

C

apítulo 18

Trastornos del humor (afectivos)

E. Álvarez Martínez, J. Pérez Blanco, V. Pérez Solá

La gravedad y alta prevalencia de este grupo de trastornos le confiere un interés y relevancia social de envergadura. Tal y como es descrito en los párrafos dedicados a epidemiología, el riesgo de sufrir episodios depresivos en la población general es muy elevado. Además del grado de sufrimiento que supone, este tipo de patología constituye la primera causa de suicidio en el ser humano. El grado de conocimiento sobre la forma de presentación y curso de la enfermedad, así como los aspectos etiopatogénicos y terapéuticos han avanzado de forma considerable en los últimos años, sin embargo, todavía existen grandes desequilibrios en estos campos del conocimiento. En efecto, mientras la eficacia acumulada de todos los posibles abordajes terapéuticos roza el 90% de remisiones, la posibilidad de emitir un pronóstico previo, la estabilidad del diagnóstico y la prioridad en los criterios para el mismo, distan mucho de ser adecuados. El presente capítulo pretende dar una visión general sobre estos aspectos de forma que sirvan de introducción al lector, en una temática que interesa al psiquiatra clínico, al médico de familia y a neuroquímicos y farmacólogos ejerciendo una fascinación especial probablemente por la posibilidad de cambiar el peor de los sufrimientos por la más estricta normalidad.

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

A lo largo de la historia, se han efectuado diversas descripciones similares a las actuales, sobre sujetos que sufrían enfermedades afectivas. Una de las primeras que tenemos constancia, es la efectuada por Homero en “La Iliada”. La depresión de Belerofonte por una parte, y los rápidos cambios de humor de Aquiles pasando de la sobreexcitación a la más profunda de las desesperaciones constituyendo probablemente, la primera descripción de un ciclador rápido, son las referencias descriptivas más antiguas sobre enfermedades afectivas.

Narraciones menos literarias nos legó Hipócrates, padre de la medicina, junto con sus sucesores. Efectuó lúcidas descripciones del estado depresivo aventurándose a una hipótesis “biologista”. Negaba cualquier intervención divina en la aparición de síntomas depresivos centrando la atención, en la posible “corrupción” del cerebro (órgano donde ya situaba las emociones), por un exceso de “bilis negra” producida en el intestino y el bazo, origen del término “melancolía”. A pesar de ello, tanto Hipócrates como sus sucesores reconocían un papel a las circunstancias vitales prolongadamente desfavorables.

La lucidez de la escuela helénica se vió interrumpida por la Edad Media, donde el oscurantismo carac-

terístico de esta época atribuía a causas demonológicas tanto los estados depresivos como los maníacos, y no fueron pocos los pacientes consumidos en las hogueras de la inquisición (consultar la revisión de Georgotas A, 1988).

En el mundo árabe y oriental, estos enfermos corrieron suertes más humanas, aunque lejos de las consideraciones hipocráticas. En el Renacimiento, Vesalio, al igual que sus antiguos predecesores centró en el cerebro la causa de la depresión. Se adelantó varios siglos en la descripción y clasificación de las enfermedades mentales, así como a las definitivas aportaciones de Kraepelin y las concepciones cognitivistas de Beck. De este modo rechazó definitivamente en la cultura occidental, la intervención divina en la aparición de enfermedades afectivas.

La concepción según el modelo clínico-anatómico efectuada por Esquirol (1820), la habilidad taxonómica de Billod (1856), la introducción del término *depresión* como actualmente lo entendemos, por Griesinger (1867) y las concepciones psicologistas de Freud (1915), cristalizaron en el trabajo integrativo de Kraepelin (1921) del que se han nutrido y siguen haciéndolo, los clínicos contemporáneos (consultar, Berrios G, 1988).

ESTUDIO CLÍNICO DEL EPISODIO DEPRESIVO

En este apartado es descrito el episodio depresivo (Tabla I) como lo será más adelante el maníaco, progresivamente, tal como suelen ir apareciendo los síntomas evitando la exposición académica que posteriormente puede entrañar dificultades cuando es trasladado a la realidad asistencial del día a día. Es opinión de los autores que el lector en formación podrá identificar con mayor facilidad el paciente deprimido si este es descrito tal y como evoluciona de forma “natural”, ya que las posibilidades de que efectúe una consulta se puede producir en cualquier momento de la misma.

El inicio de las enfermedades depresivas puede producirse a cualquier edad, siendo más frecuente a partir de los 30 años, con incrementos de incidencia en el inicio de la involución. A excepción de los pacientes que alternan su sintomatología depresiva con episodios de euforia, el comienzo suele ser insidioso y difícil de identificar por el paciente. Este, suele encontrarse más *cansado físicamente* de lo habitual, con frecuencia requiere un esfuerzo mayor para realizar las tareas desempeñadas habitualmente y su *interés* por ellas decrece. Se queja con mayor frecuencia de *molestias orgánicas*, como cefaleas, digestiones pesadas o estreñimiento, sufre dificultades para dormir sintiéndose poco “reparado” por el sueño. Este *insomnio* es con frecuencia de mantenimiento. Al agravarse el cuadro, es descrito por el paciente como un despertar brusco con la percepción inmediata de angustia intensa de localización, en ocasiones, epigástrica.

Tabla I
Clasificación de la sintomatología depresiva según el tipo de temática

Tipo de síntoma	Síntoma
Curso del pensamiento y del lenguaje	Bradipsiquia Retardo psicomotor
Ideativos	Ideas de muerte Ideas de negación Ideas de ruina Ideas de culpa
Emocionales, cognitivos	Tristeza no modificable Dificultad o imposibilidad de experimentar placer Alteraciones anémicas y del rendimiento en general
Físicos	Insomnio, cambios diurnos Inhibición motora que puede llegar al estupor Fatigabilidad Anorexia Molestias gastrointestinales y algias diversas

Al empeorar de forma gradual el cuadro, el paciente percibe un estado de ánimo progresivamente más bajo, estableciéndose en franca *tristeza*, descrita con frecuencia como un sentimiento muy distinto al de la que es reactiva a una circunstancia vital, como un fallecimiento o una separación afectiva. Este sentimiento se va haciendo cada vez más profundo, y si al principio provoca con frecuencia el llanto, llegado a un cierto punto de gravedad, esta expresión afectiva desaparece diciendo el paciente que “quisiera, pero no puede ya llorar”.

Se va haciendo más notable la dificultad en desarrollar tareas y el *deterioro del rendimiento* puede ser importante.

Paralelamente el paciente se siente progresivamente menos interesado en sus actividades habituales, tanto laborales como lúdicas o sexuales. Suele quejarse del enorme esfuerzo que representa dedicarse a actividades que antes le interesaban mucho. Cada vez sale menos de casa, y finalmente siente una imposibilidad, a veces absoluta, para sentir placer de cualquier tipo. Así mismo, el sentimiento gratificante de sentir afecto por su familia llega a desaparecer. El paciente dice encontrarse como “si no tuviera sentimientos” (anestesia afectiva), ello es con cierta frecuencia un motivo más para sentirse culpable.

Estas *ideas de culpa* puede relacionarlas con motivos banales como “haber reñido a su hijo”, o “dar una mala impresión en la empresa”. Su naturaleza puede llegar a ser delirante, por ejemplo, si el sentimiento de culpa por pegar a su hijo tiempo atrás, implica para el paciente, un castigo divino en forma

de su malestar actual, sintiéndose indigno y despreciable. Este autodesprecio, con frecuencia e independiente de las ideas de culpa, engloba todas las facetas relacionales; el paciente puede sentirse más feo físicamente, inútil en sus tareas, antipático y desagradable e inferior para los demás.

La *tolerancia a las molestias físicas* disminuye mucho, así, molestias banales son expresadas por el paciente como insoportables. Además, su sistema neurovegetativo con frecuencia se altera, enlenteciéndose el ritmo intestinal y produciéndose, a veces, crisis vegetativas que pueden confundirse con crisis de angustia (ataques de pánico). Esto se traduce en frecuentes quejas físicas, más acusadas en pacientes de mayor edad, etiquetadas, en ocasiones, de síntomas hipocondríacos. En mi opinión de forma errónea, ya que las quejas físicas responden a una disminución de la tolerancia al dolor y etiquetarlas así, desvirtúa el término de hipocondría. Otras veces, estas quejas son de tanta entidad, que el paciente las explícita durante la entrevista en primer plano y de forma invasiva en la relación terapéutica. En estos casos se habla de “*depresión enmascarada*” (término acuñado por J.J. López-Ibor Aliño), ya que los síntomas somáticos “enmascaran” a los más característicamente depresivos.

La *anorexia* es característica en los episodios depresivos, acompañada o no de pérdida de peso. El paciente comenta que no le encuentra “ningún gusto a la comida”, “que come a la fuerza, o que no lo haría en ausencia de que se lo sugirieran”. Sin embargo, en algunos subtipos clínicos de depresión, puede evidenciarse una bulimia marcada, básicamente por hidratos de carbono. Son ingestas de alimento compulsivas y en cantidades exageradas cada vez, pero no de forma continuada durante todo el día. Aunque será comentada posteriormente en la clasificación de las enfermedades depresivas, vale la pena mencionar que este tipo de depresiones es más frecuente en personas jóvenes, se acompaña de somnolencia diurna y parecen tener un ritmo marcadamente estacional.

Con la progresiva ausencia de capacidad para sentir placer y experimentar sentimientos de afecto, la sensación de que “la vida no vale la pena”, o “que para vivir así...”, van haciéndose más patentes las *ideas de muerte*. Posteriormente, con frecuencia se angustia o se sorprende pensando en alguna forma de quitarse la vida. En ocasiones los sentimientos de culpa intensos y persistentes juegan un papel importante en los deseos de muerte.

Es dramático, el desbordamiento afectivo que sufre el paciente, en ocasiones, cuando el clínico sugiere la posibilidad de que tenga pensamientos de esta naturaleza. A veces la ideación suicida es intensa, y no es raro que pacientes con depresiones recurrentes, muestren intentos de suicidio en su historial clínico. De hecho, es la situación depresiva, la primera causa de autolisis.

En cuadros depresivos graves, casi siempre de tipo melancólico (endógeno), se presentan *ideas de negación*. La gravedad de las mismas puede abarcar desde la simple impresión de que el paciente a cambiado irreversiblemente, que es “distinto”, “mi cuerpo y cerebro han cambiado y nunca saldrán del estado en que se encuentran”, pasando por la negación de órganos, “no tengo corazón” o “mis intestinos están putrefactos”, hasta la idea completa de negación y convencimiento de que ya está muerto. Este tipo de ideas llevadas a su máxima expresión, constituyen el síndrome de Cotard.

Completan la ideación depresiva, los sentimientos de pobreza y ruina. Pacientes que son ingresados por causa de la intensidad del cuadro o por otros motivos, expresan: “donde voy a ir así,... no tengo nada de ropa, lo he perdido todo,... no podré pagar el hospital,... nos hemos quedado sin nada”, etc.

Con frecuencia muestran preocupaciones excesivas en relación a hacer frente a pagos de facturas o préstamos, y no es raro que los distintos temas que hemos comentado, sean relacionados estrechamente por el enfermo. Por ejemplo, puede sentirse culpable por un pequeño y banal error cometido al firmar un documento bancario, lo cual le lleva al convencimiento que por su culpa, le bloquearan las cuentas, y toda su familia sufrirá las consecuencias de su errónea acción, sus hijos no podrán ir a la escuela, y no podrán ser atendidas las necesidades mínimas de la familia. Ello va acompañado de premoniciones de destrucción personal, ideas de negación que completan junto al deseo de morir y terminar el perjuicio que causa a otros, la ideación depresiva.

Sin embargo, la mayor parte de casos, no presentan un pensamiento tan grave y completo, si no parte de él, las ideas de culpa moderadas y el deseo más o menos explícito de la muerte son las evidenciadas con mayor frecuencia en este tipo de pacientes.

La actividad física puede oscilar entre los dos polos extremos. Desde la *agitación* marcada, con muestras aparatosas de petición de perdón por las malas acciones cometidas pasando por una simple inquietud, hasta la *inhibición* más grave. Muchos pacientes expresan el deseo de pasar en la cama la mayor parte del tiempo. Con asiduidad, expresan deseos de aislamiento y cualquier actividad física que tengan que realizar “se les hace una montaña”. Es usual que el paciente fantasee acerca de situaciones de aislamiento completo. Esta inhibición tiene su máxima expresión en el *estupor melancólico*, auténtico “coma” depresivo, durante el cual, el paciente puede llegar a requerir ser sondado para su alimentación y control de micción. Estas situaciones implican intervenciones terapéuticas enérgicas.

Algunos grupos de síntomas depresivos son característicos de determinados subtipos de depresión, aunque serán comentados de forma más organizada en la clasificación de las enfermedades depresivas, los describiremos a continuación.

En ocasiones el paciente sufre un cambio en la intensidad de los síntomas a lo largo del día, mejorando a medida que avanza este, son los denominados *cambios diurnos* característicos de la depresión de tipo *melancólico*. Estos casos, suelen ir acompañados de *despertar precoz* (despertar brusco dos o tres horas antes de lo habitual) acompañado de un intenso malestar.

Con menor frecuencia un paciente deprimido puede presentar *ideas delirantes*, a veces congruentes con el estado de ánimo es decir, conteniendo una temática de ruina, culpa o negación; o bien, sin relación con el humor depresivo, por ejemplo de tipo autorreferencial (perjuicio). Más raramente, pueden presentarse alucinaciones en este último tipo de cuadro depresivo.

En pacientes deprimidos jóvenes que inician su enfermedad en la adolescencia se presentan rasgos *atípicos*. Muestran más abulia y pérdida de interés que tristeza, bulimia con aumento de peso, somnolencia durante el día sin insomnio aparente y suelen presentar un ritmo estacional con tendencia a empeorar en invierno.

En la mayoría de los tratados clásicos se exponen los llamados síntomas nucleares de la depresión siguiendo conceptos psicologicistas y fenomenológicos. Este concepto suele referirse a la hipotimia, inhibición y ansiedad. Sin embargo esta concepción dista mucho de seguir el modelo médico y es confusa

en cuanto a los términos que usa. El concepto de tristeza, emoción absolutamente normal y reactiva a acontecimientos externos, poco tiene que ver con la “angustia” o el “sufrimiento” que presenta un enfermo depresivo. La diferencia cualitativa es prácticamente constante y no solo limitada al subtipo melancólico. Lo mismo podríamos comentar acerca de la ansiedad y la inhibición con la constante de las diferencias cualitativas.

En la Tabla II se intenta una aproximación al modelo médico de enfermedad en opinión de los autores más cercana a la realidad y al concepto de la depresión como tal. Como se comenta en el apartado sobre etiopatogenia es postulada desde hace más de dos décadas una hipofunción serotoninérgica (5HT) en la depresión como alteración de vulnerabilidad o de rasgo y una probable hipofunción nor-adrenérgica como cambio de estado. Tres de los síntomas nucleares de la depresión que son descritos están claramente relacionados con la comentada disminución de actividad 5HT en el sistema nervioso central (SNC): disminución de la resistencia al estrés ambiental, disminución de la resistencia al dolor y alteraciones en los ritmos circadianos. La dificultad o imposibilidad para experimentar sensaciones placenteras es mucho más complejo de relacionar neuroquímicamente de forma simplista, en parte debido a la imposibilidad de usar modelos animales. Por supuesto la correlación con algunos de los síntomas

Tabla II
Cambios químicos en la depresión. Posibles consecuencias y correlaciones con la sintomatología convencionalmente descrita

Cambio químico	Síntoma nuclear	Repercusión	Síntomas
Hipofunción 5HT	Baja resistencia al dolor	Molestias físicas habituales se “sufren” amplificadas e insoportables: cefaleas, lumbalgias distensión abdominal	Somatizaciones, hipocondría
	Baja resistencia al estrés	Todo se ve difícil y complejo, incapaz de tomar decisiones, “todo se hace una montaña” Angustia intensa no modificable, interferencia con el rendimiento general Desesperanza ante situaciones convencionales	Disminución en el rendimiento, pesimismo ante el futuro
	Alteración en los ritmos circadianos (sueño y su estructura, cortisol y temperatura)	Acortamiento latencia REM, aumento densidad REM, disminución sueño lento (profundo): baja eficiencia del sueño Alteración ciclo cortisol	Insomnio, despertar precoz, sensación de no “haber descansado”, encontrarse peor por la mañana (cambios diurnos)
Hipofunción catecolaminérgica	Dificultad para experimentar sensaciones agradables	Falta de refuerzo positivo con pérdida progresiva de intereses familiares, laborales, lúdicos y sexuales Progresivo desinterés en la vida Anorexia	Pérdida de intereses Desinterés en seguir vivo, idea de muerte Devaluación de la autoestima, ideas de culpa Devaluación de la autoimagen, ideas de ruina
	Poca activación general del SNC	Sensación de poca vitalidad general	Inhibición, fatigabilidad, cansancio, pesadez de extremidades

ideativos es todavía más tentativo y complejo. Esta tabla constituye un intento de relacionar lo más adecuadamente posible los denominados síntomas nucleares o principales, su posible base neuroquímica y los términos utilizados habitualmente en las guías de criterios diagnósticos para denominar los síntomas depresivos.

