



## NUEVOS HORIZONTES EN LA INVESTIGACIÓN SOBRE LOS TRASTORNOS BIPOLARES.

### **Eduard Vieta.**

Director del Programa de Trastornos Bipolares  
Instituto Clínico de Neurociencias  
Hospital Clínico Universitario,  
Universidad de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalunya, España.



### **Introducción**

Es para mi un placer y un honor impartir la conferencia inaugural del 8<sup>o</sup> Congreso Virtual de Psiquiatría y me gustaría en primer lugar agradecer al Comité Organizador y específicamente a los profesores Jerónimo Saiz, Demetrio Barcia y Pedro Moreno su amable invitación. El Congreso Virtual de Psiquiatría ha resultado un éxito desde sus inicios, como lo prueba que haya alcanzado esta 8<sup>a</sup> edición, y demuestra que el progreso y la tecnología al servicio del mismo son imparables. Tal como brillantemente describió Stephen Jay Gould, la evolución no avanza a velocidad constante, sino más bien a pasos microscópicos, de tamaño variable, que se alternan eventualmente con grandes saltos impredecibles. Lo mismo es aplicable al progreso científico. En esta conferencia intentaremos ofrecer una panorámica de cómo se vislumbra el horizonte del tratamiento del trastorno bipolar, tanto por los avances en investigación básica sobre el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, como por los avances en investigación clínica aplicada al diagnóstico y al tratamiento. Mencionaremos también algunas de las moléculas que se encuentran en fases muy preliminares de investigación, y técnicas físicas y psicológicas que, junto con los tratamientos basados en la química (fármacos y nutrientes), pueden aportar en el futuro cambios cualitativos en el pronóstico de la enfermedad. Mientras que nos sentimos bastante seguros de nuestra capacidad de predicción del futuro más inmediato (por ejemplo, ampliación del uso de antipsicóticos atípicos a dicha indicación), las predicciones más alejadas en el tiempo no pasan de ser mera especulación, y dependerán enormemente de la evolución de otras áreas de conocimiento científico, como la genética o la neuroimagen, y de los recursos que se dediquen a

las mismas. Desafortunadamente, también es predecible que se acentúe la distancia entre los cuidados que podrá recibir un paciente en una sociedad desarrollada, de los que tendrá a su alcance un enfermo de los países en desarrollo. Así, el reto de descubrir nuevos y mejores tratamientos parece más fácilmente alcanzable que el de facilitar el acceso a tratamientos ya disponibles a personas que habitan en países sumergidos en la pobreza o con notables dificultades para proporcionar, debido a su coste, las terapias más modernas a sus ciudadanos.

El trastorno bipolar constituye actualmente un área de conocimiento en franca expansión, tanto desde el punto de vista docente como investigador (1). Para cualquier clínico que siga de cerca las actividades de formación continuada, congresos, publicaciones y demás vehículos de transmisión de la información médica, resultará evidente que la Psiquiatría como disciplina médica, y el terreno de la antiguamente denominada psicosis maníaco depresiva en particular, están alcanzando en los últimos años una merecida notoriedad. Si las décadas precedentes estuvieron dominadas por los hallazgos en el área de los trastornos de ansiedad, las depresiones unipolares y, más recientemente, la esquizofrenia, a la vista de la expectación generada en symposia, congresos, publicaciones y foros de debate, los trastornos bipolares y, -por otros motivos, en los países más evolucionados-, los de la conducta alimentaria, parecen erigirse en los protagonistas de la Psiquiatría en los albores del nuevo siglo. Ello se debe a la confluencia de una serie de factores, que en el caso del trastorno bipolar tienen bastante que ver con cambios en el diagnóstico y novedades en el tratamiento. En el diagnóstico, por la ampliación de las fronteras nosológicas de la enfermedad, tanto por el lado de las psicosis, sustrayendo casuística a la "esquizofrenia de buen pronóstico" (2), como por el lado de las depresiones unipolares y los trastornos de personalidad, a través del trastorno bipolar de tipo II y la ciclotimia (3). En el ámbito de la terapéutica, la aparición de nuevos antiepilépticos como la lamotrigina y la extensión de las indicaciones de los antipsicóticos atípicos, están impulsando enormemente la investigación en el tratamiento de la enfermedad (4). Por otra parte, la existencia de un sólido sustrato genético y neurobiológico, está favoreciendo los trabajos que aspiran a comprender mejor su etiopatogenia y fisiopatología. En cualquier caso, es innegable que el paciente bipolar es, a la vez, un paciente difícil y atractivo. El progreso de la Psiquiatría en las últimas décadas en España (5), ha potenciado más el segundo aspecto que el primero, hasta el punto que actualmente muchos clínicos destacan su especial interés por este tipo de pacientes, cuando hace unos años predominaba quizás en mayor medida una actitud de cautela y de menor entusiasmo. A ello contribuían las frecuentes repercusiones médico-legales de la enfermedad y las dificultades de manejo del litio, arma entonces casi única y delicada para combatir la enfermedad. La tabla 1 muestra algunas de las razones que hacen tan atractiva la investigación y el tratamiento del trastorno bipolar.

