



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 15

Número 6

Junio de 2004

Diagnóstico y manejo de los trastornos mentales en el postparto: una revisión

■ Desde el punto de vista de la medicina psicológica, la maternidad es una de las experiencias humanas más complejas. Las mujeres que recientemente han tenido un parto son vulnerables a todo el espectro de los trastornos mentales en general, así como a aquellos síntomas que resultan de los cambios físicos y fisiológicos que se suceden después del nacimiento de un hijo. La previa clasificación bajo tres rubros –la tristeza de la maternidad, la depresión postparto y la psicosis postparto (o puerperal)- se considera ahora como obsoleta y simple. Actualmente hay una tendencia a establecer una clasificación en cuatro grupos que incluye los siguientes apartados: psicosis, trastornos de la relación madre-hijo, depresión y un grupo misceláneo de trastornos relacionados ya con la ansiedad ya con el estrés. A su vez estos cuatro grupos se subdividen en entidades específicas.

La Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) publicó recientemente en su órgano oficial de difusión, una revisión de estos conceptos en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y prevención. Asimismo, agrega al final de la revisión conceptual, algunos comentarios de expertos en relación a cómo estos cambios deberán impactar la futura clasificación internacional de las enfermedades (CIE 11). A continuación resumimos la manera en que se propone clasificar a las distintas entidades.

Psicosis

Este grupo de subdivide en tres subtipos: psicosis orgánicas, psicogénicas y bipolar/polimórficas. Las psicosis orgánicas incluyen a la psicosis post-ecláptica y a la inafectiva. Si bien el uso de antibióticos y los cuidados prenatales han casi eliminado estas entidades, aún subsisten en ciertos países de bajo nivel socio-económico. Algunos datos recientes de incidencia de psicosis ecláptica y post-ecláptica en la India se semejan a los de Europa hace más de 100 años. En las psicosis psicogénicas, el contenido (habitualmente delirios), así como su inicio, curso y

evolución, están íntimamente asociados con la experiencia de un estado severo de estrés. La celotipia que se inicia en el puerperio es un ejemplo de estas situaciones. La mayoría de los casos de psicosis puerperal tiene características maníacas y de hecho, hay una liga estrecha entre el puerperio y el trastorno bipolar. La CIE 10 recomienda clasificar a los trastornos del post-parto de acuerdo con la sintomatología que presenten. No obstante, hay una categoría especial para los trastornos del puerperio (F53), que para la mayoría de los clasificadores resulta innecesaria y que recomiendan no usar ya que basta con agregar al código del diagnóstico principal un código adicional para identificar que la sintomatología se está presentando durante el puerperio (099.3). Los actuales datos epidemiológicos hacen un cálculo según el cual la prevalencia de la psicosis post-parto es de 1/1000 nacimientos. El diagnóstico no presenta problemas, ya que la aparición de delirios, alucinaciones, catatonia o manía ocurre de manera súbita y durante el periodo inmediato al parto. El tratamiento es básicamente con antipsicóticos, dentro de los cuales, los de segunda generación son preferibles debido a que tienen menos efectos secundarios. En los casos severos se recomienda el manejo intrahospitalario. La tasa de recurrencia en las pacientes maníacas es de uno de cada cinco embarazos y las madres con antecedentes de cuadros previos de manía no puerperal tienen un riesgo incrementado. Existe evidencia de que el uso del litio inmediatamente después del parto reduce este riesgo.