CLÍNICA DEL EPISODIO MANÍACO

La presentación de una fase maníaca (Tabla III) es descrita habitualmente como la imagen especular de la depresión. El paciente tiene un aspecto hablador, con una actividad física exagerada, bromista y lúdico. Parece prestar atención a cualquier estímulo circundante y atender en apariencia a todo. Tolera mal la frustración y llevarle la contraria, incluso en un tema banal puede implicar un estado de agitación o de pérdida de control. El máximo grado de agitación y agresividad en un paciente de este tipo era conocido clásicamente como furor maníaco.

El inicio de un episodio maníaco suele ser de evolución rápida. En 24-72 horas el estado clínico del paciente puede cambiar de forma radical. Puede empezar con una *disminución de la necesidad de dormir* que nunca debe confundirse con el insomnio que puede presentarse en una fase depresiva. El paciente se despierta espontáneamente de madrugada sintiéndose descansado y plétórico de energía. Es frecuente que una enferma maníaca ama de casa utilice

la lavadora o use el aspirador a las cuatro de la madrugada sin ninguna conciencia de hacer algo inadecuado. En efecto la *sensación de vitalidad*, fuerza física y actividad es total. Existe un *aumento general de la actividad física* y al principio la *sensación de felicidad* puede ser desmesurada. A medida que se incrementa la gravedad del episodio, el choque constante con la realidad es inevitable: molesta a los demás, las personas que se relacionan con el paciente no pueden seguir su ritmo etc. van apareciendo episodios de frustración, irritabilidad y disforia que puede llegar a una agresividad franca tanto dirigida hacia los demás como hacia él mismo.

El curso del pensamiento y el lenguaje están acelerados. Habla en voz alta efectuando asociaciones cacofónicas y “divertidas”, imita el tono y características del lenguaje de otras personas, hace rimas, dice irrelevancias y neologismos, el curso del pensamiento además de acelerado se vuelve lábil. Esta tendencia a la asociación y la debilidad del vínculo entre frases puede implicar una aparente pérdida de relación temática entre frases denominándose *fuga de ideas*. En esta situación experimenta la sensación de que le “vuelan” y se le “escapan” literalmente las cosas que tenía intención de decir. El paciente habla deprisa y apenas deja espacio para que contesten los demás, no los deja hablar o aprovecha la más mínima pausa para interrumpir y reiniciar su discurso. Con frecuencia se dice que *habla a presión*.

Los sentimientos que predominan son de *sobrevaloración de sus posibilidades e incremento de la autoestima*. El contenido del pensamiento va desde un optimismo exagerado a *contenidos delirantes* habitualmente *congruentes* con el estado de ánimo. Con frecuencia la temática de estas ideas está relacionada con inventos y soluciones magistrales de problemas complejos. Un paciente, por ejemplo, reclamaba el premio Nobel de economía por solucionar el tema de la crisis económica mundial aumentando la impresión de billetes de curso legal. Aunque con menor frecuencia, pueden presentar ideas delirantes no congruentes con la euforia que suele dominar el cuadro clínico, con temáticas autorreferenciales o místicas. Si esto ocurre en el primer episodio pueden ser diagnosticados erróneamente de esquizofrenia.

La conducta del paciente se va volviendo más imprudente y no es raro que efectúe *conductas socialmente inapropiadas* de las que después se arrepiente amargamente. Desde una exagerada procacidad sexual en los comentarios y proposiciones, hasta ideas descabelladas de negocios en las que puede implicar a otras personas sobre todo al inicio del episodio. Es frecuente que gaste exageradamente “vaciando” literalmente las tarjetas de crédito. Una vez remitido el episodio este aspecto suele ser de los que acarrea más problemas al paciente y su familia así como constituir la temática propia de ideas de culpa si el paciente efectúa episodios depresivos. Algunos pa-

Tabla III

Clasificación de la sintomatología maníaca según el tipo de temática

Tipo de síntoma	Síntoma
Curso del pensamiento y lenguaje	Taquipsiquia Fuga de ideas Asociaciones, imitaciones, neologismos Taquilalia, lenguaje a “presión”
Comportamentales	Gastos exagerados, compra de cosas inútiles Procacidad sexual Conducta socialmente inadecuada
Ideativos	Grandeza Sobrevaloración autoimagen “Inventos geniales”
Emocionales, cognitivos	Euforia, felicidad Pseudo incremento del rendimiento general
Físicos	Disminución en la necesidad de dormir Aumento de la actividad física Febrícula

cientes con experiencia de pasados episodios maníacos y con riesgo de recurrencias futuras “se prohíben” legalmente la entrada en los casinos de juego o el uso de las comentadas tarjetas de crédito.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AFECTIVAS

El diagnóstico en psiquiatría se caracteriza por la pobreza en signos y pruebas de laboratorio lo cual implica una fiabilidad y estabilidad limitadas comparada con otras especialidades médicas. Los criterios diagnósticos y la clasificación de las enfermedades mentales intentan paliar parcialmente este aspecto. La 4ª edición del manual estadístico para la clasificación de las enfermedades mentales (DSMIV) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) basados inicialmente en los Criterios para el Diagnóstico en Investigación (RDC) y la sección de Psiquiatría de la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) constituyen los instrumentos más utilizados para el diagnóstico y clasificación nosológicas en psiquiatría.

La importancia de la fiabilidad en el diagnóstico es básica en clínica de cara a efectuar un tratamiento y pronóstico correctos. Pero es vital en la investigación sobre la eficacia de fármacos, cambios neuroquímicos o búsqueda de marcadores biológicos de los trastornos afectivos, que nos permita avanzar en el conocimiento de este grupo de enfermedades. Si no estudiamos muestras homogéneas de pacientes es decir, los sujetos estudiados no “sufren lo mismo”, difícilmente podremos valorar cualquier tipo de estudio que realicemos en ellos.

En la Tabla IV, se muestran escuetamente los citados criterios diagnósticos del DSM-IV, para diagnosticar un episodio de *depresión mayor*; además, se efectúan otras subespecificaciones a este diagnóstico.

La primera se refiere a la gravedad del cuadro clasificándolo en *leve*, *moderado* o *grave*, según el grado de afectación de la actividad social, laboral y relacional del individuo; *con síntomas psicóticos*, que a su vez se subdivide en *con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo* (pe: ideas delirantes de culpa o ruina), y *con síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo* (pe: ideación persecutoria o autorreferencial). Finalmente la especificación de *remisión parcial*, *remisión completa* y *no especificado*, completan esta subtipificación. Las siguientes aunque tan o más importantes que las comentadas no implican la adición o uso de ningún dígito concreto.

En segundo lugar el diagnóstico del tipo *melancólico* constituye sin ninguna duda, el más fiable y cualitativamente relevante no ya de los trastornos depresivos, si no de toda la clínica psiquiátrica. La tercera hace referencia al *patrón estacional* que permite

Tabla IV

Criterios diagnósticos del DSM-IV para el episodio depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o la capacidad para el placer
 Nota: no incluir los síntomas que son claramente debidos a una enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto)

Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable

2. Disminución acusada del interés o de la capacidad del placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)

3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más de un 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día

Nota: en los niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables

4. Insomnio o hipersomnia casi cada día

5. Agitación o entecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar entecido)

6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día

7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)

8. Disminución de la capacidad de descansar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la afectividad del individuo

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o por una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo)

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o entecimiento psicomotor

identificar aquellos episodios depresivos que independientemente de su gravedad y características siguen marcadamente este tipo de evolución. Ello incluye que las recaídas se produzcan mayoritariamente (al menos en proporción de 3 a 1), en un determinado período de 60 días al año y al menos durante tres años.

Finalmente, también se incluye la posibilidad de diagnosticar las características atípicas comentadas en el apartado clínico anterior, la existencia de síntomas catatónicos referidos a la tendencia estuporosa y el inicio en el post-parto.

Hasta aquí hemos comentado el diagnóstico del episodio depresivo. En cuanto al de *trastorno* (Tabla V), es decir, el nivel más cercano al nosológico, depende si existen antecedentes de algún episodio maníaco con lo cual se efectúa el diagnóstico de *trastorno bipolar*. Este a su vez se subdivide según el tipo del último episodio presentado: *episodio más reciente depresivo*, *hipomaníaco*, *maníaco* y *mixto*. Finalmente se denomina *ciclotímico*, cuando los criterios diagnósticos se cumplen de forma menos

constante y no reúne los de episodio afectivo mayor.

Cuando no existen antecedentes o constancia en la historia clínica del paciente de episodios maníacos, se efectúa el diagnóstico de *trastorno depresivo mayor*, especificando si es un episodio único, o por el contrario, la evolución es *recurrente*, reservándose el término de *distimia*, para aquellos cuadros menores identificables con la terminología clásica de “depresión neurótica” y “depresión reactiva”. Sin embargo a pesar de que las distimias son de hecho cuadros clínicos depresivos oligosintomáticos, presentan complicaciones y riesgos parecidos a la depresión mayor requiriendo tratamiento a dosis y por tiempo incluso superior. También se especifican detalladamente los criterios diagnósticos para los citados tipos de evolución y para los trastornos “menores” ciclotímico y distímico. Para una mayor información al respecto, es recomendable consultar el manual del DSM-IV, de fácil manejo (criterios de distimia Tabla VI). En la Tabla VII son mostrados los principales diagnósticos diferenciales con enfermedades no psiquiátricas.

En cuanto al CIE-10 se encuentra más cercano a una clasificación comentada de las enfermedades mentales que a un sistema de diagnóstico criteriológico operativo como el DSM desde su 3ª edición. Dicha clasificación puede observarse en la Tabla VIII. Como es lógico las diferencias no son muy importantes a excepción de la clasificación de los trastornos depresivos. En efecto, en esta clasificación prima por completo el criterio de gravedad sobre el cualitativo que casi brilla por su ausencia. En opinión de los autores adolece además de un problema que cualquier clínico con amplia experiencia y concienzudo en su trabajo observara. El concepto de “síntoma somático” en esta clasificación está claramente investido de carácter “neurótico” lo cual nos lleva a conceptos “psicologicistas” del pasado. Según puede observarse en la Tabla VIII, las depresiones leves pueden presentar o no, síntomas somáticos y las graves síntomas psicóticos. Los pacientes afectados de depresión con características melancólicas y de cierta gravedad son aquellos que con mayor frecuencia presentan síntomas somáticos reflejo de una baja resistencia al dolor (ver apartado anterior) y molestias físicas que una persona sin depresión apenas percibe. Por ejemplo la distensión abdominal después de comer, algias lumbares mínimas después de estar en una determinada posición un cierto tiempo, etc. son quejas habituales en los pacientes melancólicos graves reflejo de una peor tolerancia a las molestias “normales” aunque quizás pasen desapercibidas a una observación superficial. Este tipo de molestias se parecen poco en características y localización a las que tipifican al paciente tradicionalmente “somatizador” que caracteriza parcialmente al etiquetado de “neurótico”.

En cuanto a los trastornos bipolares, efectuando la misma salvedad sobre los síntomas somáticos, la taxonomía es similar a la del DSM-IV (Tabla VIII).

Tabla V

Trastornos del estado de ánimo

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Episodio depresivo mayor. Episodio único. Recurrente. Trastorno distímico. Trastorno depresivo no identificado (NE). Ejemplos: trastorno depresivo menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión postpsicótica de la esquizofrenia

TRASTORNOS BIPOLARES

TRASTORNO BIPOLAR I

Episodio maníaco único. Episodio hipomaníaco más reciente. Episodio maníaco más reciente. Episodio mixto más reciente. Episodio depresivo más reciente. Episodio sin especificar más reciente

TRASTORNO BIPOLAR II

Episodios depresivos mayores recurrentes con hipomanía

TRASTORNO CICLOTÍMICO

TRASTORNO BIPOLAR NO ESPECIFICADO (NE)

Ejemplos: Hipomanía recurrente sin depresión. Episodio maníaco superpuesto a un trastorno delirante

TRASTORNO DEL ESTADO DE ÁNIMO CAUSADO POR UNA ENFERMEDAD MÉDICA

TRASTORNO DEL ESTADO DE ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS

TRASTORNO DEL ESTADO DE ÁNIMO NO ESPECIFICADO (NE)

Tabla VI
Criterios diagnósticos según el DSM-IV para el trastorno distímico

- A. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día la mayoría de los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos 2 años.
Nota: en los niños y los adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable y la duración debe ser de al menos 1 año
- B. Presencia, mientras está deprimido, de dos (o más) de los siguientes síntomas:
1. Pérdida o aumento del apetito
2. Insomnio o hipersomnia
3. Falta de energía o fatiga
4. Baja autoestima
5. Dificultades para concentrarse o para tomar decisiones
6. Sentimientos de desesperanza
- C. Durante el período de 2 años (1 año en niños y adolescentes) de la alteración, el sujeto no ha estado sin síntomas de los criterios A y B durante más de 2 meses seguidos
- D. No ha habido ningún episodio depresivo mayor durante los primeros 2 años de la alteración (1 año en niños y adolescentes); por ejemplo, la alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor crónico o un trastorno depresivo mayor, en remisión parcial
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaniaco, y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico
- F. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico crónico, como son la esquizofrenia o el trastorno delirante
- G. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (como una droga o un medicamento) o a enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo)
- H. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social o de otras áreas importantes de la afectividad del individuo
- Especificar si:
Inicio temprano: si el inicio es antes de los 21 años
Inicio tardío: si el inicio se produce a los 21 años o con posterioridad
Especificar (para los últimos 2 años del trastorno distímico):
Con síntomas atípicos

CURSO CLÍNICO Y CONCEPTUALIZACIÓN OPERATIVA DEL MISMO

Los trastornos afectivos son mayoritariamente recurrentes es decir presentan una clara tendencia a presentar nuevos episodios después de mejorías y remisiones espontáneas o farmacógenas. Sin embargo

hasta hace algunos años los términos empleados para describir lo que ocurría a lo largo de la evolución de los pacientes afectivos, eran confusos y usados aleatoriamente. En un estudio realizado a principios de esta década (Prien y cols., 1991), llegaron a contabilizar hasta 28 términos que describían la presentación de síntomas, la mejoría etc. e incluyendo adjetivaciones como “parcial”, “completa”, “leve,” etc. llegaron a 64. Este trabajo se efectuó sobre una revisión de 121 artículos de las 9 revistas de Psiquiatría clínica con mayor entidad. A continuación efectúan una propuesta de definición operativa en torno a los fenómenos clínicos ligados al empeoramiento o la mejoría a lo largo del tiempo es decir, el curso clínico:

Episodio: es la situación en que el paciente cumple criterios para ello y se supone el momento de máxima severidad de síntomas.

Respuesta terapéutica: es el inicio de mejoría después de aplicar un tratamiento. En la mayoría de ensayos clínicos se considera como tal, la reducción en un 50% en la puntuación de una escala de severidad.

Remisión: situación de mejoría completa de los síntomas.

Recaída: reagudización de la sintomatología dentro del mismo episodio clínico. Su duración puede estimarse entre 5 y 12 meses, aunque a veces en el caso de la depresión recurrente el período entre un episodio y el siguiente puede pasar desapercibido.

Recuperación: se estima que el episodio objeto de tratamiento ha terminado y el paciente se encuentra bien.

Recurrencia: se denomina así a la presentación de un nuevo episodio después de haberse producido la recuperación.

Utilizar correctamente esta terminología resulta tan importante como en el caso del diagnóstico, tanto en el campo clínico como de investigación.

