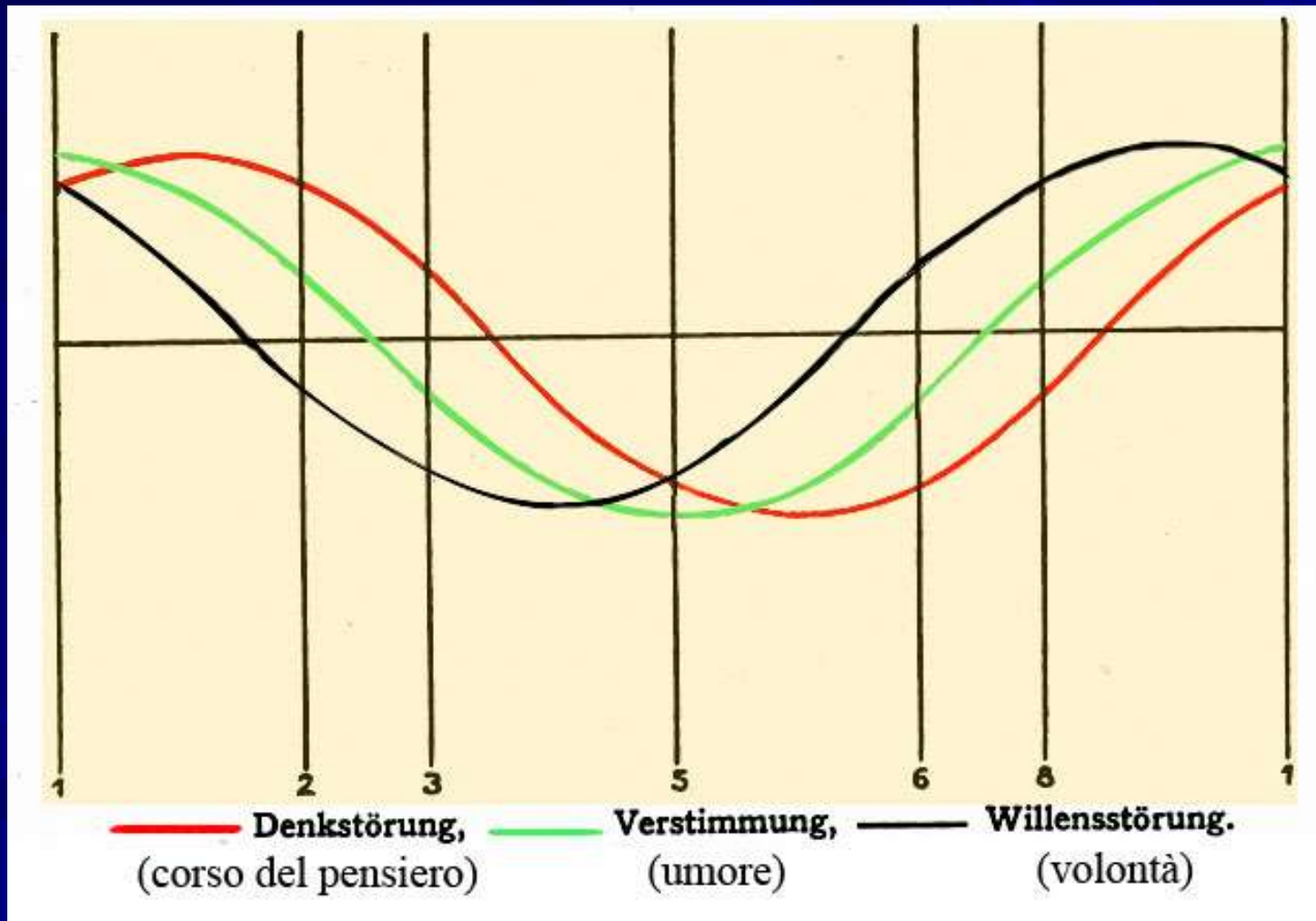
Muy  
recurrente

Postparto

> Suicidio



# Kraepelin mixed states



# DSM-5

## Episodios Mixtos → con caract. mixtas

- Se propone su **eliminación**
- En su lugar se propone un especificador de **características mixtas (*mixed features*)**
- El especificador se puede aplicar a los 3 tipos de episodio
  - Maníaco.....con características mixtas
  - Hipomaníaco.....con características mixtas
  - Depresivo.....con características mixtas



# Consecuencias

## ■ Reconoce la **hipomanía mixta**

- Permitiría ensayos clínicos para evaluar eficacia de tratamientos

## ■ Reconoce la **depresión mixta**

- Permitiría ensayos clínicos para evaluar eficacia de tratamientos
- Permitiría evaluar eficacia de AD y alertar sobre sus riesgos
- Se puede diagnosticar en depresión unipolar (y en Bipolar II) y puede permitir mejor detección de pacientes del espectro bipolar

# Trastorno Bipolar II

- Propuesto por Dunner (1976)
- Incluido en DSM-IV en 1994
- En CIE-10 incluido en otros Trastornos Bipolares
  
- Más recurrente que Tr. Bipolar I
- < frecuencia de hospitalización que TBI
- < frecuencia síntomas psicóticos que TB I
- + patrón estacional y ciclación rápida
- Alta frecuencia de depresión atípica
- Alto riesgo de suicidio

# Propuesta de la ISBD para el DSM-5: Trastorno bipolar II

- Reducir de 4 a 2 días el período mínimo necesario para diagnosticar hipomanía
- Hiperactividad como síntoma fundamental frente a elevación del humor o irritabilidad
- La hipomanía y la depresión deberían poder ir precedidas de uso de sustancias
- Debería reconocerse la hipomanía mixta
- Polaridad predominante como especificador de curso



Vieta & Suppes, 2008

Gracias por su atención!