Contenido

Diagnóstico y manejo de los trastornos mentales en el postparto: una revisión	31
Debate sobre el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en niños y adolescentes	33
La eficacia del divalproato en las diversas formas de la manía y en el amplio espectro del trastorno bipolar	35

Trastornos de la relación madre-hijo

El desarrollar una relación con el recién nacido es la tarea psicológica más importante durante el puerperio. Las alteraciones en este proceso han sido identificadas desde hace mucho tiempo y se han descrito como actitudes de rechazo, maltrato infantil e inclusive infanticidio. El síntoma esencial de esta condición es una alteración emocional de la madre que la lleva al desarrollo de manifestaciones de ira patológica. Sin embargo, el concepto de depresión postnatal con trastornos en la relación madre-hijo no es aplicable a esta situación ya que no refleja la verdadera condición de alteración emocional circunscrita específicamente a lo relativo a los lazos de apego entre la madre y su hijo. Es una entidad poco identificada, en parte debido a que no se encuentra especificada en los sistemas actuales de clasificación. Se han hecho esfuerzos por tratar de incluirla dentro de las clasificaciones, sin embargo no es una tarea fácil ya que los trastornos en la relación de la madre respecto a su hijo difícilmente se consideran como una patología.

Se calcula que de las mujeres referidas a consulta psiquiátrica después del parto, de 10 a 25% presentan estas manifestaciones. Los niveles del trastorno son variables y pueden ir desde expresar la idea de que desearían dar al niño en adopción o de que alguien más se encargara de su cuidado, hasta manifestar irritabilidad, ansiedad, verborrea y actitudes de amenaza de violencia física. Desde luego que estos cuadros, en sus formas más severas, pueden formar parte de las psicosis postparto. Suelen mejorar en el momento en el que se implementa un tratamiento. Las intervenciones psicológicas ayudan a que la madre aprenda a disfrutar el contacto con el producto.

Depresión

El término “depresión postnatal” es un concepto de mucha utilidad y uso generalizado, ya que reduce el estigma de la idea de enfermedad mental de las mujeres. Sin embargo, desde el punto de vista médico es poco aplicable. No se ha establecido una relación causal estrecha entre el parto y la depresión. Los estados depresivos son relativamente frecuentes en las mujeres en cualquier momento del ciclo vital: en la edad adulta, en la etapa fértil, en el climaterio y en la senectud. No se han encontrado diferencias en la incidencia de cuadros depresivos entre mujeres que recientemente han tenido un parto y mujeres en otras etapas de la vida. Tampoco hay evidencia de que la depresión en esta etapa incremente el riesgo de ideación o intento suicida.

La depresión postnatal es una entidad con sintomatología muy variada. Algunas mujeres presentan principalmente síntomas relacionados con situaciones de estrés; algunas, síntomas obsesivos y otras más sintomatología ansiosa con pocos elementos depresivos. Aun las que tienen cuadros depresivos “puros” presentan diversas tipos de manifestaciones como sintomatología distímica, episodios establecidos en el embarazo y que persisten en el puerperio, manifestaciones depresivas correspondientes a un trastorno bipolar, etc.

En los últimos años ha surgido un buen número de

publicaciones internacionales sobre este tema. Es claro que la depresión en el postparto no es algo exclusivo de los países industrializados sino que se puede presentar en cualquier zona geográfica independientemente de los factores socioeconómicos y de los culturales. No ha sido tampoco una sorpresa el encontrar que sus factores causales son los mismos que se dan en cualquier otro tipo de depresiones: factores genéticos, tendencia previa a la depresión, relaciones interpersonales conflictivas, situaciones estresantes, falta de redes de apoyo y aislamiento social. El objetivo que se persigue en su reclasificación es poder situar a la depresión que se presenta en la etapa del postparto como una entidad muy amplia y de muy diversas manifestaciones, de tal forma que se facilite su reconocimiento y se implemente un tratamiento adecuado y oportuno. Aunque las consecuencias de un estado depresivo no son universales, invariablemente generan alteraciones en la familia y sobre todo en el cuidado del infante. El riesgo de la conducta suicida no es algo infrecuente y conlleva probabilidades, si bien afortunadamente en casos muy aislados, de incluir conducta filicida. Sin embargo, algunos estudios llevados a cabo en Canadá, Finlandia y Dinamarca han detectado que las tasas de suicidio en las mujeres durante los 12 meses posteriores al parto, son menores en comparación con las encontradas en la población femenina en general.