En el siguiente apartado sobre los aspectos más relevantes sobre la epidemiología de los trastornos afectivos son comentados los datos disponibles sobre el riesgo de un paciente en sufrir recaídas y recurrencias después de un primer o sucesivos episodios.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los trastornos depresivos poseen un gran interés social por la alta prevalencia de su presentación. Concretamente, la prevalencia media de todos los trastornos afectivos en seis meses, es del 8% en las mujeres y del 4% en los hombres. Las más altas corresponden a adultos jóvenes y edad media. La incidencia en un período igual de tiempo es del 2% de todos los hombre y el 4% de todas las mujeres. La proporción de mujeres que enferman es mayor que la de hombres, aproximadamente 2 a 1. La depresión mayor es más frecuente que los trastornos bipo-

Tabla VII
Enfermedades y situaciones médicas que pueden presentar sintomatología depresiva.
Diagnóstico diferencial

Patología	Enfermedad no psiquiátrica	Diagnóstico diferencial
Afectación del SNC	Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple Enfermedad de Wilson Alzheimer estadio precoz Accidente vascular cerebral Tumores	Exploración neurológica Anamnesis. Resonancia magnética nuclear Pruebas hepáticas. Cobre y ceruloplasmina en plasma y orina Exploración psicopatológica. Exploración neuropsicológica. SPECT Exploración neurológica. TAC cerebral Exploración neurológica. TAC cerebral
Disfunción endocrina	Hipotiroidismo Enfermedad de Adison Diabetes	TSH (tirotropina) basal Cortisol basal Curva de glucemia. Abordaje paralelo
Enfermedades del colágeno	Lupus eritematoso Otras (Sjögren, vasculitis, etc.)	Pruebas reumatológicas. Abordaje paralelo Igual, según patología
Cardiovasculares	Miocardiopatía	Anamnesis, EKG
Fármacos	Reserpina, propranolol, clonidina Antipsicóticos típicos (neurolépticos) Amantadina Corticoides, estrógenos	Anamnesis
Otras	Anemia de distinta etiología Síndrome carcinoide Fibromialgia	Hemograma, estudio básico de anemia Anamnesis, exploración física, marcadores tumorales Anamnesis, exploración física

lares, y en estos últimos, no hay diferencias de presentación según el sexo.

La clase social, raza o religión, no afecta los datos epidemiológicos de este grupo de trastornos.

La edad de comienzo en los trastornos bipolares, es, entre la adolescencia y los 30 años, con un máximo en los veinte. La depresión mayor (no bipolar), es en cambio, de inicio más tardío, entre los 20 y los 50 años.

La máxima dificultad en obtener información acerca del riesgo de sufrir más episodios afectivos después del primero es el alto riesgo de perder la información lo cual aumenta el volumen del apartado de episodios únicos. No es de extrañar que debamos considerar este dato como el menos fiable del apartado epidemiológico. Un estudio alemán realizado en Munich (Wittchen y Von Zerssen, 1987) encontró un 28% de cursos con un solo episodio depresivo a pesar de un seguimiento de 7 años. Posteriormente en Italia Cassano (1989), encontraron una cifra parecida: sólo un 23% de pacientes sufría un solo episodio. Estos datos son corroborados por el estudio de Zurich con diez años de seguimiento (Angst, 1991) con un 25% de casos monofásicos a los diez años.

Otros estudios tasan el riesgo de recurrencia por debajo de estas cifras situándolo en un 45% de segundos episodios y únicamente un 33% de un tercero (Lewinsohn y cols., 1989), datos que no son en

absoluto fiables a pesar de la gran muestra utilizada: es estrictamente retrospectivo y efectuado en una sola población nada heterogénea (hospitales de Veteranos). Podemos situar pues, con cierta seguridad el riesgo de padecer un segundo episodio y sucesivos entre un 75 y un 80% de posibilidades, al menos en los 10 años consecutivos al inicio de la enfermedad. Es posible que estas cifras sean mayores, tal como es comentado en el siguiente apartado; con el aumento de la expectativa de vida en la población general es posible que asistamos a un nuevo intervalo de edad con mayor riesgo de iniciar o presentar recurrencia en los trastorno afectivos en general.

En cuanto al trastorno bipolar la prevalencia de presentación a lo largo de la vida es entre el 0,4 y 1,6% (datos incluidos de varios estudios en el DSM-IV), aunque la mayoría de los autores creen que subestiman el riesgo real por lo que es probable que sean más altos sobre todo si se considera la posibilidad de hipomanía. El riesgo de recurrencia es mucho más alto que en la depresión, más del 90% de los pacientes siguen presentando más episodios y entre un 50 y un 60% lo hacen inmediatamente antes o después de un episodio depresivo mayor. Estos datos deben recordarse siempre al tomar decisiones terapéuticas sobre un paciente bipolar y no debe resultar extraño que sea recomendado desde un principio un tratamiento precoz, enérgico y continuado.

Tabla VIII
Clasificación de los trastornos afectivos según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)

Trastorno	Subtipo
Trastorno bipolar	Trastorno bipolar, episodio actual hipomaniaco Trastorno bipolar, episodio actual maniaco sin síntomas psicóticos Trastorno bipolar, episodio actual maniaco con síntomas psicóticos Trastorno bipolar, episodio actual depresivo leve o moderado: Sin síntomas somáticos Con síntomas somáticos Trastorno bipolar episodio actual depresivo grave y sin síntomas psicóticos Trastorno bipolar episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos Trastorno bipolar, episodio actual mixto Trastorno bipolar, actualmente en remisión Otros trastornos bipolares Trastorno bipolar sin especificación
Trastorno depresivo recurrente	Trastorno depresivo recurrente, episodio actual leve: Sin síntomas somáticos Con síntomas somáticos Trastorno depresivo recurrente, episodio actual moderado: Sin síntomas somáticos Con síntomas somáticos Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave sin síntomas psicóticos Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave con síntomas psicóticos Trastorno depresivo recurrente actualmente en revisión Otros trastornos depresivos recurrentes Trastorno depresivo recurrente sin especificación
Trastornos afectivos persistentes	Ciclotimia Distimia Otros trastornos afectivos persistentes Trastorno afectivo persistente sin especificación
Otros trastornos afectivos	Otros trastornos afectivos aislados Episodio de trastorno afectivo mixto Otros trastornos afectivos recurrentes Trastorno depresivo breve recurrente Otros trastornos afectivos
Trastorno afectivo no especificado	

Los datos sobre prevalencia o recurrencia de los episodios maniacos podría aumentar en los próximos años con el progresivo incremento de la expectativa de vida. En efecto, algunos autores han alertado sobre la presentación de primeros episodios maniacos en edades avanzadas.

HIPÓTESIS BIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los conocimientos actuales sobre el tema se inician tras el descubrimiento de los fármacos antidepresivos en la década de los años 50 y su introducción en la clínica. La primera hipótesis importante sobre la fisiopatología de los trastornos afectivos y el mecanismo de acción de estos fármacos es la hipóte-

sis sobre la deficiencia catecolaminérgica (Schildkraut J.J., 1965, Bunney y Davis, 1965) e indolaminérgica (Coppens A., 1967). Los trabajos posteriores de investigación sólo pudieron demostrar parcialmente esta hipótesis (Heninger y cols., 1990), quedando en evidencia que no es posible una hipótesis simplista sobre la etiología de los trastornos afectivos.

La observación de que los fármacos antidepresivos aumentaban la concentración de noradrenalina (NA), y de que se producía sintomatología depresiva tras la administración de fármacos depletores como la reserpina, permitió elaborar la primera hipótesis etiopatogénica de la depresión: la depresión sería debida a una disminución de NA a nivel cerebral y la manía se debería a un aumento de este neurotransmisor (Schildkraut J.J., 1965, Bunney y Davis, 1965). La hipótesis indolaminérgica proponía un posible déficit de sero-

tonina (5HT) cerebral como responsable de la sintomatología depresiva y se apoyaba en la demostración de que fármacos que aumentan la 5HT a nivel sináptico, como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) o precursores de ésta amina como el triptófano, eran eficaces en el tratamiento de la depresión (Coppen A., 1967). Estas hipótesis tenían una serie de problemas para ser confirmadas: por una parte el período de latencia de los fármacos antidepresivos, que se produce pese a que su efecto neuroquímico tanto a nivel de 5HT como a nivel de NA se puede detectar a las pocas horas de su administración (Artigas y cols., 1996); por otra parte, estos déficits de NA o 5HT a nivel de sistema nervioso central (SNC), en líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma u orina no se han podido demostrar pese a los numerosos trabajos que lo han intentado (Charnney y cols., 1990).

Los fármacos antidepresivos y la terapia electroconvulsiva (ECT) provocan importantes cambios en los sistemas catecolaminérgicos y serotoninérgicos (Blier y cols., 1994). El estudio de estos cambios ha permitido comprobar las modificaciones de la sensibilidad de los receptores pre y postsinápticos, tras la administración de fármacos antidepresivos, sin que en ocasiones se hayan podido demostrar cambios en la síntesis, concentración o liberación de los neurotransmisores.

Estos datos propiciaron la evolución de la hipótesis del déficit de neurotransmisor a la hipótesis basada en “la sensibilidad de los receptores”. Esta permitía explicar el período de latencia de los antidepresivos, ya que sería necesario un tiempo para que el tratamiento modificara la sensibilidad de los receptores implicados en la fisiopatología de la depresión. En 1985, Siever y Davis proponen la hipótesis de la “disregulación” según la cual, en los trastornos afectivos habría una alteración de la homeostasis que controla los sistemas de neurotransmisión y los fármacos antidepresivos actuarían normalizando esta homeostasis. Ambas hipótesis serían complementarias: mientras la hipótesis de la disregulación propone una explicación de la fisiopatología de los trastornos afectivos, la hipótesis sobre los cambios provocados por los fármacos en la sensibilidad de los receptores, podría explicar la forma en que estos fármacos actúan para compensar la disregulación previa.

Además de las catecolaminas e indolaminas, hay evidencias de la alteración de otras aminas como la acetilcolina (ACh), y de otros sistemas como el sistema GABA (ácido gammaaminobutírico) y ciertos neuropéptidos (NP).

SISTEMA SEROTONINÉRGICO

Las primeras hipótesis que relacionaron la 5-HT y los trastornos afectivos se basaron en las siguientes observaciones:

1. La utilización como antihipertensivo de la reserpina, alcaloide que vacía los depósitos intraneu-

ronales de 5-HT, provocaba depresión en un porcentaje elevado de pacientes hipertensos (Goodwin y Bunney, 1971).

2. La administración de antidepresivos tricíclicos (ATD) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), fármacos que incrementan los niveles de 5-HT en la hendidura sináptica, era un tratamiento eficaz de la sintomatología depresiva.

3. La administración de p-clorofenilamina (PCPA), inhibidor de la síntesis de 5-HT, contrarrestaba el efecto antidepresivo de los ATD y de los IMAO (Shopsin y Feiner, 1984) y producía depresión en sujetos vulnerables (Shopsin y cols., 1976).

De las observaciones señaladas era lógico concluir que la disminución de los niveles intraneuronales de 5-HT (reserpina, PCPA) favorece la aparición de la depresión, mientras que su aumento a nivel sináptico (ATD e IMAO) es un tratamiento eficaz.

Los datos sobre la función serotoninérgica pre-sináptica derivados de los estudios de 5-HT y su metabolito, 5-hidroxiindolacético (5HIAA), en tejido cerebral de pacientes suicidas, determinación de triptófano, 5-HT y 5HIAA en líquido cefalorraquídeo (LCR), la medida de 5-HT intra y extraplaquetar (considerando la plaqueta como un buen modelo periférico de sistema serotoninérgico –Ortiz y cols., 1988, Celada y cols., 1992, 1993–), determinación de 5-HT plaquetar y plasmática, y de la recaptación plaquetar, y la determinación de los sitios de fijación de imipramina tritizada (3h-IMI) en cerebro y plaquetas, indican en general una disminución de la disponibilidad de serotonina en los cuadros depresivos.

La determinación de triptófano plasmático en sujetos depresivos y la observación de que la restricción de triptófano en la dieta, hace recaer a sujetos en situación de eutimia, a pesar de mantener el tratamiento con antidepresivos y que se recuperan tras administrar un suplemento de triptófano, sugiere que es necesaria la integridad del sistema serotoninérgico para el mantenimiento de la respuesta terapéutica de algunos antidepresivos.

Los receptores serotoninérgicos postsinápticos 5HT₂, en tejido cerebral de sujetos muertos por suicidio, y en plaquetas, están aumentados en sujetos con trastornos depresivos, y no en otras patologías psiquiátricas (esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo), por lo que parece un marcador específico de depresión.

Los estudios con sondas neuroendocrinas, apoyan la alteración del sistema 5HT en los depresivos. En la Tabla IX se resumen las alteraciones del sistema serotoninérgico descritas en los trastornos afectivos.

SISTEMA NORADRENÉRGICO

La implicación de la NA en la fisiopatología de los trastornos afectivos se basa en la ya comentada hipótesis de la depleción catecolaminérgica y su mejo-

Tabla IX
Alteraciones del sistema 5HT descritas en los trastornos afectivos

Hallazgos	Autores
Disminución del triptófano plasmático	Coppen 1973, Baumann 1975, Nakaya 1976, Curzon 1979, Moller 1983, Cowen 1989, Quintana 1992
Disminución de la recaptación de 5-HT en plaquetas	Tuomisto 1976 y 1979, Coppen 1978, Meltzer 1981 y 1989, Stahl 1983, Haley 1986, Rausch 1986, Gastó 1988
Disminución de la fijación plaquetar de: 3H-imipramina y 3H-paroxetina	Owens y Nemeroff 1994
Disminución de la fijación de 3H-imipramina en tejido cerebral (postmortem)	Stanley 1982, Crow 1984
Disminución de la 5-HT plasmática y plaquetar	Coppen 1976, Sarrías 1987
Disminución de 5-HT y 5-HIAA en cerebro (estudios postmortem)	Owens y Nemeroff 1994, Lloyd 1974
Disminución de la concentración de 5-HIAA en LCR	Ashcroft 1966, Dencker 1966, Coppen 1972, Asberg 1976, 1986, Bridges 1976, Meltzer 1987, Roy 1989
Aumento de la fijación de 5-HT ₂ en plaquetas	Biegon 1987, 1990a, Arora 1989b, Pandey 1990
Aumento de la fijación de 5-HT ₂ en cerebro (postmortem)	Stanley 1983, Mann 1986, Arora 1989, Yates 1990
Disminución de la fijación de 5-HT _{1a} en cerebro (postmortem)	Cheetham 1990
Aumento de la fijación de 5-HT _{1a} en cerebro (postmortem)	Matsubara 1991
Disminución de la PRL en respuesta a: TRP endovenoso, fenfloramina y clomipramina	Sieber 1984, Weizman 1988, Coccaro 1989, López-Ibor 1989, O'Keane 1991, Golden 1990, Anderson 1992, Cowen 1987 y 1993, Heninger 1984, Koyama 1986
Aumento del cortisol en respuesta a TRP y 5-OH-TRP	Meltzer 1984, Koyama 1986
Disminución del cortisol en respuesta a buspirona e ipsapirona	Lesch 1990
Disminución de la respuesta hipotérmica con agonistas 5-HT _{1a} (ipsapirona y flexinosano)	Cowen 1993, González Moreno 1994
Recurrencia de síntomas depresivos tras la depleción de TRP en pacientes eufímicos con tratamiento antidepresivo	Delgado y cols., 1990

ría con agentes que aumentan la disponibilidad de NA sináptica (ATD o IMAOs). La depresión estaría ocasionada por un déficit de catecolaminas y la manía por un exceso; la serotonina estaría disminuida en ambos estados. Muchos tratamientos antidepresivos disminuyen la densidad de receptores betaadrenérgicos; la mayoría de los ATD, los IMAO, la trazodona o la ECT, disminuyen la fijación sobre beta-receptores adrenérgicos en la experimentación animal; los ISRS no tienen este efecto (Heninger y Charney, 1987). No hay gran evidencia de alteración de la función noradrenérgica presináptica. En los estudios de Delgado y cols., la depleción de triptófano en la dieta revertía los efectos antidepresivos en pacientes tratados con ISRS y clomipramina, pero no en los tratados con desipramina. En estudios posteriores, la administración de alfa-metilparatirosina (AMPT), un inhibidor de la tirosina-hidroxilasa, producía una recaída en pacientes tratados con desipramina pero no en los tratados con ISRS. De todo ello se deduce que el mantener el tono noradrenérgi-

co es necesario para mantener el efecto antidepresivo de los agentes noradrenérgicos, como es necesario mantener el tono serotoninérgico para mantener el efecto de los ISRS (Delgado y cols., 1992, Schatzberg y cols., 1995). Los estudios sobre receptores alfa-2 plaquetarios y receptores beta en linfocitos (modelos periféricos del sistema noradrenérgico) revelan resultados a veces contradictorios. Hay un aumento de la fijación de [H3]-clonidina en cerebro de sujetos muertos por suicidio comparado con el de sujetos controles fallecidos por muertes violentas de otra naturaleza.

Por otra parte, también se ha comprobado una disminución del AMPc en respuesta a la estimulación de receptores beta por agonistas betaadrenérgicos, en sujetos deprimidos comparados con controles sanos; algunos autores proponen esta disregulación a nivel de segundos mensajeros como clave en la fisiopatología de los trastornos bipolares: la depresión resultaría de la disminución de las actividades mediadas vía adenilciclase y un aumento de las mediadas vía

fosfolipasa C y la manía sería resultado de la situación inversa (Wachtel y cols., 1989).