En la mayor parte de especialidades médicas, cuyo paradigma son las enfermedades infecciosas, los avances terapéuticos deberían derivarse de avances en el conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad. Así ha sido, por ejemplo, en el caso del SIDA, enfermedad que ha pasado en pocos años de incurable y mortal, a tratable y de relativo buen pronóstico. Desafortunadamente, en psiquiatría los mayores avances terapéuticos han sido más causa que consecuencia de avances etiopatogénicos, y los enfoques empíricos siguen predominando. Ello también ocurre en la clínica, ya que la ausencia de predictores de respuesta a tratamientos obligan a estrategias de ensayo-error con los tratamientos farmacológicos, para desesperación de los pacientes, que desearían una mayor certidumbre en las posibilidades de éxito del tratamiento.

## Genética

Una vez superado, no sin resignación, el cúmulo de alegrías y sinsabores que constituye la historia de la búsqueda del "gen de la bipolaridad", en lo que, como muy propiamente bautizaron Risch y Botstein (6), constituye una auténtica historia maníaco-depresiva de euforias y decepciones, los investigadores de la genética de los trastornos bipolares han empezado a reconocer que es muy improbable que el estudio de un gen individual obtenga resultados concluyentes, dado que el patrón de herencia de la enfermedad parece ser muy complejo. Como resaltan Fañanás y Gutiérrez (7), probablemente se hallan implicados múltiples genes de efecto menor, de escaso valor individual, que los estudios de ligamiento difícilmente podrán identificar (serían necesarias muestras gigantescas). Mayor interés pueden tener, en este caso, los estudios de asociación. Es probable que algunos de estos genes estén implicados en funciones fisiológicas del funcionamiento cerebral y por tanto resulten inidentificables como patógenos, tal como ocurre en la determinación genética del crecimiento celular y algunos tipos de cáncer. Por ello, la investigación está dirigiéndose hacia la identificación de endofenotipos, es decir, de marcadores genéticos de componentes simples de comportamientos complejos. Ejemplos de endofenotipos podrían ser ciertas disfunciones neuropsicológicas (8-9), alteraciones del ritmo circadiano (10), o la propia edad de inicio de la enfermedad (11). Otra estrategia prometedora es el análisis de la expresión genómica por el RNA mensajero (12) y del mecanismo de acción de algunos fármacos, algunos tan clásicos como el litio, alterando la expresión fenotípica de la transcripción del RNA mensajero (13). La tabla 2 indica algunas sugerencias (6) para los futuros estudios de ligamiento en los trastornos bipolares.