Se han desarrollado instrumentos clínicos de tamizaje, como la Escala de Edimburgo de Depresión Postnatal, que ayudan al reconocimiento temprano de cualquier cuadro psiquiátrico de inicio en el postparto. Esta escala en particular, se ha traducido a diversos idiomas y hay por lo menos 18 estudios de validación documentados. Otro aspecto importante que se aborda en la revisión de esta categoría es el del tratamiento. Si bien un buen número de casos puede salir adelante con intervenciones de tipo psicoterapéutico, otros casos van a requerir necesariamente el uso de antidepressivos. El tema es motivo de controversia ya que implica tomar una decisión entre no dar medicación para poder continuar con la lactancia o bien, administrarla y suspender esta última. En los últimos años la bibliografía sobre el tema se ha enriquecido enormemente. Parece ser que el consenso general sobre la decisión es el no restringir el uso de antidepressivos cuando sea muy necesaria su prescripción, pero tampoco suspender la lactancia mientras se estén utilizando. Si bien es cierto que el organismo del recién nacido está en riesgo debido a la inmadurez de algunos de sus órganos y a otras características tales como: falta de grasa corporal, menor unión a proteínas plasmáticas, inmadurez funcional de hígado y riñón y falta de establecimiento de la barrera hemato-encefálica, la evaluación de casos documenta pocos episodios adversos. Su uso es recomendable, entonces, bajo vigilancia, durante el periodo de lactación.

Grupo misceláneo de entidades relacionadas con el estrés y la ansiedad

Dentro de este grupo se incluye a los trastornos que emergen como consecuencia de un parto estresante y complicado, y abarca los trastornos específicos de ansiedad,

los temores obsesivos de dañar involuntariamente al infante y a otras formas de preocupaciones morbosas.

En los trastornos que se presentan como consecuencia de un parto estresante y complicado se incluyen al trastorno de estrés postraumático (TEP) y a los trastornos querellantes. Hay varios estudios que documentan que el TEP postparto se presenta en 5% de todos los partos atendidos en medio hospitalario. Se relaciona con experiencias de dolor intenso y pérdida del control. Las características son esencialmente iguales a las del TEP en otras condiciones y a veces generan problemas a largo plazo como la evitación de un nuevo embarazo. En los trastornos querellantes, la madre, debido a la experiencia de una situación obstétrica complicada, expresa sentimientos de enojo e irritabilidad por considerar que recibió un manejo erróneo o poco cuidadoso. Estos sentimientos duran por meses, generan dificultades interpersonales y no es infrecuente que se confundan con estados depresivos.

Se considera que los trastornos específicos de ansiedad con mucha frecuencia se subdiagnostican, y pueden ser más comunes que los estados depresivos. Una revisión de ocho estudios encuentra que durante el puerperio 44% de las mujeres que ya presentaban crisis de angustia previa tuvieron exacerbación de las mismas, mientras que 10% presentó estos cuadros por primera vez. Las clasificaciones actuales dan los criterios de diagnóstico para los trastornos de ansiedad en general, pero sin especificar otro tipo de condiciones circundantes a las manifestaciones. De acuerdo con el autor de esta revisión, esa será la tarea que deberá realizar la siguiente generación de clasificaciones internacionales. Se ha descrito dentro de este grupo al temor excesivo sobre la responsabilidad que implica tener al infante a su cargo. Muchas madres se ven protegidas de esta situación por el apoyo familiar, pero puede llegar a ser un problema en las familias nucleares o aisladas. El temor a la muerte súbita es también generador de ansiedad en grados patológicos. La madre puede pasar la noche entera despierta vigilando la respiración del hijo. En la presencia de niveles elevados de ansiedad es necesario implementar un tratamiento farmacológico. Las benzodiazepinas deben usarse con cautela durante la lactancia ya que el infante las absorbe en buena cantidad, y su metabolismo hepático es más lento. Se ha descrito que el uso de diazepam causa letargo y pérdida de peso. Las técnicas de psicoterapia conductual, si hay acceso a ellas, representan una buena ayuda.