Por medio de técnicas de autorradiografías, se ha descrito un aumento de densidad de receptores beta-adrenérgicos en el cerebro de suicidas (Mann y cols., 1986, Arango y cols., 1990) aunque de nuevo algunos autores no lo encontraron previamente (Crow y cols., 1984, Meyerson y cols., 1982). Las sondas neuroendocrinas sugieren una disminución funcional de la respuesta alfa-1 y alfa-2 adrenérgica hipotalámica.

Aunque la implicación del sistema noradrenérgico en la fisiopatología de los trastornos afectivos es evidente, es difícil determinar la contribución de los factores periféricos y los centrales, el papel exacto de los receptores, y la más que probable implicación conjunta de otros sistemas de neurotransmisión. Los hallazgos en el sistema noradrenérgico se resumen en la Tabla X.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La implicación del sistema dopaminérgico en los trastornos afectivos se basa en la observación de que algunos agonistas dopaminérgicos como la L-dopa, anfetaminas o bromocriptina, se asocian con la pre-

cipitación de sintomatología maniforme en pacientes bipolares y en que los fármacos antagonistas dopaminérgicos son eficaces en el tratamiento de la sintomatología maníaca, pudiendo precipitar el inicio del un síndrome depresivo en pacientes bipolares. Algunos antidepresivos administrados de forma prolongada actúan sobre neuronas dopaminérgicas, bien a nivel presináptico (la nomifensina y el bupropion) o a nivel postsináptico (el piribedil). Más demostrativo de la relación entre el sistema dopaminérgico y la depresión, es la mejoría rápida, aunque poco duradera, que presentan algunos enfermos depresivos cuando se les administra anfetamina (Fawcett y Siomopoulos, 1971, Joyce y cols., 1985) o el viraje hacia la hipomanía que puede causar en los pacientes bipolares (Goodwin y Sack, 1974). Para una revisión del tema ver Willner y cols., 1995.

SISTEMA COLINÉRGICO

La implicación de la ACh en la etiopatogenia de los trastornos afectivos, surge de las observaciones de que algunos insecticidas organofosforados (que aumentan la actividad colinérgica interfiriendo en su degradación) producían un cuadro clínico parecido a una depresión (Rowntree, 1950, Gershon y Shaw,

Tabla X
Alteraciones en el sistema NA descritas en los trastornos afectivos

Hallazgos	Autores
Aumento de la fijación de radioligandos a receptores alfa-2-adrenérgicos en plaquetas, y tejido cerebral de suicidas	García-Sevilla 1981 y 1987, Sieber 1984, Meana 1987, Piletz 1990
Resultados contradictorios sobre el nº de betareceptores linfocitarios	Extein 1979 (disminuidos). Cooper 1985, Mann 1985 (aumentados)
Disminución del AMPc en respuesta a agonistas betaadrenérgicos en plaquetas	Wachtel 1989
Aumento de los receptores betaadrenérgicos en cerebros de suicidas (postmortem)	Man 1986, Arango 1990
Disminución de la respuesta de GH a clonidina, anfetamina y desipramina (alt. Alfa-2-andrenérgica postsináptica)	Revisado en Delgado y cols. 1992
Disminución de la respuesta del cortisol a metilanfetamina (alt. Alfa-1-adrenérgica postsináptica)	Delgado y cols. 1992
Aplanamiento de la respuesta de la melatonina a la luz (alt. Beta-adrenérgica postsináptica)	Delgado y cols. 1992
Administración de AMPT produce recaída en pacientes tratados con desipramina	Delgado y cols. 1992
En bipolares: disminución de la concentración de NA plasmática (en fase depresiva)	Revisado en: Goodwin 1990, Delgado 1992, Schatzberg 1995
Disminución de la concentración urinaria de MHPG (en fase depresiva)	Ídem
Aumento de la concentración de HVA en LCR (en fase maníaca)	Ídem
Aumento de la concentración de NA plasmática y en LCR (en fase maníaca)	Ídem
Aumento de la concentración de MHPG y NA en LCR (en fase maníaca)	Ídem
Aumento de la concentración de MHPG en orina (en fase maníaca)	Ídem

1961); en sujetos con hipomanía o manía, la administración de un inhibidor de la colinesterasa, mejoraba el cuadro. Janowsky y colaboradores observan que la fisostigmina, un inhibidor central de la colinesterasa, producía mejorías breves de los cuadros maníacos, hechos corroborados luego por otros autores (Janowsky y cols., 1972, 1973, Modestin y cols., 1973, Davis y cols., 1978). A partir de estos datos se formula la hipótesis en los siguientes términos: un determinado estado afectivo podría representar un desbalance entre la actividad colinérgica y noradrenérgica en las áreas del cerebro que regulan el afecto; la aparición de alteraciones colinérgicas (aumento de la actividad) daría lugar a la depresión, mientras que un desbalance noradrenérgico/colinérgico (aumento de NA, disminución de ACh) daría lugar a la manía. Hay otros datos que refuerzan la hipótesis y de los que se puede concluir que el sistema colinérgico puede tener implicación concretamente en el trastorno bipolar, por sí solo o mediante la interacción con otros neurotransmisores (para revisión del tema ver Janowsky y cols., 1995).

SISTEMA GABÉRGICO

Las implicaciones de el GABA en los trastornos afectivos derivan de su función inhibitoria sobre el sistema dopaminérgico y quizás también sobre el noradrenérgico (ambos implicados como vimos en la fisiopatología de los trastornos afectivos). Tendrá pues un papel modulador (Goodwin y Jamison, 1990, Petty y cols., 1993).

SISTEMA NEUROENDOCRINO Y TRASTORNOS AFECTIVOS

Los hallazgos endocrinológicos en los trastornos afectivos, conciernen fundamentalmente al eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, al eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y a alteraciones en la GH.

En los trastornos depresivos hay una hipersecreción de cortisol y se ha encontrado también un aumento de la concentración de CRF en LCR de sujetos deprimidos. El test de supresión de dexametasona (TSD), fue utilizado por Carrol y cols. (1981), quienes describieron la no frenación de la secreción de cortisol tras la administración de 1 mg de dexametasona en pacientes melancólicos. Desde entonces, los hallazgos han sido muy variables, considerándose actualmente la sensibilidad de la prueba en torno al 55%; además se ha demostrado que un gran número de factores clínicos, farmacológicos y demográficos, pueden influir en los resultados induciendo falsos positivos (por pérdida de peso, dosis altas de ansiolíticos, situaciones de estrés importante), además del hecho de que un 20% de mujeres normales sean no-

frenadoras. Se ha estudiado inicialmente como marcador diagnóstico, pero también como predicción de respuesta a AD y litio, y como marcador pronóstico pues parece que su normalización tras la mejoría clínica indica mejor evolución (Ribeiro y cols., 1993, Holsboer F., 1995).

En cuanto al eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, se ha descrito un aplanamiento de la respuesta de tirotopina (TSH) tras la administración E.V. de hormona liberadora de tirotopina (TRH), en una tercera parte de los enfermos depresivos, pudiendo coexistir o no con un TSD no frenador. Hallazgos similares se han encontrado también en fases maníacas. La persistencia del aplanamiento tras la mejoría clínica, parece indicar mayor riesgo de recaída. Algunos estudios encuentran anticuerpos antitiroideos en un 10% de los pacientes con depresión, especialmente en el trastorno bipolar I; otra relación es la ciclación rápida y la presencia de hipotiroidismo y el papel de la T3 y T4 como tratamiento de cicladores rápidos o como potenciadores de los antidepresivos (para una revisión del tema ver Joffe R. y Levitt A., 1993, Holsboer F., 1995).

Otros neuropéptidos implicados en los trastornos afectivos son la somatostatina, neuropéptido Y, vasopresina, endorfinas y encefalinas (para revisión del tema Delgado y cols., 1992, Goodwin y Jamison, 1990).

Se han implicado además en la fisiopatología de los trastornos bipolares (dentro de los trastornos afectivos), otros mecanismos como las alteraciones de membrana y del balance electrolítico, los segundos mensajeros (la proteína G y sistema del fosfatidilinositol) y la posibilidad de un fenómeno de "kindling" a nivel de lóbulos temporales (para revisión del tema ver Goodwin y Jamison 1990, Post y cols., 1984, 1995).

Llamamos marcadores biológicos a las pruebas directas o indirectas que se efectúan con el objetivo de intentar poner en evidencia los cambios bioquímicos involucrados en la etiopatogenia de los trastornos afectivos. Estos cambios bioquímicos pueden ser permanentes, que no cambien con la mejoría clínica (marcadores de rasgo) o pueden detectarse sólo durante la fase clínica, es decir, relacionarse con el episodio activo (marcadores de estado). En la Tabla XI se señalan, según el método de exploración, los marcadores conocidos.

GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

INTRODUCCIÓN

Los datos derivados de los estudios clínicos (de familia, gemelos y adopción) apuntan hacia una heredabilidad de los trastornos afectivos, y las nuevas técnicas de biología molecular intentan determinar el modo de transmisión y la localización cromosómica

Tabla XI
Marcadores biológicos en psiquiatría

Grupo	Marcador	Autores	Relacionado con
Determinación de sustancias	Metabolitos ácidos de la serotonina: 5HIAA en LCR	Asberg y cols., 1976, 1984 Linnoila y Virkkunen, 1992	Diagnóstico, pronóstico serotoninérgico en depresión, Conducta suicida, impulsividad
	Serotonina sangre y plaquetas Serotonina intraplaquetar	Sarrías y cols., 1987 Álvarez y cols., 1995	Diagnóstico melancolía Pronóstico tratamiento con ISRS
Actividad enzimática	COMT en hematíes	Davidson y cols., 1976	Respuesta terapéutica a imipramina en depresión
	MAO plaquetar Actividad adenilciclasa Actividad MAO A	Gudeman y cols., 1982 Mooney y cols., 1985 Celada y cols., 1992	Gravedad en la depresión Respuesta a alprazolam en depresión Pronóstico tratamiento IMAOs depresión
	Estudios de receptores	Situs afinidad 5HT Adrenoceptores alfa2 Situs afinidad 5HT Densidad receptores 5HT2	Gasto y cols., 1988 García-Sevilla y cols., 1987 Sheline y cols., 1995 Hrdina y cols., 1995
Pruebas neuroendocrinas	TSD (test supresión dexametasona)	Carrol y cols., 1981	Diagnóstico melancolía
	TSD	Georgotas y cols., 1986	Pronóstico depresión (negativo)
	TSD	Hirschfeld y cols., 1983	Marcador de estado, depresión
	TSD	Alvarez y cols., 1997	Pronóstico potenciación con litio
	Test de TRH	Langer y cols., 1986	Pronóstico depresión
	Aplanamiento prolactina inducida por serotoninérgicos	López Ibor y cols., 1989 Mitchell y Smythie, 1990	Diagnóstico depresión
	Aplanamiento prolactina inducida por serotoninérgicos	Thakore y cols., 1996	Diagnóstico trastorno bipolar (manía)
Pruebas farmacológicas	Respuesta a anfetamina	Fawcett y cols., 1971 Sabeli y cols., 1983 Little y cols., 1988	Respuesta terapéutica en la depresión
Pruebas neurofisiológicas	Hipnograma	Kupfer, 1978, 1992 Akiskal, 1983	Diagnóstico depresión
	<sueño NREM,> REM	Lauer y cols., 1995	Diagnóstico depresión rasgo

de las distintas enfermedades, y se espera de ellas que nos revelen muchas cosas de la etiopatogenia de los trastornos afectivos en un futuro próximo.

MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Hay varios estadios para clarificar el papel de la herencia en la aparición de la enfermedad mental, cada uno con sus aportaciones y limitaciones:

Estudios de riesgo familiar: evalúa el número de sujetos de una misma familia que puedan estar afectados por la enfermedad de uno de sus miembros (probando).

Estudios de gemelos: si existen determinantes genéticos en un trastorno concreto, los gemelos monozigóticos deberían padecerlo ambos, es decir, deberían ser concordantes para ese trastorno, con mayor frecuencia que los dizigóticos y que los no gemelos.

Estudios de adopción: permiten estudiar la influencia de la dotación genética y la influencia ambiental. Hay tres tipos de estudios de adopción:

1. *Estudios de sujetos adoptados.*
2. *Estudio de la familia de los adoptados.*
3. *Método de la comparación familiar cruzada.*

MODOS DE TRANSMISIÓN GENÉTICA

Una vez demostrado el papel de la herencia en la aparición de ciertas enfermedades mentales, queda por resolver el problema de el modo de transmisión. Los dos modelos básicos de transmisión genética son el modelo de gen principal y el modelo multifactorial poligénico; los trastornos transmitidos según un modelo de gen único pueden ser a su vez transmitidos de forma dominante o recesiva y autosómica o ligada al sexo. Para el estudio de los modos de transmisión de las enfermedades se han desarrollado téc-

nicas específicas como el *análisis de la segregación*; las técnicas de genética molecular intentan identificar los genes causales mediante el *análisis del ligamiento genético (linkage)*.

El *análisis de la segregación* compara la frecuencia observada de una enfermedad en un linaje (pedigrí) con el patrón que ocurriría si un hipotético modelo se cumpliera. Ello permitirá confirmar o no uno de los modos de transmisión descritos. Los análisis de la segregación de los trastornos psiquiátricos comunes no confirman ninguno de los patrones mendelianos simples o ligados al sexo; posiblemente pertenezcan al grupo de trastornos genéticos complejos.

El *análisis del ligamiento genético* intenta identificar los genes causales; la búsqueda de los genes relacionados con una enfermedad puede hacerse siguiendo tres vías:

Vía “proteína/gen”: si una alteración se repite de forma constante en una enfermedad, como una alteración proteica, éste producto puede ser la clave para determinar el gen en que se localiza el defecto enzimático que lo ocasiona y a partir de ahí el gen de la enfermedad (en la enfermedad de Lesch-Nyhan, la presencia de ac. úrico en orina condujo a detectar el déficit de hipoxantina-fosforibosil-transferasa, y de ahí a la localización del gen que codifica la enzima).

Vía “gen/proteína”: en este caso se busca un locus probable del gen de una enfermedad, sin tener referencia alguna de las proteínas que codifica, sino mediante ligamiento genético (o linkage); el ligamiento es el fenómeno por el que dos locus situados muy cerca en el mismo cromosoma, se transmiten juntos, es decir, es la proximidad de dos rasgos en el mismo cromosoma, resultado del entrecruzamiento de su material genético durante la meiosis. Para determinar este ligamiento se utilizan “sondas” o “marcadores”; inicialmente se utilizaban como sondas los antígenos sanguíneos (grupo A, B, O o HLA), actualmente, fragmentos de DNA obtenidos por acción de las endonucleasas, enzimas que fraccionan el DNA en fragmentos llamados polimorfismos de DNA o RFLP. Si uno de éstos marcadores está “ligado” al gen de la enfermedad en estudio, tendremos la localización aproximada del gen de la enfermedad.

La tercera vía es la de los “genes candidatos”: genes que pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad en estudio; por ejemplo, los genes de los receptores dopaminérgicos y la esquizofrenia, por la relación del sistema dopaminérgico en la fisiopatología de la enfermedad (Pardes y cols., 1989, Gershon E., 1990, Reider R. y cols., 1995).

ESTUDIOS GENÉTICOS DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los datos más consistentes de la epidemiología genética en los trastornos afectivos derivan de los estudios familiares, de gemelos y de adopción.

La mayoría de los estudios hacen referencia a grupos de psicosis afectivas en general, sin distinguir entre bipolaridad o unipolaridad; la distinción es más clara desde que Leonhard (1959) propone la discriminación entre trastorno bipolar (maníaco-depresivo) y unipolar (sólo depresión).

Estudios de gemelos

Los estudios de gemelos ponen de manifiesto la mayor concordancia entre gemelos monozigóticos para los trastornos afectivos, respecto a los gemelos dizigóticos o hermanos no gemelos. Los primeros estudios, aunque con muestras reducidas, ya encuentran cifras de concordancia para la patología afectiva del 65% en gemelos monozigóticos y del 14 entre los dizigóticos (Nurberger y Gershon, 1982).

En estudios más recientes las cifras de concordancia varían, en parte por la variación de criterios diagnósticos, pero es constante la mayor concordancia para monozigóticos que para dizigóticos.

Price y colaboradores en 1968, revisan la literatura sobre estudios en gemelos idénticos criados por separado y encuentran 12 casos de gemelos monozigóticos con trastorno afectivo y en 8 de ellos (67%) había concordancia entre gemelos para el trastorno afectivo.