Por lo dicho, es muy posible que las estrategias de los investigadores en Psiquiatría genética cambien en un futuro muy cercano. En lugar de insistir en estudios de ligamiento o en la búsqueda de un gen específico, deberán realizarse estudios epidemiológicos que identifiquen sobre grandes muestras marcadores genéticos de vulnerabilidad para los trastornos bipolares o para endofenotipos relacionados. Las tecnologías de análisis múltiples mediante micro-arrays facilitan el estudio simultáneo de gran número de variantes polimórficas simultáneamente. El manejo de tan gran volumen de información precisará de técnicas estadísticas novedosas derivadas de la 'minería de datos'. Sus resultados, combinados con los hallazgos fisiopatológicos sobre el mecanismo patógeno de los factores ambientales, permitirán comenzar a conocer la etiopatogenia de esta enfermedad. Adquirirán enorme importancia también los estudios genéticos que aporten luz sobre el fenómeno de la comorbilidad (14-15). Los estudios farmacogenéticos van también a alcanzar gran relevancia. Quizás no resulte fácil a corto plazo predecir la respuesta terapéutica, aunque hay claros indicios de la participación de factores hereditarios (16), pero sí los fenómenos de intolerancia. Es posible que la culminación del "NIMH Genetics Initiative for Bipolar Pedigrees", un ambicioso plan de investigación del Instituto de Salud Mental de Estados Unidos (17), y del proyecto genoma, recientemente alcanzada (18), también permitan calcular el riesgo relativo de cada individuo de desarrollar la enfermedad y el establecimiento de parámetros mucho más precisos de consejo genético, que es una demanda social acuciante (19). La terapia génica, dada la complejidad de la herencia de la enfermedad, no parece factible a corto plazo, pero constituye una esperanza de futuro en el horizonte.

## Fisiopatología

La obtención de un modelo animal válido de trastorno bipolar permitiría sin duda avanzar de forma sustancial en la comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Por ahora, habrá que conformarse con investigar en otros frentes: por un lado, el del estudio de receptores, mecanismos de

neurotransmisión y segundos mensajeros; éstos tienen especial interés para el estudio del fenómeno del viraje, que deberá ser mejor comprendido (y para ello serán muy útiles los trabajos con cicladores rápidos), y de los episodios mixtos, que plantean notables dificultades metodológicas (20). Por otro lado, los progresos de la neuropsicoendocrinología y la psicoimmunología aportarán mayor luz a estos mismos fenómenos y a eventuales diferencias entre subtipos de trastorno afectivo (21). El papel de los factores neurotróficos en las distintas fases comienza a ser comprendido (22). Las hipótesis del "kindling" y la "sensibilización" (23) han abierto líneas de investigación prometedoras que podrían integrar aspectos de diversa índole: genéticos (24), como las anomalías en la transducción de la señal intraneuronal (25); fisiopatológicos, como la participación del factor liberador de corticotropina, la ACTH y el cortisol (26) en la fase previa al viraje depresivo (27) y maníaco (28); y terapéuticos, como el mecanismo de acción de sustancias tan poco modernas, pero tan importantes, como el litio (29), de algunos antiepilépticos (30-31), y de los antipsicóticos atípicos (32-33). También son previsibles los avances en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de las alteraciones del patrón electroencefalográfico del sueño. La investigación básica deberá, por otra parte, suministrar información aplicable a las alteraciones desencadenadas por las modificaciones de la luminosidad y los cambios estacionales (34-35). Para ello pueden adquirir cierto protagonismo los estudios de estructura molecular cerebral a partir de bancos de cerebros (36-37). Evidentemente, muchos conocimientos se obtendrán a partir de estudios de neuroimagen cerebral (38).