La obsesión de daño al niño fue uno de los primeros trastornos psiquiátricos del puerperio en ser descrito. El síntoma fundamental es la presencia de impulsos de atacar al hijo. La madre habitualmente es afectuosa y dedicada al niño, pero experimenta súbitamente impulsos extraños de daño que se acompañan de fantasías sobre la reacción de la familia si se lleva a cabo el hecho. El contenido de las ideas puede incluir abuso sexual. El tratamiento incluye abordajes psicoterapéuticos y en ocasiones antidepressivos. Es importante no prohibir el contacto con el niño, para que la madre sienta que puede controlar su conducta y que no está generando problemas. Otras ideas mórbidas obsesivas incluyen a la dismorfofobia basada en los

cambios físicos que generó el embarazo, y en los celos conjugales que en ocasiones son producto de los cambios en la vida sexual que se presentan como consecuencia del estado puerperal.

Finalmente, la revisión enfatiza la necesidad de crear grupos multidisciplinarios de especialistas para enfrentar el reto de los trastornos psiquiátricos del postparto en los campos de terapia, prevención, entrenamiento e investigación en esta área.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

BROCKINGTON I: Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. *World Psychiatry*. Official J World Psychiatric Association, 3(2): junio, 2004

OATES MR, COX JL, NEEMA S y cols.: Postnatal depression across countries and cultures: a qualitative study. *Br J Psychiatry* 184 (Supl. 46):10-17, 2004.

Debate sobre el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en niños y adolescentes

■ En el mes de abril de 2003 el Comité Británico para el estudio de la seguridad de los medicamentos, estableció un grupo de trabajo de expertos para evaluar la seguridad del uso de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) en menores de edad. En el mes de diciembre, el grupo emitió la siguiente declaración: “una vez evaluada toda la evidencia accesible, se considera que el riesgo de tratar la depresión en sujetos menores de 18 años con algunos ISRS, sobrepasa el posible beneficio de los tratamientos”. Así también, en su comunicado cita la declaración de la Agencia Regulatoria Británica de Medicamentos y Salud (MHRA), que estableció que la mayoría de los ISRS –los antidepressivos más prescritos– no son adecuados para utilizarlos en pacientes menores de 18 años. Si bien esta declaración de la agencia gubernamental fue considerada como una sugerencia y no como una prohibición definitiva, muchos clínicos en el Reino Unido la tomaron como tal e inclusive esa fue la interpretación que le dieron la mayoría de los medios de comunicación. Por su parte, la agencia estadounidense FDA, al considerar este análisis, tomó una política más conservadora, limitándose a emitir solamente una información suplementaria sobre las medidas de precaución para quienes prescriben antidepressivos a este grupo de población. Estos anuncios iniciaron un acalorado debate alrededor del tema, el cual ha atraído el interés de los medios. Desde entonces, la MHRA ha publicado resúmenes sobre la evidencia en la cual basaron su decisión, mientras que la FDA ha publicado, a su vez, la documentación que avala el trabajo sobre el tema y que actualmente aún sigue en curso. Adicionalmente, han aparecido revisiones académicas

sobre el tema en revistas médicas importantes como *Lancet* y *British Medical Journal*. Si bien al momento actual todavía no se soluciona por completo el debate -y mientras más información se acumula, más se cuestiona la forma en que se obtuvieron los datos sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos en niños y adolescentes-, esta discusión ha generado una aportación que se puede considerar como favorable, ya que alerta a los clínicos sobre cómo interpretar adecuadamente la información que se publica sobre los ensayos clínicos en psicofarmacología en general y específicamente en el tratamiento de menores de edad.