En 1977, Bertelsen y colaboradores, utilizando los datos del registro danés de gemelos, encuentran una concordancia entre gemelos monozigóticos del 79 y del 19% para los dizigóticos, en caso de trastornos bipolares y del 54% para los monozigotos y 24% para los dizigotos, si el diagnóstico era depresión unipolar. La tendencia de los monozigóticos era a coincidir en el tipo de trastorno; esto no significa no obstante, que trastorno bipolar y unipolar sean trastornos genéticamente distintos, pues había gemelos con trastorno afectivo diferente al probando; ello apoya la existencia de un solapamiento en la predisposición genética de ambos trastornos. El estudio sí sugiere una mayor contribución genética para los trastornos bipolares: la concordancia entre monozigóticos para el trastorno bipolar I era del 80 y del 78% para el trastorno bipolar II. También era mayor para la depresión unipolar si había historia de más de tres episodios (59%) que si había menos de tres (33%).

Estudios más recientes de Kendler y colaboradores (1992) y McGuffin y cols. (1991) demuestran de nuevo la evidencia de los factores genéticos aunque difieren en cuanto si la contribución ambiental al trastorno deriva más de las experiencias familiares compartidas o de las propias no compartidas.

La heredabilidad en trastornos depresivos menores (depresiones neuróticas, trastornos adaptativos) no se confirma en los estudios de gemelos (Torgensen y cols., 1986, 1990, Kendler y cols., 1987, Andrews y cols., 1990).

La alta concordancia entre gemelos monozigóticos para un trastorno afectivo, indica una clara here-

dabilidad de estos cuadros, pero la no concordancia al 100% no permite descartar la influencia de factores no genéticos que, actuando sobre un genotipo favorezcan la aparición de un determinado fenotipo.

Estudios de adopción

Son escasos los realizados en muestras de pacientes con trastornos afectivos y a menudo la información que de ellos se obtiene es contradictoria.

El estudio danés sobre el suicidio en familiares biológicos de 71 sujetos adoptados que padecían un trastorno afectivo, encontró unos índices muy altos entre ellos (15 de 381 –un 3,9%–) comparados con los encontrados en familiares adoptados de los mismos probandos (1 de 168 –un 0,6%–). A su vez la tasa era más alta que en familiares biológicos o adoptados del grupo control (0,3 y 0,6% respectivamente) (Gershon E. 1990).

En el estudio de Mendlewicz y cols. (1977), los padres biológicos y otros familiares de sujetos adoptados con trastorno bipolar o depresión unipolar, presentan mayor incidencia de patología afectiva que los padres adoptados; el riesgo mórbido de los padres biológicos es similar al riesgo mórbido encontrado en estudios de sujetos con trastorno bipolar no adoptados (26%) y superior al riesgo de padres biológicos o adoptados, de controles sanos (2 y 9%). La frecuencia de patología no afectiva (otros trastornos psiquiátricos) no era mayor en los padres biológicos que en los adoptivos, lo cual apoya la mayor heredabilidad de las psicosis afectivas pero no de otra psicopatología (Mendlewicz y Rainer 1977). Las cifras son más bajas, y apenas diferentes a las de padres adoptivos, en un estudio similar de Wender y cols. (1986).

En un trabajo de Von Knorring y colaboradores (1983), en Suecia, sobre 56 probandos con trastorno afectivo (depresión unipolar y otras depresiones psicóticas, trastorno bipolar o psicosis cicloides, depresión no-psicótica), los resultados de nuevo son contradictorios pues no hallan concordancia alguna entre la psicopatología de padres biológicos y los sujetos adoptados. El hecho de que no haya un seguimiento de la muestra y el predominio de depresión no psicótica (depresión neurótica-reactiva), son cosas que pueden justificar los resultados; esto pone en duda de nuevo la carga genética de las depresiones no bipolares.

En un estudio de Cadoret y cols. (1978) sobre niños adoptados, los hijos de madres con trastorno bipolar o depresión unipolar presentaban más alta incidencia de trastornos afectivos, que los hijos de madres con otros diagnósticos.

En resumen: de los estudios de adopción en trastornos afectivos se puede deducir que existe un componente genético en los trastornos bipolares y la depresión unipolar, que no se encuentra para otros diagnósticos afectivos. No obstante, la evidencia hoy

por hoy es más débil que la que se deriva de los estudios de gemelos.

Estudios familiares

Los primeros estudios familiares de Kallman y colaboradores encuentran un riesgo del 23% para los padres de pacientes afectos y un 22% para los hermanos; el riesgo disminuye para parientes más lejanos. Las cifras que se encuentran en distintos estudios varían dentro de un amplio rango, posiblemente por las diferencias en cuanto a la recogida de datos y por las diferencias en los criterios diagnósticos; a partir de que Leonhard distinguiera entre los dos grupos de psicosis afectivas, en los estudios se separan también ambas patologías. Podemos resumirlos como sigue:

—En los estudios con probandos afectos de trastorno bipolar, el riesgo mórbido en familiares para trastorno bipolar varía entre 2,9 y 14,5% y para la depresión unipolar de 4,2 a 24,3%.

—En los estudios con probandos con depresión unipolar, el riesgo mórbido en familiares para trastorno bipolar varía de 0,6 a 5,4% y para la depresión unipolar de 6,4 a 29,4%.

—En los estudios con probandos sanos, el riesgo mórbido en familiares es de 0,2-1,8% para el trastorno bipolar y 4,8-5,8% para la depresión unipolar.

(Gershon y cols., 1982, Weissman y cols., 1984, E.C.A. Robins y cols., 1984, McGuffin y Katz 1989, Gershon E., 1990, Nurnberger J. y Gershon E., 1992).

Las cifras de incidencia de trastornos afectivos en familiares de sujetos que a su vez padecen trastornos afectivos, es de 2 a 3 veces mayor que en la población general o en los grupos control. En familias de sujetos con trastorno bipolar hay un alto riesgo de sufrir tanto trastorno bipolar como depresión unipolar, mientras que en las familias de sujetos con depresión unipolar, el riesgo es mayor para la depresión unipolar que para el trastorno bipolar; no obstante, la frecuencia es mayor que en probandos control sanos y la incidencia en familia de bipolares no está restringida a la bipolaridad, lo que apoya que haya, como ya comentamos, un solapamiento parcial en la vulnerabilidad heredada para ambos trastornos, bien sea porque formen parte de un continuo de labilidad para la enfermedad (respondiendo a un modelo multifactorial poligénico), o porque sean variantes fenotípicas del mismo genotipo en un locus principal único. Los índices de prevalencia altos apuntan más a la existencia de un patrón poligénico/multifactorial.

Otros datos derivados de los estudios familiares

—El riesgo de padecer un trastorno afectivo es mayor en las generaciones nacidas después de 1940.

A esto se le ha llamado efecto cohorte. Se mantiene tanto para la depresión como para la manía. Se adelanta además la edad de inicio del trastorno (Weissman y cols., 1992).

—El inicio del trastorno afectivo, antes de los 20 años, se relaciona con un aumento 2 o 3 veces del riesgo mórbido de sus familiares adultos, tanto en el caso de los trastornos bipolares como en el de las depresiones unipolares; algún trabajo no lo confirma para los trastornos bipolares (Gershon y cols., 1982), pero la mayoría sí (Kupfer y cols., 1989, Rice y cols., 1987, Weissman y cols., 1984, 1988).

—Existen una serie de trastornos asociados a los trastornos afectivos y que constituyen el llamado espectro de los trastornos afectivos. Se han incluido como trastornos asociados la ciclotimia, el trastorno esquizoafectivo, la anorexia nerviosa y más recientemente la migraña, la personalidad antisocial y borderline y el trastorno por déficit de atención. No hay datos de relación genética con la distimia, trastorno afectivo estacional ni para el alcoholismo (Akiskal H. 1996, Gershon E. 1990, Loranger y cols., 1982, Baron y cols., 1985 —en Nurberger J. y Gershon E., 1992—).

Los resultados son controvertidos para el alcoholismo pues, si bien la asociación entre ambas entidades es alta, como se deduce tanto de los estudios familiares como de los epidemiológicos, la base de esa agregación es confusa, y no hay datos para incluir el alcoholismo en el espectro de lo afectivo (Gershon y cols., 1982, Gershon E. 1990, Winokur y Coryell 1991, Coryell y cols., 1992, Winokur 1993, Maier 1996).

En cuanto al trastorno esquizoafectivo (TEA) los datos del estudio del instituto nacional de salud americano (NIMH —*national institute of mental health*—) parecen apoyar la estrecha relación entre los trastornos bipolares y los TEA de tipo maníaco; los TEA tipo depresivo parecen estar más relacionados con la esquizofrenia. No obstante, los resultados en familias son muy contradictorios y de momento no permiten el clarificar la mayor relación genética con una u otra entidad. Los estudios de ligamiento posiblemente permitirán hacerlo en un futuro (Mendlewicz J. 1988, Gershon E. 1990, Nurberger J. 1992).

PSICOPATOLOGÍA DE LA DESCENDENCIA DE PACIENTES AFECTIVOS

Los estudios sobre la descendencia son a menudo mal controlados y los modos de recogida de la información muy variable (información a través de los progenitores o a través de entrevistas directas a los niños); además, pocos hacen un seguimiento de la evolución a lo largo de los años. Por todo ello los datos a veces son dispares y poco comparables.

De los estudios que siguen la evolución de la descendencia de sujetos afectados de trastornos afectivos se puede concluir que, las cifras de trastornos afectivos en hijos de pacientes con trastorno bipolar o depresión unipolar, son más elevadas que en los hijos de grupos control, y también el riesgo mórbido de sufrir trastornos depresivos, de ansiedad y por déficit de atención (Decina y cols., 1983, Gershon y cols., 1985, Hammen y cols., 1987, 1990, Keller y cols., 1986). Respecto a las diferencias entre hijos de padres afectados de trastorno bipolar o unipolar, los resultados son contradictorios, con estudios que encuentran aumento de riesgo en un grupo respecto al otro y otros a la inversa (Hammen y cols., 1990, Nurberger J. 1992). Estos trabajos no permiten discernir sobre el peso del efecto ambiental o de la carga genética en la aparición de trastornos en la descendencia.

En cuanto a los estudios sobre grupos de niños afectados de trastornos afectivos, en todos se encuentran un aumento de las tasas de incidencia de patología afectiva en familiares de primer grado de los probandos, con respecto a el grupo control (Puig-Antich y cols., 1989, Strober y cols., 1988). En ninguno de éstos trabajos citados se evalúan suficiente número de familiares como para hacer un análisis de segregación que confirme o no el peso genético.

Estudios de pedigrí y segregación familiar

Los estudios de pedigrí han tendido a rechazar la hipótesis de la transmisión como locus único. Los datos epidemiológicos (tasas de morbilidad en familiares inferiores a las esperadas si ese fuera el tipo de herencia) tampoco apoyan esta forma de transmisión.

Ya en 1935, Rosanof y cols. proponen la herencia del trastorno bipolar ligada al cromosoma X; Reich y cols. (1969), hace tres décadas sugieren de nuevo la transmisión del cuadro ligada al cromosoma X, ante el mayor riesgo mórbido para los familiares femeninos y la ausencia de transmisión padre-hijo en sus estudios familiares, y lo confirman en posteriores estudios de ligamiento. El hallazgo posterior de transmisión padre-hijo en otros estudios, contradice esta teoría. Tampoco los estudios posteriores de ligamiento, como luego veremos, confirman la transmisión ligada al sexo (Gershon 1990, Berretini 1990, Nurberger J. 1992).

Ante el rechazo de la hipótesis del locus único, la hipótesis a formular es la de la herencia poligénica; pero un trabajo de Gershon y Liebowitz (1975) sobre un grupo amplio de sujetos con enfermedad bipolar y depresión monopolar, no llega a poder diferenciar entre un patrón u otro. La falta de datos de confirmación de uno y otro modelo hace que la hipótesis de un modelo complejo/heterogéneo sea la más probable.

Estudios de ligamiento

Marcadores ligados al cromosoma X

Rosanof en 1935 ya sugiere una herencia de la enfermedad maniaco-depresiva ligada al cromosoma X y Reich y cols. publican la primera evidencia de ligamiento a dicho cromosoma. Los mismos autores encuentran que, en dos linajes de bipolares, se daban juntos el daltonismo (ceguera para los colores verde y rojo, localizada en el mismo cromosoma) y el trastorno afectivo. A partir de ahí se publican una serie de trabajos que confirman el ligamiento. Mendlewicz y Fleiss (1974), publican datos sobre 17 linajes de trastorno bipolar en los que encuentran un ligamiento entre la ceguera para los colores y el grupo sanguíneo Xg, que no se confirma en cambio en los linajes de depresión unipolar; Winokur y Tanna habían obtenido resultados similares en tres familias de bipolares; ambos marcadores –ceguera y grupo sanguíneo– están en zonas extremas del cromosoma X lo que hace que los hallazgos sean inconsistentes pues es poco probable que se transmitan juntos y por tanto que tengan relación con la bipolaridad (Reich y cols., 1969, Winokur y cols., 1969, Mendlewicz y cols., 1974).

En 1980, se lleva a cabo un trabajo en colaboración entre 4 centros (Bethesda, Basilea, Bruselas y Copenhague), promovido por la Organización Mundial de la Salud, sobre 16 familias de bipolares; los resultados abogan por un ligamiento entre la ceguera para los colores y la enfermedad bipolar. Sólo algunas de las familias mostraban un patrón de herencia ligada a X.

En los siguientes 10 años otros autores encuentran ligamiento entre la bipolaridad, el daltonismo y un nuevo marcador localizado en el cromosoma X, en la región denominada Xq.28, el déficit de gluco-6-fosfatodeshidrogenasa; entre ellos Baron y colaboradores (1987) en una muestra de linajes bipolares judíos no Ashkenazi (en un pedigrí Ashkenazi no se confirmaba) y Del Zompo y cols. (1984) en una muestra de linajes Sardos. A pesar de ello, los resultados o no son replicados o son contradictorios en otros muchos (en Merikangas y cols., 1989, Mendlewicz J. 1988, Berretini y cols., 1996, Gershon E. 1990).

Marcadores ligados al cromosoma 11

Utilizando técnicas de recombinación de DNA, Egeland y cols. (1987), estudian linajes de bipolares pertenecientes a la Antigua Orden Amish, población americana que desciende de 30 progenitores emigrados desde Europa en el siglo XVIII y con una gran endogamia y por tanto con gran consanguinidad; encontraron en ellos una estrecha unión entre la enfermedad y dos secuencias del cromosoma 11, concretamente el locus de la insulina y el oncogén

Ha-ras-1. El re-análisis de una versión ampliada del linaje de los Amish no encontró evidencias del ligamiento y un segundo estudio sobre la misma población tampoco (Pauls y cols., 1991). Estudios en otros linajes –islandeses, irlandeses, australianos y norteamericanos–, con la misma técnica, tampoco confirman el ligamiento entre bipolaridad y cromosoma 11 (Hodgking y cols., 1987, Detera-Wadleigh y cols., 1987, Gill M. 1988, Mitchell y cols., 1991); estos linajes tampoco eran compatibles con la herencia ligada a X, por lo que habría un tercer modo de transmisión en ellos.

De la revisión de lo publicado respecto al ligamiento con el cromosoma X y 11 se puede concluir que: quizás ciertos fallos metodológicos son causa de los resultados contradictorios, los datos de estudios familiares (que confirman una mayor proporción de mujeres afectas entre los familiares de primer grado de los probandos bipolares), son compatibles con una herencia ligada a X y en todo caso, a que sea posible la existencia de un subgrupo de trastornos bipolares que sí estén ligados a esa región; los autores calculan que un 40-90% de los bipolares en los que no hay transmisión padre-hijo, lo que supondría un 30% del total de los bipolares. El estudio de los Amish confirma la existencia de al menos éste grupo en que sí se da el ligamiento al cromosoma 11 (es posible que sea una mutación confinada a este grupo tan endogámico). Habría que pensar en que debe haber un tercer subgrupo de bipolares no-ligado-a X, no-ligado-al C.11, que constituyen la mayoría de los casos, la localización de cuyo gen será la tarea más importante para los genetistas.

Antígenos de histocompatibilidad (HLA)

Los resultados respecto a la unión de trastornos afectivos y sistema HLA son muy contradictorios; hay un gran número de publicaciones con resultados positivos unos y negativos otros, posiblemente en parte por discrepancias metodológicas. La opinión generalizada hoy por hoy, respecto a este ligamiento es que es poco convincente.

Otros marcadores genéticos

Hay datos que apuntan hacia un posible gen de vulnerabilidad para el trastorno bipolar cerca del centrómero del cromosoma 18 (Stine y cols., 1995, Gillian y cols., 1995, Nothen y cols., 1996, Berretini y cols., 1997, todos en Berretini y cols., 1997); pero de igual forma hay resultados contradictorios en algunos trabajos (Pauls y cols., 1995, Smyth y cols., 1995, Kelsoe cols., 1995, –en Berretini y cols., 1997–, Maier y cols., 1995). Los resultados en torno a marcadores de otros cromosomas (1,5p, 6, 8, 10, 11q y 12) están por replicar.