## **Neuroimagen y neuropsicología**

Además de la genética, un campo que se halla en plena expansión en los últimos años es el de la neuroimagen, tanto estructural como funcional, cuya combinación con baterías neuropsicológicas está confirmando la existencia de disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar (39,8). Dichas disfunciones son más sutiles que las propias de la esquizofrenia (40), pero tienen un impacto posiblemente mayor todavía en la calidad de vida y la adaptación social de los afectados (41-43), y podrían ser susceptibles de mejorar con técnicas de rehabilitación neuropsicológica, que están por desarrollar. Las alteraciones neurocognitivas no son exclusivas de los pacientes más graves, y pueden observarse también en quienes padecen trastornos bipolares de tipo II (44). En los próximos años tendremos resultados de estudios neuropsicológicos en sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, que nos permitirán conocer hasta qué punto las anomalías cognitivas son previas o posteriores a la aparición de la enfermedad y a la medicación administrada (45). Los efectos cognitivos de los distintos fármacos deberán ser estudiados con detalle (46-49). Para todo ello, es fundamental corregir los defectos metodológicos que presentan la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha. Las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET) (50) y la espectrofotometría (SPECT) de perfusión (51) y de receptores, junto con las técnicas mixtas de resonancia magnética funcional y espectroscópica (52), el desarrollo de nuevos radioligandos y la combinación o superposición de imágenes multimodales, redundarán sin duda en un futuro próximo en nuevos descubrimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad. La aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de funciones psicológicas puede ser el puente que permita comprender mejor la psicopatología y su sustrato psicobiológico, que aplicado a estos trastornos, facilitará quizás el diagnóstico precoz de sujetos vulnerables o de recaídas en pacientes en remisión. La neuroimagen se convertirá, asimismo, en una herramienta fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos (53). Finalmente, el perfeccionamiento de técnicas de neuroimagen estructural podría permitir, a largo plazo, una mejor identificación de circuitos neuronales específicos implicados en la regulación de los procesos emocionales y cognoscitivos, y una localización más precisa de las áreas implicadas en procesos alterados en la enfermedad.

## Investigación clínica

Posiblemente, el principal progreso realizado en las últimas décadas en éste ámbito ha sido el reconocimiento de formas aparentemente esquizofrénicas de trastorno bipolar (generalmente de tipo I), por un lado, y de formas aparentemente caracteriales (de trastorno bipolar de tipo II y ciclotimia), por otro; es decir, la ampliación de las fronteras nosológicas, el perfeccionamiento del diagnóstico diferencial, y la dimensionalización del concepto de bipolaridad, a través de la idea de "espectro". Próximamente, el perfeccionamiento de las clasificaciones vigentes, mediante estudios prospectivos que analicen el valor relativo de determinados patrones sindrómicos y de curso, permitirá delimitar subgrupos más homogéneos y válidos (54). La incorporación de criterios no estrictamente clínicos, como antecedentes familiares, marcadores biológicos o respuesta a fármacos, a las actuales taxonomías, puede facilitar la delimitación precisa de fronteras diagnósticas, como pretende el futuro DSM-V, aunque también existe el riesgo de que las borre definitivamente. La estrategia del DSM-IV en el caso de los trastornos afectivos ha sido incorporar una larga serie de especificaciones, tanto para el episodio como para el curso de la enfermedad, que permiten una mayor definición de la imagen nosológica. Los riesgos de esta táctica residen en que se puede acabar disponiendo de tantas especificaciones como pacientes. No entraremos aquí a analizar, ni mucho menos a comparar, el valor heurístico del DSM-IV y la CIE-10. Pero sus descendientes deberán incorporar algo más que datos clínicos para poder ir más allá durante el próximo siglo. De hecho, está previsto que el DSM-V, que debería salir alrededor del 2010, incluya no sólo las categorías vigentes sino también información clínica dimensional e información biológica (55). Sin duda, los hallazgos genéticos, neuroanatómico-funcionales y terapéuticos van a modificar el modelo nosológico en un futuro cercano, y, consiguientemente, cabría esperar una mayor precisión terapéutica. Por ejemplo, un mejor conocimiento de la validez diagnóstica del trastorno bipolar III (pacientes depresivos que muestran virajes hipomaníacos al recibir antidepresivos) debería proporcionar mayor confianza a la hora de prescribir, o no, un eutimizante en estos casos. Otro ejemplo con implicaciones terapéuticas, que ya contempla el futuro DSM-V, sería la clasificación de los pacientes según su polaridad predominante (56): los pacientes con tendencia a más episodios maníacos responderían mejor a antipsicóticos atípicos de mantenimiento, asociados a eutimizantes, mientras que los de polaridad depresiva responderían mejor a la asociación de eutimizantes clásicos con lamotrigina (tabla 3). La posible integración en las futuras clasificaciones de las teorías del temperamento afectivo de Kraepelin, rescatadas por diversos autores a lo largo de la historia y más recientemente por Akiskal (57), es un hecho muy probable y del que, desde nuestro punto de vista, deberemos felicitarnos. A pesar de su atractivo, las hipótesis de los defensores del modelo temperamental deberán ser validadas por investigadores independientes. Algunos estudios ya han comenzado a utilizar aspectos temperamentales como eventuales endofenotipos y predictores diagnósticos y evolutivos (58). El análisis científico de los temperamentos hipertímico, irritable, ciclotímico y depresivo, y cuántos más se quieran postular, conjugando información clínica, psicométrica, bioquímica y genética (sin descuidar la neuroimagen), redundará en un mejor conocimiento del sustrato psicobiológico de la bipolaridad, facilitando un mejor conocimiento y capacidad predictiva del curso de la enfermedad, sus variantes, y la vulnerabilidad de los sujetos presumiblemente sanos. Todo ello debería traducirse en predictores de respuesta terapéutica y en un uso más racional de los fármacos y las técnicas psicológicas (59).