La medicina de la infancia y adolescencia (incluyendo a la psiquiatría infantil y a la pediatría) se ha mantenido tradicionalmente en una posición complicada con respecto al uso de medicamentos. La carencia de estudios de buena calidad que permitan definir la indicación del uso en población de esa edad, motiva que los médicos extrapolen los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos en adultos. El problema principal es que se carece de estudios bien diseñados para tener las bases suficientes que sustenten su utilización sin riesgos y con probabilidades de beneficios. De hecho, en sus últimos comunicados, la FDA ha invitado a las compañías farmacéuticas a promover el desarrollo de estudios de diversos fármacos en niños y adolescentes, que aporten la información necesaria para su prescripción. Al parecer los estudios al respecto que se han publicado hasta este momento generan muchas dudas sobre su grado de validez tanto externa como interna. Un ejemplo de ello fue que la FDA advirtió sobre el incremento en los niveles de riesgo de suicidio, sólo cuando los datos de los estudios se analizaron con base en la respuesta individual de cada paciente y no mediante el análisis global de los resultados que se habían publicado originalmente. Fue entonces cuando se encontró que los datos originales se habían documentado como de “labilidad emocional”, un término que no señalaba el verdadero incremento del riesgo. Independientemente de este posible sesgo del informe, las revisiones de los estudios han hecho énfasis en el peculiar diseño de los ensayos, lo cual facilita la interpretación confusa de los datos obtenidos. Esto lleva a considerar que de igual manera se podría estar sobrevalorando el riesgo ya que en los 1700 pacientes evaluados, provenientes de todos los estudios, no se presentó ningún caso de suicidio consumado.

La revisión de Jureidini, publicada en la revista *British Medical Journal*, enfatiza cierto escepticismo respecto al diseño metodológico de los estudios clínicos que han llevado al desarrollo de este debate. Critica especialmente la validez interna de los ensayos y presenta pruebas que sugieren que los autores (apoyados por la industria farmacéutica), exageraron los resultados positivos al citar selectivamente los datos obtenidos, hacer una revisión *post hoc* de las medidas primarias de respuesta y no documentar de manera completa los efectos adversos. En la revista *Lancet*, Whittington y colaboradores publican un meta-análisis que compara los datos obtenidos, tanto de los estudios publicados como de los no publicados. Al hacerlo muestra un evidente sesgo de publicación a favor de los

resultados positivos. La efectividad que se atribuye a los diversos ISRS, desaparece cuando se presentan los datos de los estudios no publicados. Los autores señalan que, tomando en cuenta estos resultados, no hay bases suficientes para llegar a conclusiones adecuadas respecto a las reacciones adversas y al incremento del riesgo de suicidio que estos fármacos puedan tener en las poblaciones mencionadas; sin embargo, tampoco ofrecen pruebas que permitan considerar que estos tratamientos son eficaces: por lo tanto, se deberán emplear con precaución.

Un comentario a estos dos artículos publicado posteriormente, agrega más elementos en relación con la confusión de la información. En primer lugar hace notar que la inclusión de la muestra de sujetos fue limitada, dejando fuera a un buen número de niños y adolescentes que en la práctica clínica hubiesen sido buenos candidatos para recibir estos tratamientos (por ejemplo, los casos muy complicados). Por otra parte considera que el rango de edad de los pacientes incluidos (5 a 18 años) es muy amplio y abarca un rango muy diverso de etapas del desarrollo (lo cual implica la presencia de características clínicas muy distintas). De acuerdo con su consideración, hubiera sido necesario hacer una estratificación en relación con la edad de los sujetos y con la severidad de los cuadros, ya que ambos factores son importantes predictores de respuesta. La carencia de una metodología adecuada puede generar una información equivocada que por una parte, privaría de los beneficios del tratamiento a los subgrupos de pacientes que por sus características pudieran beneficiarse de los medicamentos, y por la otra, desalentaría su prescripción por un temor infundado a los riesgos.