También mediante técnicas de ligamiento se ha puesto en relación con la bipolaridad algunos genes candidatos:

—Gen de la tiroxín-hidroxilasa (TH): utilizando polimorfismos del locus de la tiroxinhidroxilasa, se han publicado datos a favor de una asociación entre bipolaridad y gen de la TH pero también datos en contra (Gill y cols., 1991, Kawada y cols., 1995 —en Holmes C. 1997—). En un estudio sobre seis linajes islandeses con gran número de bipolares y depresión unipolar recurrente, Lim y cols. no excluyen el ligamiento en dos de los seis pedigrees (Lim L. y cols., 1993) y dos trabajos recientes encuentran de nuevo evidencia de ligamiento de marcadores polimorfos cerca del gene de la tiroxín-hidroxilasa en el cromosoma 11p15 y trastorno maníaco-depresivo, en una serie de linajes ingleses con trastornos afectivos (Smyth y cols., 1996) y en 64 pacientes con enfermedad maníacodepresiva que se caracterizaban por la aparición de síntomas delirantes durante las recaídas (Meloni y cols., 1995).

—Genes de los receptores dopaminérgicos D1-D2-D4: la mayor asociación parece estar con el D4 (Manki y cols., 1996).

—Gen del transportador de la serotonina: datos éstos que están por replicar, siendo de nuevo los resultados muy contradictorios (Reider y cols., 1996, Holmes C. 1997).

Hoy por hoy, no hay ningún hallazgo a través de las técnicas de ligamiento que sea amplia y unánimemente aceptado.

PRINCIPIOS PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PATOLOGÍA DEPRESIVA

El tratamiento farmacológico de la depresión es sin duda uno de los de mayor rentabilidad en medicina. En el capítulo correspondiente al estudio pormenorizado de psicofármacos son estudiados con detalle los fármacos antidepresivos. En el presente apartado se comentan a grandes rasgos los principios básicos de dicho abordaje terapéutico incluyéndose una tabla con los principales medicamentos, su mecanismo de acción y dosis recomendada utilizados en el tratamiento de la depresión.

Para el empleo correcto de este grupo de fármacos, deben observarse una serie de aspectos que conciernen de forma conjunta a los conocimientos del médico, la familia y el propio paciente sobre la enfermedad depresiva. Deben respetarse escrupulosamente los tiempos de latencia en la respuesta terapéutica, y considerar los puntos que se comentan a continuación al tomar decisiones que cambien en algún sentido el procedimiento terapéutico.

1°. *Información.* El paciente y su familia o entorno, deben ser bien informados de que los síntomas que presenta, constituyen una enfermedad y que el esfuerzo personal, así como los intentos de distracción etc., no incidirán significativamente en la evolución. La tendencia general debe ser desculpabilizar al paciente e indicarle que la mejoría es la regla y no la excepción. El enfermo debe ser comprendido y ayudado pero nunca presionado en relación a su enfermedad. Ello es básico para asegurar el cumplimiento terapéutico y para evitar intentos de cambio de tratamiento o terapeuta a los pocos días de iniciado este. No es raro que un paciente sea asistido por cuatro o cinco facultativos distintos, sin haber efectuado en cada ocasión lo que se denomina un intento adecuado de tratamiento (IAT) que viene definido por la adecuación de la dosis, niveles en plasma, duración de la espera de respuesta y prolongación del tratamiento en caso de mejoría. El médico, debe dar buenas perspectivas de mejoría dentro de los plazos que se señalan más adelante. Así mismo, deben comentarse los efectos indeseables más frecuentes, sin dramatizarlos.

2°. *La eficacia de un tratamiento con fármacos antidepresivos utilizados en monoterapia se sitúa alrededor del 65% de remisiones.* El inicio de la mejoría terapéutica, raramente se produce antes de la 3ª semana de instaurada la dosis completa, pero no es esperable después de la 8ª semana de hacerlo. Algunos autores han sugerido una mayor rapidez de la acción terapéutica para los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), pero esta afirmación no es sustentada con datos controlados. Sin embargo, es cierto que al poder utilizar la dosis completa desde el inicio, puede adelantar en 4-10 días el inicio de la mejoría al no requerir, generalmente, una instauración gradual como los tricíclicos. La ausencia de respuesta después de este período implica que el paciente sea considerado como refractario indicándose la estrategia que se considere más oportuna según la gravedad, duración y estado físico del paciente.

La duración del tratamiento antidepresivo una vez producida la mejoría, no debe ser inferior a 9-12 meses con la misma dosis que el paciente ha requerido para remitir después de un primer episodio. La presencia de un 2º episodio después de un tratamiento correcto, en un período de 3 años, implica una mayor duración del siguiente (alrededor de 2-3 años). La presencia de un 3º episodio en cinco años, implica para muchos autores, un tratamiento indefinido. Se han publicado estudios controlados a largo plazo con ISRS, mostrando una eficacia muy superior al placebo en la prevención de recurrencias (Montgomery et al., 1988). La buena tolerancia de estos fármacos debe mejorar, sin duda, el cumplimiento del tratamiento crónico. Esto es de vital importancia si tomamos en cuenta que el 15% de pacientes depresivos, mueren como consecuencia de conductas suicidas.

3º. *Utilización de una dosis adecuada.* En el caso de los ISRS, viene facilitado por su buena tolerancia y sobre todo, tal como comentábamos más arriba, al ser fármacos de introducción reciente, se han efectuado estudios de dosis-respuesta que adecuaron en su momento la dosificación con la que aparecieron en el mercado, muy próxima a la dosis terapéutica. En el caso de los fármacos tricíclicos, cuya dosis adecuada se conoció con más exactitud a través de la práctica diaria es aconsejable la dosificación progresiva.

En la Tabla XII son mostrados los fármacos con actividad antidepresiva contrastada existentes en el mercado español. La acción farmacodinámica que caracteriza este grupo de medicamentos es el del incremento de actividad sináptica a través del bloqueo de dos tipos de estructuras: transportadores de 5HT (SERT) y nor-adrenalina (NAT) y distintos receptores. El bloqueo de estos últimos, cuando es innecesario como el de los receptores colinérgicos (m1), adrenérgicos o dopaminérgicos induce efectos indeseables pero no incrementan la eficacia. Los fármacos que bloquean escasamente estructuras sinápticas de forma innecesaria se denominan selectivos (ver columna sobre "selectividad" en la Tabla XII). En el apartado de IMAOs la selectividad es referida a la inhibición de la MAO-A únicamente.

Aunque según se desprende de la mayoría de ensayos controlados la eficacia de la mayoría de los antide-

presivos es pareja existen diferencias en su efecto clínico, farmacocinético y de tolerancia que puede hacer más aconsejable uno que otro. Por ejemplo la fluvoxamina dentro del grupo de ISRS induce mejor el sueño que los demás, mientras que la sertralina no tiene ningún efecto sedativo y parece ser más desinhibidora. Entre los fármacos tricíclicos y tetracíclicos, la amitriptilina y la maprotilina son también más sedativas y la clomipramina es más potente inhibiendo la recaptación de serotonina. Los IMAOs son más desinhibidores y requieren un adecuado cumplimiento del régimen dietético restrictivo en aminoácidos precursores.

En cuanto a la introducción de los fármacos ISRS durante los últimos 10 años, ha constituido una mejora en la calidad de vida de los pacientes que los toman constatándose su eficacia antidepresiva en diversos estudios controlados (Amin y cols., 1984, Claghorn y cols., 1992, Dunbar y cols., 1991, Noguera y cols., 1991). Debe constatar, sin embargo, que su rentabilidad terapéutica no supera la de los fármacos clásicos (tricíclicos) y su diferencia respecto a ellos se ciñe al mencionado perfil de tolerancia.

4º. *Aunque las posibilidades de una respuesta terapéutica insuficiente pueden alcanzar el 65% de los casos, deben tenerse en mente las posibilidades de incrementar hasta al menos un 90% la eficacia del tratamiento mediante las distintas estrategias de potenciación* (Tabla XIII).

Tabla XII

Fármacos antidepresivos disponibles en el mercado español, nombre comercial y dosis, clasificados según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Fármaco	Selectivo	Dosis (mg/día)
Bloqueo del SERT y NAT	Imipramina (Tofranil)	NO	100-300
	Amitriptilina (Triptizol)	NO	100-200
	Clomipramina (Anafranil)	NO	75-125
	Venlafaxina (Vandral)	SÍ	75-300
Bloqueo del NAT	Nortriptilina (Martimil)	NO	100-175
	Maprotilina (Ludiomil)	NO	75-150
	Lofrepamina (Deflan)	NO	70-140
Bloqueo del SERT	Fluvoxamina (Dumirox)	SÍ	100-200
	Fluoxetina (Prozac, Reneuron, Adofen)	SÍ	20-40
	Paroxetina (Seroxat, Frosinor, Motivan)	SÍ	20-40
	Sertralina (Besitran, Aremis)	SÍ	50-200
	Citalopran (Seropram, Prisdal)	SÍ	20-60
Bloqueo de los receptores 5HT ₂ post-sinápticos	Nefazadona	SÍ	
Bloqueo adrenoceptores alfa ₂ (también heterorreceptores en neuronas 5HT)	Mianserina (Lantanon)	NO	60-120
	Mirtazapina	SÍ	
Inhibición de la MAO	Fenelzina (Nardelzine)	NO	30-60
	Tranilciproamina (Parnate)	NO	
Inhibición reversible MAO-A	Moclobemide (Manerix)	SÍ	450-900

SERT: transportador de serotonina, NAT: transportador de noradrenalina, MAO: mono-amino-oxidasa, 5HT: serotonina, selectivo: fármaco con escasa actividad farmacodinámica sin relación con la eficacia.

Tabla XIII
Estrategias para la potenciación de los fármacos antidepresivos

Estrategia de potenciación	Posibilidades y conceptos
Optimización	Monitorización, ej: niveles en plasma IMI + DIMI >220 ng/ml Forzar tratamiento inicial (forzar el IAT inicial) # dosis máxima recomendada # mayor duración del tratamiento inicial llegar a 8-10 semanas sin plantear cambios
Adición	Sin variar el tratamiento antidepresivo actual, añadir sustancias sin actividad antidepresiva propia, que pueden "aumentar" la del fármaco antidepresivo: litio, aminoácidos precursores de aminas (triptofano), hormonas (triiodotironina), fenfluramina, pindolol (bloqueo presináptico)
Combinación	Combinación de dos fármacos con actividad antidepresiva reconocida, con diferencias en el mecanismo de acción que los hace "complementarios". ADT + ISRS + ISRN, ADT + IMAO
Sustitución	Cambio de grupo antidepresivo. Frecuentemente al terminar las opciones anteriores con un fármaco principal inicial. El más frecuente es cambiar de tricíclicos o ISRS a IMAOs

IMI = imipramina, DIMI = desmetil-imipramina, IAT = intento adecuado de tratamiento, ADT = antidepresivo tricíclico, ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ISRN = inhibidor selectivo de la recaptación de nor-adrenalina, IMAO = inhibidor de la mono-amino-oxidasa.

Al paciente y a la familia se le debe anunciar esta posibilidad y evitar el desánimo de ambos en caso de producirse esta circunstancia. Es importante transmitir que la alta eficacia del tratamiento supone a veces un gasto importante de tiempo y que "se está trabajando para el futuro". La intención es que el paciente se recupere y garantizar, mientras esté sometido a tratamiento que no volverá a recaer.

TRATAMIENTO DEL EPISODIO MANÍACO Y LA BIPOLARIDAD

El tratamiento del episodio maníaco suele implicar el ingreso en un dispositivo asistencial para pacientes agudos o reagudizados. Habitualmente se utilizan fármacos antipsicóticos sobre todo el haloperidol por su potencia y variedad galénica disponible: inyectables, gotas y comprimidos. Sin embargo el riesgo de una inversión de fase en pacientes con antecedentes de depresión es alto. Por ello es aconsejable limitar el uso de este fármaco al período de "inmanejabilidad" del cuadro clínico, reduciendo las dosis muy rápido con la mejoría al mismo tiempo que son instaurados medicamentos con reconocida eficacia como eutimizantes o profilácticos: litio, carbamazepina, ácido valproico, clonazepán y probablemente la recientemente introducida lamotrigina.

En caso de requerir la utilización de la vía intramuscular, puede ser muy útil al inicio del tratamiento el empleo de zuclopentixol en su forma galénica acu-fase, que garantiza una alta eficacia durante 48-72 horas permitiendo la sedación del paciente cómoda, fácil y con menores riesgos que el haloperidol por

vía intramuscular. Así mismo, la desaparición de su efecto antipsicóticoneuroleptico en un máximo de 3 días, reduce drásticamente el riesgo de inversión de fase que implicaría el uso de otras formas de terapéutica depot.

La reciente introducción de antipsicóticos de menor actividad neuroleptica que los utilizados clásicamente como la olanzapina, risperidona, seroquel etc., abre nuevas expectativas en el tratamiento de los episodios maníacos en cuanto a la reducción del riesgo de inversión de fase en pacientes bipolares, aunque por el momento no están disponibles datos contrastados al respecto.

En cuanto al tratamiento global de la clínica bipolar, está indicado en la casi totalidad de los pacientes el tratamiento profiláctico con eutimizantes, dado que el mejor pronóstico de este tipo de enfermedades se relaciona con la poca recurrencia del trastorno. El principio de tratamiento precoz y enérgico es el que actualmente es preconizado con insistencia dada la alta tendencia a recurrir del fenómeno bipolar (90% de riesgo después de una fase maníaca). El fármaco de mayor rentabilidad económica y terapéutica una vez desmitificada su toxicidad es sin duda el carbonato de litio. Los procedimientos a seguir para su instauración y control son mostrados en la Tabla XIV, siempre en el ámbito de una clínica de litio ya que su estrecho margen terapéutico obliga a una monitorización plasmática de periodicidad al menos bimensual. Su posible toxicidad tiroidea y renal requiere un control de ambos aspectos funcionales, al menos anual. Se trata de una técnica terapéutica segura, eficaz y rentable, siempre que se efectúe correctamente en una clínica de litio.

Tabla XIV
Resumen de los criterios diagnósticos de delirium (CIE-10)

Controles previos	Bioquímica: creatinina, urea, electrolitos, pruebas hepáticas, recuento y fórmula, TSH, T3, T4. Opcional: EKG y EEG. Evaluación clínica previa y criterios de inclusión. Inicio tratamiento con dosis moderadas (800 mg/día), efectuar litemias cada 5 días hasta entre 0,7-1,2. Pasar a control mensual 6 meses y posteriormente bimensual
Controles en cada litemia (mensuales o bimensuales)	Tensión arterial, pulso y características, peso, control otros fármacos y cambios dieta, litemia y niveles plasmáticos de otros fármacos (si los toma). Control de efectos secundarios y estado clínico. Intervalo de última toma de Li. Palpación del cuello (despistaje de bocio)
Controles periódicos (anuales o semestrales)	Creatinina, urea, electrolitos en sangre y orina diuresis, pruebas hepáticas, recuento, fórmula y TSH basal

En caso de refractariedad parcial o total al litio pueden emplearse otros medicamentos ya mencionados, con probada eficacia como la carbamazepina, ac. valproico, clonacepán y probablemente la lamotrigina. En la Figura 1 es esquematizada la guía terapéutica del trastorno bipolar.

Es recomendable en estos aspectos terapéuticos la consulta de guías como las recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales (1994), sobre todo cuando se desea una consulta rápida y práctica sobre qué hacer en cada momento evolutivo de un paciente afectivo.