## Investigación terapéutica

Durante la última década hemos asistido a una auténtica explosión de nuevas indicaciones y fármacos para el trastorno bipolar, incluyendo nuevos antipsicóticos, nuevos antiepilépticos, y la aplicación de técnicas psicológicas válidas y específicas para el trastorno bipolar. También hemos advertido la necesidad de investigar mejor el uso de antidepresivos para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Algunos antipsicóticos atípicos, según su perfil receptorial (60) han demostrado recientemente que no sólo son antimaníacos sino también fármacos con acción antidepresiva y estabilizadora, lo que supone hasta cierto punto un cambio de paradigma. En un futuro inmediato es previsible un aumento del uso de quetiapina para las fases depresivas y la ansiedad asociadas al trastorno bipolar. Otras fuentes de progreso, paradójicamente, serán las propias de un mejor uso de los tratamientos clásicos, que estamos conociendo mejor ahora gracias a su utilización como comparadores en los ensayos clínicos con los nuevos compuestos. Por ejemplo, se ha confirmado la eficacia a largo plazo del litio en los estudios con lamotrigina, y la conveniencia de litemias estables en un reanálisis de un estudio previo (61), y su notable papel en la prevención del suicidio (62). Otras novedades recientes, quizás no revolucionarias, pero sí importantes en la práctica clínica, son las nuevas formulaciones y formas galénicas de los fármacos existentes: la risperidona de acción prolongada, a la que se unirán otros atípicos en un breve plazo, en forma de inyecciones quincenales, que parece ser muy bien tolerada y puede ser muy útil para pacientes malos cumplidores; la olanzapina y la ziprasidona inyectables de acción rápida; formulaciones líquidas o en sobres, o formas orales de liberación prolongada de algunos antiepilépticos, como lamotrigina, oxcarbacepina y topiramato, y antipsicóticos (quetiapina).