Hay varios aspectos que merecen comentarse, surgidos en el ámbito médico debido a preocupaciones como las mencionadas. Lo primero que resalta es la necesidad de contar con estudios farmacológicos diseñados específicamente para la población en estudio (niños y adolescentes) que puedan resolver las dudas e inquietudes que los actuales estudios han generado, evitando así la extrapolación de los resultados encontrados en la investigación en adultos. Para ello es necesario que las muestras de sujetos se estratifiquen de acuerdo con la edad y la severidad de las manifestaciones, que incluyan además procedimientos de evaluación que permitan identificar con claridad la aparición de efectos indeseables. Indudablemente lo ideal sería que dichos estudios involucraran a grupos de instituciones académicas no ligadas con la industria farmacéutica, pero sin que esto represente que dicha industria se aleje y pierda el interés en el campo. De hecho, un buen número de medicamentos se ha estado utilizando en menores de edad sin que necesariamente exista la indicación aprobada para hacerlo.

Es indudable que el evaluar los efectos farmacológicos que pudiesen ser potencialmente dañinos es un proceso muy complejo. En los estudios farmacológicos dirigidos a buscar la eficacia de ciertos compuestos, se suele pensar más en términos de “cuál es el número de sujetos necesario para identificar las diferencias” o bien “hasta qué punto el grado del efecto terapéutico es clínicamente relevante”; más que eso, lo más importante es definir cuáles son las

simples mediciones clínicas que permitan al final del estudio, encontrar resultados aplicables a lo que el médico hace en su práctica cotidiana. En el caso específico de los ISRS sigue siendo indispensable determinar hasta qué punto la inducción de la ideación suicida es un efecto indeseable del fármaco o bien se trata solamente de un fenómeno intrínseco a la enfermedad que se exacerba temporalmente como parte de la respuesta inicial al tratamiento. Es deseable que dentro de no mucho tiempo este debate llegue a una conclusión definitiva y aceptable.

(María Patricia Martínez Medina)

Bibliografía

JUREIDINI JN y cols.: Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *Brit Med J*, 328: 879 – 882, 2004.

WHITTINGTON CJ, y cols.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363: 1341 – 1345, 2004.

GREEN J: The SSRI debate and the evidence base in child and adolescent psychiatry. *Current Opinion Psychiatry*, 17: 233 – 235, 2004.

La eficacia del divalproato en las diversas formas de la manía y en el amplio espectro del trastorno bipolar

■ En el año de 1995 la Administración Federal de Fármacos y Alimentos (FDA) del gobierno norteamericano, aprobó el uso del Divalproato (DVP) para el tratamiento de la manía aguda. Habían pasado 25 años desde que el único agente hasta ese entonces autorizado para tal condición -el carbonato de litio- fuera previamente aprobado. Esta aprobación se basó fundamentalmente en un ensayo farmacológico doble-ciego, de grupos paralelos, efectuado en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de manía y que se publicó en el año de 1994. En ese estudio se demostraba que tanto el DVP como el litio presentaban una eficacia superior a la del placebo para el control de los síntomas maniacos agudos. Ambos compuestos mostraron una eficacia similar y la magnitud de su superioridad no sólo fue significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.05$), sino que la mejoría fue lo suficientemente evidente para ser corroborada tanto por los clínicos como por los familiares de los pacientes.

Otros estudios posteriores al previamente mencionado revelaron información adicional interesante. Por ejemplo, se encontró que mientras el DVP era efectivo en el control de síntomas, independientemente del número y tipo de episodios previos que el paciente hubiese tenido, el litio tuvo una eficacia menor al DVP y similar a la del placebo en aquellos sujetos con historia de tres o más episodios de depresión a lo largo de la vida. También se demostró que si bien ambos compuestos eran igual de eficaces en los

casos de manía pura, el DVP fue mejor que el litio en otras formas del trastorno bipolar como la manía mixta, la de ciclos rápidos, la asociada a abuso de sustancias y la secundaria a algún trastorno orgánico.