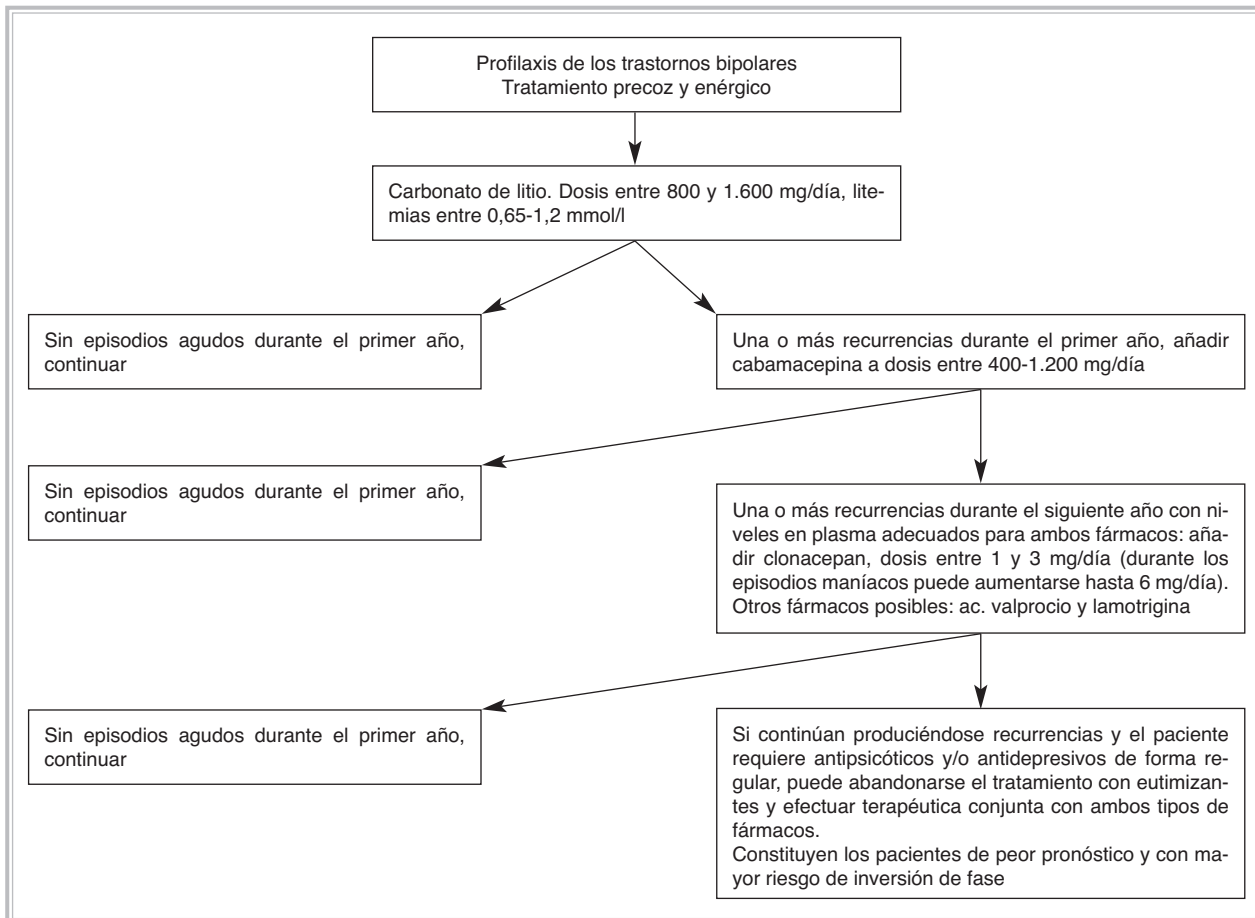


Figura 1

Posible diagrama de secuencias para el tratamiento profiláctico de la enfermedad bipolar con eutimizantes.

DISCUSIÓN

El capítulo sobre las enfermedades afectivas constituye uno de los de mayor entidad en Psiquiatría. Tomando en cuenta la alta prevalencia comentada en el apartado sobre epidemiología así como el riesgo de recaída y recurrencia unido a la más que razonable rentabilidad terapéutica que nos proporciona la actual psicofarmacología, el papel del clínico ante este grupo de trastornos cobra una especial relevancia. Efectuar un diagnóstico correcto sobre una buena base de conocimientos sobre la psicopatología de la enfermedad, escoger un tratamiento adecuado según el mismo y la fase de enfermedad en la que se encuentre el paciente. Indicar un tratamiento para la fase aguda sin dejar de lado las características del curso clínico que comentábamos y finalmente efectuar un pronóstico evolutivo que fija el objetivo terapéutico que debe ser irrenunciable. El clínico nunca se debe dar por vencido ante un trastorno afectivo

de mala evolución, existen demasiados recursos a nuestra disposición para que esta no pueda considerarse una actitud aceptable.

En los próximos años la aparición de nuevos grupos de fármacos eficaces con distintos perfiles farmacodinámicos, los avances en el conocimiento sobre la fisiopatología íntima de este grupo de enfermedades así como sobre el curso evolutivo, deben mejorar todavía más la rentabilidad que supondrá para el paciente la consulta con un médico especializado en Psiquiatría.

Finalmente, vale la pena recordar que es esencial distinguir un trastorno depresivo, de oscilaciones anímicas reactivas a estímulos ambientales y que dependen de él para su mantenimiento. En este sentido cabe señalar, que estas situaciones, con frecuencia diagnosticables de distimia, depresión reactiva o trastorno de adaptación, requieren con frecuencia un abordaje psicoterapéutico focalizado cuyas técnicas y alcance quedan fuera de los objetivos de este capítulo.

Bibliografía

1. Akiskal H. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders beyond the DSM-IV. *J Clinical Psychopharmacology* 1996; vol. 16, n° 2 suppl. 1: 4-14.
2. Akiskal HS, Lemmi H. Clinical, neuroendocrine and sleep EEG diagnosis of "unusual" affective presentations: A practical review. *Psychiatric Clinics of North America* 1983; 6: 69-83.
3. Álvarez E, Pérez-Solá V, Artigas F. Modelo periférico del sistema indolaminérgico. Diagnóstico y pronóstico de la depresión. *Actas del Congreso conjunto de la SEP y SEPB, La Psiquiatría en la Década del Cerebro 1995; 24-28 Octubre, Sevilla.*
4. Álvarez E, Pérez-Solá V, Pérez-Blanco J, Queralto JM, Torrubia R, Noguera R. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affective Disorders* (admitido para publicación 15 noviembre de 1996) 1997.
5. Álvarez E, Udina C, Queralto JM. Factors incating the favorable response of lithium added to the treatment of resistant depressions. *Abstracts of the 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress. Florence. Italy. 1984; 74.*
6. Amin MM, Ananth JV, Coleman BS, Darcourt G, Farkas T, Goldstein B, Lapierre YD, Paykel E, Wakelin JS. Fluvoxamine: Antidepressant effects confirmed in a placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7 (suppl 1): 317-318.
7. Anand A, Charney DS, Delgado PL, McDougle CJ, Heninger GR, Price LH. Neuroendocrine and behavioral responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine (mCPP) in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (11): 1626-1630.
8. Anderson IM, Cowen PJ. Effect of pindolol on endocrine and temperatura responses to buspirone in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1992; 106: 428-432.
9. Anderson IM, Wau CJ, Da Roza Davis JM et al. Decreased 5-HT-mediated prolactin release in major depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 372-378.
10. Angst J. What is the recurrence and prognostic of depression disease?. En: *Long-term Treatment of Depression. De. By SA Montgomery and F Rouillon. Wiley & Sons Ltd. New York. 1992.*
11. Arango V, Emsberger P, Marzuk PM et al. Autoradiographic demonstration of increased 5HT-2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1038-1047.
12. Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT2 binding sites in the frontal of suicide victims and control subjects. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 730-736.
13. Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin (5-HT 2) receptor binding as measured by 3H-LSD in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 1989b; 44: 725-734.
14. Asberg M, Schalling D, Traskman-Bendz L. The Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena. En: H. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology, the third generation of progress. New York: Raven Press. 1987; 655-688.*
15. Asberg M, Thoren P, Traskman L et al. Serotonin depression: A biochemical subgroup within affective disorder?. *Science* 1976; 191: 478-480.
16. Ashcroft GW, Crawford TB, Eccleston D et al, 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal of patients with psychiatric or neurological diseases *Lancet* 1966; 2: 1049-1052.
17. Balldin J, Granerus AK, Lindstedt G, Modigh K, Walinder J. Neuroendocrine evidence for increased responsiveness of dopamine receptors in humans following electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology* 1982; 76: 371-376.
18. Barker EL, Blakely RD. Norepinephrine and Serotonin Transporters. *Molecular Targets of Antidepressant Drugs. En: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.*
19. Baron M, Risch N, Hamburger R y cols. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987; 326: 289-292.
20. Baumann P, Schmoker M, Reyero P et al. Free and bound tryptophan in the blood of depressives. *Acta Vitaminol Enzymol* 1975; 25: 255-261.

21. Berretini W, Ferraro T, Goldin L y cols. A linkage study of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54: 27-35.
22. Berretini W, Goldin L, Gelernter J y cols. X-Chromosome markers and manic-depressive illness. Rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 366-373.
23. Bertelsen A, Harvald B, Hange M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *British Journal of Psychiatry* 1977; 130: 330-351.
24. Biegon A, Essar N, Israeli M, Elizur A, Bruch S, Bar-Nathan M. Serotonin SHT2 receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. *Psychopharmacology*, 1990; 102: 1, 73-75.
25. Biegon A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R. Increased Serotonin 5-HT2 Receptor Binding on Blood Platelets of Suicidal Men. *Psychopharmacology*. 1990; 100: 165-167.
26. Biegon A, Israeli M. Quantitative Autoradiographic Analysis of the effects of Electroconvulsive Shock on Serotonin-2 receptors. In male and female rats. *J Neurochem*. 1987; 48: 1386-1391.
27. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15 (7): 220-6.
28. Bowers RM, Schally RD, Schalch DS et al. Activity and specificity of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *Bioche Biophys Res Commun* 1970; 39: 352-355.
29. Braddock L. The dexamethasone suppression test. Fact and artefact. *British Journal of Psychiatry*. 1986; 148: 363-374.
30. Bridges PK, Bariett JR, Seppinc et al. Precursors and metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the ventricular cerebrospinal fluid of psychiatric patients. *Psychol Med*, 1976; 6: 399-405.
31. Brown WA, Jhonston R, Mayheld D. The 24 hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: Relationships to diagnosis, symptoms and response to treatment. *Am J Psychiatry*. 1979; 1 36: 543-547.
32. Bunney WE y Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-494.
33. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albalo AA, Hasket RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, De Vignel P, Young E. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation and clinical utility. *Arch of Gen Psychiatry* 1981; 38: 15-22.
34. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L. Psychopathology, temperament and past course in primary major depression. II. Towards a re-definition of bipolarity with a new semi-structured interview for depression (SCID). *Psychopathology* 1989; 22: 278-288.
35. Celada P, Pérez J, Alvarez E, Artigas F. Monoamine oxidase inhibitors phenelzine and brofaromine increase plasma serotonin and decrease 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with major depression: relationship to clinical improvement. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 309-315.
36. Celada P, Artigas F. Plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an indicator of MAO-A inhibition in brain and peripheral tissues. *J Neurochem* 1993; 61: 2191-2198.
37. Claghorn JA. A double blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (suppl 4): 25-41.
38. Coccaro EF, Siever EJ, Klar HM et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicide and aggressive behavior *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587-599
39. Coppen A, Prance AJ, Whybrow PC et al. «Abnormalities of indolamines in affective disorders *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 474-478.
40. Coppen A, Wood K. Tryptophan and depressive illness», *Psychol Med* 1978; 25: 49-57.
41. Coppen A. The biochemistry of affective disorders *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264.
42. Coppen AJ, Eccleston E, Peet M. Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients *Lancet* 1973; 2: 60-63.
43. Coppen AJ, Turner PM, Rowsell AR. 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the whole blood of patients with depressive illness. *Postgrad Med J* 1976; 52: 156-158.
44. Coryell W, Winokur G, Keller M y cols. Alcoholism and primary major depression: a family study approach to coexisting disorders. *Journal of Affective Disorders* 1992; 24: 93-99.
45. Cowen PJ, Charic EM. Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 958-966.
46. Cowen PJ, Parry-Billings M, Nfwsolme E. Decreased plasma tryptophan levels in major depression *J Affect Disord* 1989; 16: 27-31.
47. Cowen PJ. Serotonin receptor subtypes in depression: evidence from studies in neuroendocrine regulation. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: S6-S18.
48. Crow TJ, Cros AJ, Cooper SJ et al. Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1561-1569.
49. Chamey D, Southwick S, Delgado P, Hrystal J. Current status of the receptor sensitivity hypothesis of antidepressant action: Implications for the treatment of severe depression. In
50. Amsterdam J (ed). *Pharmacotherapy of depression*. Marcel Dekker, Basel 1990; 13-34.
51. Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT1 binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology* 1990; 102: 544-548.
52. Dam H, Pedersen HE, Gige-Petersen H, Ahlgren P. Neuroendocrine tests in depressive stroke patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18 (6): 1005-1013.
53. Davis KL, Berger PA, Hollister LE, Defraites E. Physostigmine in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 119-122.
54. Decina P, Kestembaum C, Farbev S y cols. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *American Journal of Psychiatry* 1983; 140: 548-553.
55. Delgado P, Price L, Heninger G, Charney D. Neurochemistry. En: E. Paykel (Ed.). *Handbook of affective disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992; 219-253.
56. Delgado PL, Charney DS, Price LH. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced transmission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-418.
57. Del Zompo M, Bochetta A, Goldin I.R, Corsini G.U. Linkage between X-chromosome markers and manic-depressive illness, two Sardinian pedigrees. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1984; 70: 282-287.
58. Dencker SJ, Malm U, Roos BE et al. Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania. *J Neurochemistry* 1966; 13: 1545-1548.
59. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatry Association. Washington DC. 1994.
60. Dunbar GC, Chn JB, Fabre LF. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 394-398. edited by FE Bloom and DJ Kupfer. Raven Press, Ltd. New York. 1995.

61. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL y cols. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325: 783-787.
62. Evans DL, Nemeroff GB. The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis. *J Psychiatr Res* 1987; 21: 185-194.
63. Extein I, Tallman J, Smith CC, Goodwin FK. Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania. *Psychiatry Res* 1979; 1: 191-197.
64. Fabre LF. A double-blind multicenter study comparing the safety and efficacy of sertraline with placebo in major depression. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 353S.
65. Fawcett J, Siomopoulos V. Dextroamphetamine response as a possible predictor of improvement with tricyclic therapy in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25: 247-255.
66. Frank E, Jarrett DB, Kupfer DJ, Grochocinski VJ. Biological and Clinical Predictors of Response in Recurrent Depression: A Preliminary Report. *Psychiatry Research* 1984; 13: 315-324.
67. Frank E, Prien R, Jarrett R, Keller M, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and Rationale for Consensus Definitions of Temms in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*. Vol. 48, 851-855.
68. Frazer AR. Choice of antidepressant based on the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 786-787.
69. García-Sevilla JA, Padró D, Giralt T, Guimon J, Areso P. Alpha-2 adrenoceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression: effect of long-term cyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 125-132.
70. García-Sevilla JA, Udina C, Fuster MJ, Alvarez E, Casas M. Enhanced binding of (3H)-adrenaline to platelets of depressive patients with melancholia: effect of long-term clomipramine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 150-157.
71. García-Sevilla JA, Zis AP, Hollingsworth PJ, Greden JF, Smith CB. Platelet alpha-2 adrenergic receptors in major depressive disorder: binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1327-1333.
72. Gasto C, Vallejo J, Martínez de Osaba MJ. Fijación de 3-H-5HT en plaquetas de pacientes depresivos. en *Aspectos biológicos de los síndromes depresivos*, Monografías Dr. Antonio Esteve 1988; 5: 57-65.
73. Gasto C, Vallejo J, Martínez MJ, Rivera F, Oriola J, Catalán R, Salamero M. Fijación de 3h-5ht en plaquetas de pacientes depresivos. En: *Aspectos biológicos de los síndromes depresivos*. Fundación Dr. Antonio Esteve. Ediciones Doyma. Barcelona 1988; 57-65.
74. Georgotas A, Stokes P, McCue RE, Dubow A, Welkowitz J, Friedman E, Fanelli C, Chang I, Cooper TB. The usefulness of DST in predicting response to antidepressants: a placebo-controlled study. *J Affective Disord* 1986; 11 (1): 21-28.
75. Georgotas A, Schwertzer J, McCue RE, Ammour M, Friedhoff AJ. Clinical and treatment effects on 3Hclonidine and 3H-imipramine binding in elderly depressed patients. *Life Sci* 1987; 40: 2137-2142.
76. Gershon ES. Genetics. En: *Manic-depressive illness*. Ed. Goodwin F. y Jamison K. Oxford University Press, New York, Oxford, 1990: 373-401.
77. Gershon E, Hamovit J, Groff J y cols. A family study of Bipolar I, Bipolar II, Unipolar and normal control probands. *Archives of General Psychiatry* 1982; 39: 1157-1167.
78. Gershon E, McKnew D, Cytryn L y cols. Diagnoses in school-aged children of bipolar affective disorders patients and normal controls. *Journal of Affective Disorders* 1985; 8: 283-291.
79. Gershon S, Shaw F.H. Psychiatric sequelae of chronic organophosphorus insecticides. *Lancet* 1961; 1: 1371-1374.
80. González-Sastre F, Mora J, Guíllamat R, Queraltó JM, Alvarez E, Udina C, Massana J. Urinary phenylacetic acid excretion in depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 208-210.
81. Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. Capítulo 17; Oxford University Press, New York, Oxford, 1990.
82. Goodwin FK, Sack RL. Central dopamine function in affective illness: evidence from precursors, enzyme inhibitors, and studies of central dopamine turnover. En: Usdin E, ed. *Neuropsychopharmacology of monoamines and their regulatory enzymes*. New York: Raven Press; 1974: 261-279.
83. Goodwin PK, Bunney WE. «Depression following reserpine: a re-evaluation», *Seminars in Psychiatry* 1971; 3: 435-448.
84. Hammen C, Burge D, Burney E y cols. Longitudinal study of diagnosis in children of women with unipolar and bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 1112-1120.
85. Hammen C, Gordon D, Burge D. y cols. Maternal affective disorder illness and stress; risk for children's psychopathology. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144: 736-741.
86. Healy D, O'Halloran A, Carney PA. Platelet 5-HT uptake in delusional and non delusional depressions. *J Affect Disord* 1986; 10: 233-239.
87. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Serotonin function in depression: prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 398-402.
88. Heninger GR, Charney DS, Delgado PL. Neurobiology of treatments for refractory depression. En: Tasman A, Goldfinger S, Kaufman C (ed.), *Review of psychiatry*, vol. 9 American Psychiatric Press, Washington D.C. 1990; 33-58.
89. Hirschfeld RMA, Koslow SH, Kupfer DJ. The Clinical Utility of the Dexamethasone Suppression Test in Psychiatry. *JAMA* 1983; 250-16: 2172-2174.
90. Holmes C, Lovestone S. The molecular genetics of mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 1997; 10: 79-83.
91. Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. En: *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Ed. Bloom y Kupfer. Raven Press, New York, 1995.
92. Humphrey PPA. International union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.
93. Janowsky D, Overstreet D. Role of Acetylcholine Mechanisms in the Affective disorders. En: Bloom F, Kupfer D. (Ed.) *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, 1995; 945-957.
94. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. Antagonistic effect of physostigmine and metilphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1370-1376.
95. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2: 632-635.
96. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 542-547.
97. Jimerson DC. Role of dopamine mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 515-511.