A partir de entonces surgieron nuevos estudios con el DVP que demostraron una eficacia similar a la de la carbamazepina (otro anticonvulsivo también utilizado para el trastorno bipolar) y a la de la olanzapina (un antipsicótico atípico hasta ese entonces sólo indicado para la esquizofrenia). Si bien la comparación con la carbamazepina demostró similitudes, se encontró que la respuesta antimaniaca fue más temprana con el DVP y los efectos colaterales menores. En forma similar, el estudio comparativo con la olanzapina en la manía aguda no mostró diferencias significativas; no obstante el anticonvulsivo generó un menor número de efectos colaterales (sobre todo somnolencia y aumento de peso) en comparación con el antipsicótico y además redujo de manera significativa las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad y las concentraciones del colesterol total. Un segundo estudio comparativo entre estos dos compuestos, pero utilizando una dosis mayor de olanzapina, demostró que ésta fue superior para el control de los síntomas agudos de manía. La diferencia entre los dos estudios pudo entonces deberse a las diferentes dosis utilizadas.

Durante los últimos años se ha intentado comprobar si el asociar fármacos con propiedades antimaniacas puede tener una mayor efectividad que los tratamientos individuales. El razonamiento para dichas combinaciones ha sido el de considerar que la asociación de medicamentos puede beneficiar a aquellos casos complicados en los que los síntomas persisten a pesar de usar dosis elevadas de antipsicóticos o de agentes estabilizadores, administrados de manera individual. Una de estas combinaciones probadas ha sido la del haloperidol con el DVP. Esta asociación demostró que los sujetos que recibieron la combinación presentaron al final del estudio una disminución más evidente de los síntomas maniacos en comparación con quienes recibieron cualquiera de los dos fármacos de manera individual; además de que con dicha combinación las dosis totales de haloperidol requeridas fueron menores. Otro estudio en el mismo sentido valoró si el utilizar olanzapina en asociación, bien sea con DVP o con litio pudiese redituar en un efecto mayor. Los datos encontrados fueron claros en el sentido de que la combinación del antipsicótico atípico con cualquiera de los dos estabilizadores generó un efecto global mayor en comparación con cualquiera de las monoterapias de acuerdo a la reducción total en las calificaciones de la escala de Young para manía (-13.11 vs. -9.10; $p = 0.003$).

Para el clínico que maneja a pacientes bipolares es claro que la principal dificultad en este padecimiento no es tanto el control de los síntomas agudos, sino el eliminar los síntomas residuales una vez que el episodio agudo remite, y el mantener a los pacientes libres de recaídas durante el mayor tiempo posible. Es indudable que en este sentido, la terapia de mantenimiento es vital para lograr una evolución satisfactoria a largo plazo. Los estudios clínicos que han abordado el problema de la terapia de manteni-

miento no tienen más de 3 o 4 años de haberse iniciado. En un principio se efectuaron estudios de discontinuación en los que se suspendía abruptamente la medicación administrada en la fase aguda para elegir a los pacientes que continuarían con placebo o con la medicación, utilizando un procedimiento doble-ciego. Estos diseños afortunadamente fueron abandonados ya que generaban un riesgo mayor de recaída al suspender en forma rápida la medicación. Se sustituyeron por diseños en los que se reduce el fármaco de manera gradual para de reasignar posteriormente a los pacientes que recibirán tratamiento activo o placebo. Un primer estudio llevado a cabo de esta manera y que comparó la eficacia a largo plazo entre el litio, el DVP y el placebo, encontró que las tasas de terminación prematura, por la aparición de cualquier tipo de episodio afectivo, fueron significativamente menores en los sujetos que recibieron DVP, al compararlos con los que recibieron placebo (24% vs. 38%; $p < 0.02$), mientras que los que recibieron litio se colocaron en un nivel de respuesta intermedia. Al hacer un análisis más detallado de los resultados fue evidente que las diferencias encontradas se debieron a las distintas tasas de recurrencia hacia la depresión entre los tratamientos, ya que la recurrencia hacia la manía fue similar para todos los sujetos. Un hallazgo notorio fue que el grupo tratado con litio tuvo una tasa de abandono por intolerancia a los efectos colaterales tres veces mayor en comparación con grupo bajo placebo. Los sujetos que recibieron DVP tuvieron más efectos colaterales que los que recibieron placebo, pero esta diferencia no fue significativa. Probablemente estos resultados influyeron en el cambio de la tendencia prevaleciente en Estados Unidos respecto del tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar, favoreciendo el uso de DVP y disminuyendo el de litio. El tiempo para desarrollar un nuevo episodio no fue diferente entre los grupos, aunque sí hubo una tendencia favorable al DVP. Al definir la tasa de recaída así como el tiempo que transcurrió para que 25% de los sujetos recayera, bien sea en manía o en depresión, se encontró que el tiempo más prolongado correspondió a los que recibieron DVP. Se efectuó además un análisis adicional dividiendo a los pacientes de acuerdo con el tratamiento que habían recibido para controlar el cuadro maniaco agudo, previamente a la instalación del tratamiento profiláctico. Se comprobó que de los que recibieron DVP en la fase aguda, después de 12 meses de tratamiento de mantenimiento, 41% de los que continuaron recibiendo DVP no tuvieron recaídas, mientras que solamente 13% de los que se asignaron a placebo y 24% de los que recibieron litio no recayeron. Estos datos demostraron por primera vez en un estudio con diseño doble-ciego, la relación entre la respuesta aguda y la respuesta de mantenimiento. Se demostró que la mayor eficacia en el mantenimiento se dio en aquellos pacientes con DVP, pero que tenían antecedentes de haber respondido a la fase aguda, con el mismo fármaco. Otro aspecto de importancia que se derivó de este estudio fue el demostrar que cuando los pacientes bajo tratamiento de mantenimiento presentaban un episodio depresivo, este podía tratarse agregando un ISRS. Sin embargo, de los que

estaban bajo placebo 45% no mejoró a pesar de haberse agregado el antidepresivo, mientras que los que estaban con DVP sólo 10% no mejoró al efectuar la combinación. De los que recibían litio hubo más respuesta que en los del grupo placebo, pero menos en comparación con el grupo DVP/ISRS. Los estudios de mantenimiento a largo plazo a veces son difíciles de comparar ya que hay muchas diferencias en las medidas que se utilizan para considerar la eficacia. La forma más simple pero menos precisa de hacerlo es considerar como nuevo episodio la hospitalización del paciente. Sin embargo en ocasiones se encuentran diferencias más sutiles cuando se toman en cuenta otros aspectos como la presencia de síntomas sin que lleguen a conformar una recaída, o bien la tolerancia de los tratamientos y por lo tanto la persistencia en su toma.

Estos resultados han generado un beneficio muy importante en el manejo de la enfermedad bipolar. A partir de ellos empezaron a aparecer una gran cantidad de informes de estudios clínicos con otros medicamentos antiepilépticos y otros antipsicóticos atípicos. Con ello, ahora es un poco más sencillo seleccionar el tipo de tratamiento más adecuado para cada caso en particular, hacer combinaciones farmacológicas racionales o bien modificar y ajustar las dosis de una manera más segura. Con esto la eficacia global de los tratamientos tiende a mejorar sustancialmente.

(María Patricia Martínez Medina)

Bibliografía

BOWDEN C: The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord*, 79: S9 – S14, 2004.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11.
Fax: 5655-04-11.

Suscripción anual 2004

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz
y Elizabeth Cisneros.