98. Joffe R, Levitt A. The thyroid axis and psychiatric illness. American Psychiatric Press. Washington, 1993.
99. Joyce PR. Mood response to methylphenidate and dexamethasone suppression test as predictors of treatment response to zimelidine and lithium in major depression. *Biol Psychiat* 1985; 20: 598-604.
100. Joyce PR. Mood response to methylphenidate and the dexamethasone suppression test as predictors of treatment response to zimelidine and lithium in major depression. *Biological Psychiatry* 1985; 20: 598-604.
101. Kallman FJ. The genetic theory of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1946; 103: 309-322.
102. Keller M, Bearslee W, Dorer J y cols. Impact of severity and chronicity of parental affective illness on adaptive functioning and psychopathology in children. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 930-937.
103. Kendler KS, Heath A, Martin N, Eaves LJ. Symptoms of anxiety and symptoms of depression: same genes, different environments?. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44: 451-457.
104. Kendler KS, Neale MG, Kessler RC y cols. A population based twin study of major depression in women: the impact of varying definitions of illness. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49: 257-266.
105. Koyama T, Meltzer HY. A biochemical and neuroendocrine study of the serotonergic system in depression, en Hipplius H, Klemman GL y Matussek N. (eds.), *New results in depression research*, Berlín, Springer-Verlag 1986; 164-188.
106. Kupfer D, Frank E, Carpenter CI y cols. Family history in recurrent depression. *Journal of Affective Disorders* 1989; 17: 113-119.
107. Kupfer DJ. Maintenance treatment in Recurrent Depression: Current and Futures Directions. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 309-316.
108. Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Krieg JC. In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52 (2): 145-153.
109. Lesch KP y cols. Subsensitvity of the 5-HT_{1a} receptor mediated hypothemmic response to ipsapirone in unipolar depression. *Life Sciences* 1990; 46: 1271-1277.
110. Lewinsohn PM, Zeiss AN, Duncan EM. Probability of Relapse After Recovery From an Episode of Depression. *Journal of Abnormal Psychology* 1989; Vol. 98, n° 2, 107-116.
111. Lim L, Guriing H, Curtis D. y cols. Linkage between tyrosine-hydroxylase gene and affective disorder cannot be excluded in two of six pedigrees. *American Journal of Medical Genetics* 1993; 48: 223-228.
112. Linnoila VM, Virkkunen M. Aggression, suicidality and serotonin. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 10 (suppl): 46-51.
113. López-Ibor JJ Jr, Saiz-Ruiz G, Moral Iglesias L. Neuroendocrine challenges in the diagnosis of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1989; supl. 4: 73-76.
114. López-Ibor JJ, Saiz-Ruiz J, Moral Iglesias L. Neuroendocrine challenges in the diagnosis of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1989; supl. 4: 73-76.
115. Lloyd KJ, Farley LJ, Defck JHM et al. Serotonin and 5-hydroxyindol acetic acid in discrete areas of the brain stem of suicide victims and control patients. *Adv Biochem Psychopharmacology* 1974; 11: 387-897.
116. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression», en Bloom FE y Kupfer DJ. (eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*, New York, Raven Press, 1995; 933-944.
117. Maes M, Mincer B, Suy E, Vandervost C, Raus J. Coexisting dysregulations of both the sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in melancholia. *Journal of Neural Transmission* 1991; 85: 195-210.
118. Maier M, Merikangas K. Co-occurrence and cotransmission of affective disorders and alcoholism in families. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168 (suppl. 3): 93-100.
119. Maier W, Hallmayer J, Bondy P y cols. Linkage analysis between pericentromero markers on chromosome 18 and bipolar disorder: a replication test. *Psychiatric Research* 1995; 59: 7-15.
120. Manki H, Kamba S, Muramatsu T y cols. Dopamine D₂, D₃ y D₄ receptor and the transporter gene polymorphisms and mood disorders. *Journal of affective disorders* 1996; 40: 7-13.
121. Mann JJ, Brown RP, Halper JP et al. Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 715-720.
122. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased 5HT-2 and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 954-959.
123. Matsubara S, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Trans* 1991; 85: 181-194.
124. McGuffin P, Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorders. *British Journal of Psychiatry* 1989; 155: 294-304.
125. McGuffin P, Katz R, Rutherford J. Nature, Nurture and depression: a twin study. *Psychological Medicine* 1991; 21: 329-335.
126. Meana JJ, García-Sevilla JA. Increased alpha-2 adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *Journal of Neural Transmission* 1987; 70: 377-381.
127. Meloni R, Leboyer M, Bellivier F y cols. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker (letter). *Lancet* 1995; 345: 932.
128. Meltzer HY, Arola RC, Baber R. Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1322-1326.
129. Meltzer HY, Nash JF. Serotonin and mood: neuroendocrine aspects. En Granten D, Pfaff D, Fuxe K. (eds.), *Neuroendocrinology of mood*, Berlín, Springer-Verlag 1988; 183-209.
130. Meltzer HY, Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M, Perline R. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: enhanced response in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 366-374.
131. Meltzer HY. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 25-31.
132. Mendlewicz J. Genetics of Depression and Mania. En: *Depression and Mania*, p. 197-212. Ed. A. Georgotas y R. Cancro. Elsevier, New-York, Amsterdam. London, 1988.
133. Mendlewicz J, Fleis JL. Linkage studies with X-chromosome markers in bipolar and unipolar illnesses. *Biological Psychiatry* 1974; 9: 261-294.
134. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 368: 327-329.
135. Merikangas K, Spence A, Kupfer D. Linkage studies of bipolar disorders: methodological and analytic issues. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 1137-1141.
136. Mitchell P, Smith G. Hormone responses to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord* 1990; 19: 43-51.
137. Modestin J, Hunger J, Schwartz RB. Depressive effects of physostigmine. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1973 a; 218: 67-77.

138. Moller SE, Kirk L, Brandrup E. Plasma tryptophan in depression. *Biol Psychiatry* 1983; 10: 30-46.
139. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G et al. Reduced corticotropin releasing factor (CRF) binding sites in the frontal cortex of suicides. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 577-579.
140. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984; 226: 1342-1344.
141. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factorlike immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-1344.
142. Noguera R, Altuna R, Alvarez E, Ayuso JL, Casais L, Udina C. Fluoxetine vs clomipramine in depressed patients: a controlled multicentre trial. *Journal of Affective Disorders* 1991; 22: 119-124.
143. Nurnberger J, Gershon E. Genetics. En: *Handbook of Affective Disorders*. Ed. E. Paykel. 2a edición. Churchill Livingstone. 1992: 131-148.
144. Nurnberger JI Jr. Should a biological marker be sensitive and specific?. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 14.
145. O'keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1009-1015.
146. Ogilvie A, Battersby S, Bubb V y cols. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347: 731-733.
147. Ortíz J, Artigas F, Gelpi E. Serotonergic status in human blood. *Life Sci* 1988; 43: 983-990.
148. Pardes H, Kaufmann CH, Pincus H, West A. Genetics and Psychiatry: past discoveries, current dilemmas and future directions. *American Journal of Psychiatry* 1989; 146 (4): 435-443.
149. Pasetow ED, Lautin, A, Wolin A, Rohrs C, Novatt A, Siekierski J, Rotronsen J. The dexamethasone suppression test and response to placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 286-291.
150. Paul DL, Gerhard DS, Lacy LG y cols. Linkage of bipolar affective disorders to markers on chromosoma 11p is excluded in a second lateral extension of Amish pedigree 110. *Genomics* 1991; 11: 730-736.
151. Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 125-132.
152. Pilek JE, Halaris A, Saran A, Marler M. Elevated 3-H-para-aminoclonidine binding to platelet purified plasma membranes from depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 201-210.
153. Post RM, Weiss SR. The neurobiology of treatment-resistant mood disorders. En: F.E. Bloom and D.J. Kupfer (ed) *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Lippincott-Raven Healthcare ED. New Jersey, 1995; 1155-1170.
154. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning, sensitization and kindling: implications for the course of affective illness. En: R.M. Post y J.C. Ballenger (ed) *Neurobiology of Mood Disorders*, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984; 432-466.
155. Price J. The genetics of depressive behaviour. En: *Recent developments in affective disorders*. Ed. A.J. Coppen y A. Walk. *British Journal of Psychiatry special publication*, n° 2, Ashford, 1968.
156. Prien R, Carpenter LL, Kupfer DJ. The Definition and Operational Criteria for Treatment Outcome of Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 1991; Vol. 48: 796-800.
157. Puig-Antich J, Goetz D, Davies M. A controlled family history study of prepuberal major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 406-418.
158. Quintana J. Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression: clinical, therapeutic and biological correlations. *J Affect Disord* 1992; 24: 55-62.
159. Raush JL, Janowsky DS, Risch SC. A kinetic analysis and replication of decreased platelet serotonin uptake in depressed patients. *Psychiatry Res* 1986; 19: 105-112.
160. Recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales. Comité Interhospitalario de Servicios de Psiquiatría. Coordinación: PA Soler y J Gascón. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1994.
161. Reich T, Clayton P, Winokur G. Family history studies: V, the genetics of mania. *American Journal of Psychiatry* 1969; 125: 1358-1359.
162. Reider R, Kaufmann Ch, Knowles J. Genética. En: *Tratado de Psiquiatría*, pag.37-85. Ed. Hales R. Yudofsky S, Talbot J. 2a edición. Ancora, Barcelona, 1996.
163. Reist C, Kauffmann CD, Chicz-Demet A, Chen CC, Demet EM. REM latency, dexamethasone suppression test, and thyroid releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19 (3): 433-443.
164. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1618-1629.
165. Rice J, Reich T, Andreasen N y cols. The familial transmission of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44: 441-447.
166. Rivier C, Rivier J, Vale W. Inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretin in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science* 1982; 218: 377-378.
167. Robins L, Helzer J, Weissman M y cols. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 949-952.
168. Rowntree D, Neven S, Wilson A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1950; 13: 47-62.
169. Roy A, De Jong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 609-612.
170. Rudin E. *Zur Vererbung und Neuenstehung der Dementia Praecox*. Berlin, Sprin-Verlag, 1916.
171. Rush AJ, Roffwarg HP, Giles DE, Schlessler MA, Fairchild C, Tarell J. Psychobiological predictors of antidepressant drug response. *Pharmacopsychiat* 1983; 16: 192-194.
172. Sabelli HC, Fawcett J, Javaid JI, Bagri S. The methylphenidate test for differentiating desipramine-responsive from nortriptyline-responsive depression. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 212-214.
173. Sarnas MJ, Artigas F, Martínez E, Gelpi E, Alvarez E, Udina C, Casas M. Decreased plasma serotonin in melancholic patients; a study with clomipramine. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1429-1438.
174. Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent Studies on norepinephrine systems in mood disorders. En: Bloom F y Kupfer J. (ed). *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, 1995.
175. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.

176. Schittcatte M, García-Valentin J, Charles G, Machowski R, Pena-Othaik MJ, Mendlewicz J, Wilmote J. Efficacy of the clonidine REM suppression test (CREST) to separate patients with major depression from controls; a comparison with three currently proposed biological markers of depression. *J Affect Disord* 1995; 33 (3): 151-157.
177. Shopsin B, Feiner NF. Serotonin and depression. A brief review. *Adv Biol Psychiat* 1984; 14: 1-11.
178. Shopsin B, Friedman E, Gershon S. Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 811-819.
179. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1017-1031.
180. Siever LJ, Murphy DL, Slater S et al. Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: an evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci* 1984; 34: 1029-1039.
181. Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. En: Meltzer HY (ed), *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York 1987; 493-504.
182. Siever LJ, Kafka MS, Insel TR, Lake CR, Murphy DC. Effect of clorgyline administration on human platelet alpha-adrenergic receptor binding and platelet cyclic AMP responses. *Psychiatry Research* 1984; 9: 37-44.
183. Smyth C, Kalsi G, Brynjolfsson J y cols. Further test for linkage of bipolar affective-disorder to the tyrosine-hydroxylase gene locus on chromosome 11p15 in a new series of multiples British affective disorder pedigrees. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 271-274.
184. Stahl SM. The human platelet. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 509-516.
185. Strober M, Morell W, Burroughs J. y cols. A family study of bipolar I disorders in adolescence. *Journal of Affective Disorders* 1988; 15: 255-268.
186. Thakore JH, O'Kane V, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin responses in mania: Evidence for serotonergic subsensitivity. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1460-1463.
187. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Geneva. 1992.
188. Torgersen S. Genetic factors in moderately severe and mild affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 222-226.
189. Tuomisto J, Tukiainen E, Ahlfors UG. Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from patients with endogenous depression. *Psychopharmacology* 1979; 65: 141-147.
190. Udina C, Alvarez E, Casas M, Guillamat R, Ordoñez J, Rodríguez Espinosa J. El test de supresio amb dexametasona en pacients depressius inicialment no supressors: evolucio i implicacions neuroendocrines. *Annals de Medicina* 1984; 70: 130-134.
191. Udina C, Alvarez E, Casas M, Torrubia R. El test de supresión con dexametasona en los trastornos depresivos: prediccion de respuesta antidepresiva. En: Aspectos biológicos de los síndromes depresivos. Editor: J.A. García Sevilla. Monografías Dr Antonio Esteve. Ediciones Doyma. Barcelona 1988; 5: 75-82.
192. Von Knorring A, Cloninger C, Bohman M, Sigvardsson S, An adoption study of depressive disorders and substance abuse. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40: 943-950.
193. Wachtel H. Dysbalance of neuronal second messenger function in the aetiology of affective disorders: a pathophysiological concept hypothesising defects beyond first messenger receptors. *Journal of Neural Transmission* 1989; 75: 21-29.
194. Weissman M, Gershon E, Kidd K y cols. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 13-21.
195. Weissman M, Warner V, Wickramaratne y cols. Early onset of Major Depression in parents and children. *Journal of Affective Disorders* 1988; 15: 269-277.
196. Weissman MM. Cross National Collaborative Group. The changing rate of major depression: crossnational comparisons. *JAMA* 1992; 268: 3098-3105.
197. Wender H, Kety S, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 923-929.
198. Wilson MA, Molliver ME. The Organization Of Serotonergic Projections To Cerebral Cortex In Primates: Regional Distribution Of Axon Terminals. *Neuroscience* 1991; 44: 537-553.
199. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. En: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, edited by Floyd E. Bloom and David J. Kupfer. Raven Press, Ltd, New York 1995; 921-931.
200. Winokur G, Coryell W. Familial alcoholism and primary unipolar major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 184-188.
201. Winokur G, Coryell W, Endicott J y cols. Further distinct between manic-depressive illness and primary depressive disorder (unipolar). *American Journal of Psychiatry* 1993; 150: 1176-1181.
202. Winokur G, Tanna V. Possible roll of X-linked dominant factor in manic-depressive illness. *Diseases of Nervous System* 1969; 30: 39-94.
203. Wood K, Coppen A. Alpha-2 adrenergic receptors in depression. *Lancet* 1982; 1: 1121-1122.