Afortunadamente, las compañías farmacéuticas han descubierto en el trastorno bipolar un nuevo y provechoso mercado, y ello es una magnífica noticia, porque supone una inversión de recursos nunca vista hasta ahora, que sin duda dará sus frutos a corto o largo plazo. Existe un número importante de moléculas potencialmente antipsicóticas, que exponemos en la tabla 4. Básicamente, explotan tres mecanismos de acción (63): acción combinada sobre receptores D2 y otros receptores no dopaminérgicos, como la mayoría de los antipsicóticos atípicos disponibles en la actualidad, acción dopaminérgica sobre otros receptores distintos de los D2, y acción sobre otros receptores como los glutamatérgicos, sigma, neurotensina, serotoninérgicos, muscarínicos y cannabinoides. Huelga decir que muchos de los compuestos citados en la tabla no llegarán a las manos de los clínicos; muchos de ellos fracasarán en fases preliminares y sólo unos pocos han conseguido o van a conseguir alcanzar las fases II y III de investigación. Lo mismo ocurre con los anticomiciales en investigación, que incluimos en la tabla 5, aunque algunos de éstos están en fases más avanzadas de estudio para la epilepsia.

Aparte de los antipsicóticos y los antiepilépticos que están en fases tempranas de estudio, existen fármacos con acción antidepresiva que podrían resultar interesantes para el tratamiento y prevención de fases depresivas, especialmente si se demuestra un bajo potencial de inducción de viraje. Entre ellos están los fármacos de acción melatoninérgica, como la agomelatina, los antagonistas del factor liberador de corticotropina, los antagonistas de la sustancia P, los antiglicocorticoides (como el Ketoconazol), los agonistas dopaminérgicos, como pramipexol y modafinil, y los agonistas glutamatérgicos, entre otros, aunque algunos de ellos no están dando los resultados esperados.

En un curioso ejercicio de análisis retrospectivo, sólo ahora se está estudiando intensamente el mecanismo de acción del litio y otros estabilizadores para comprender mejor cuáles serían las dianas biológicas para el desarrollo de nuevos eutimizantes (64). La moderna investigación sobre el litio está proporcionando conocimientos valiosos para comprender los mecanismos neurobiológicos de la regulación del estado de ánimo y para investigar nuevos tratamientos

basados más en la fisiopatología que en la 'serendipity'. Actualmente está claro que el trastorno bipolar es un síndrome que agrupa una serie de trastornos neuropsiquiátricos que tienen en común alteraciones en la neurotransmisión, cambios en las vías de transducción de la señal, anomalías en la expresión génica, y probablemente daño neuronal progresivo (25). Por consiguiente, los efectos clínicos de los estabilizadores del humor requieren tratamiento crónico, que actuará a través de una cascada de mecanismos intracelulares, desde la regulación de la transducción de la señal hasta la expresión génica. Es probable que alteraciones en genes comunes, como los responsables de la neuroprotección, constituyan el mecanismo fisiopatológico último que se traduzca en el síndrome bipolar, y por eso los nuevos tratamientos deberán dirigirse a impedir la muerte neuronal y a facilitar la neuroplasticidad y la resiliencia celular (65). Los nuevos fármacos deberán ser capaces, como el litio, de incrementar el volumen de la sustancia gris cerebral (66).

Muchas sustancias se han propuesto como tratamientos alternativos para el trastorno bipolar, pero muy pocos de ellos han pasado la prueba de un ensayo controlado. Algunos son técnicas relativamente novedosas, como la estimulación del nervio vago, la estimulación magnética (recuperando hasta cierto punto el mesmerismo), o la estimulación cerebral profunda, y otros son tratamientos clásicos recuperados, como la terapia electroconvulsiva de mantenimiento (67).

La posibilidad de utilizar como estabilizadores del humor ciertas sustancias alimentarias como los ácidos grasos omega-3, que en un ensayo clínico controlado con placebo se mostraron eficaces en depresión bipolar (68), es una novedad relativa. Aunque el ensayo tiene ciertas limitaciones metodológicas, resulta intrigante la conexión entre estas sustancias, el mecanismo de acción de los eutimizantes más utilizados, y las alteraciones de los lípidos descritas en algunos pacientes suicidas (69). La estimulación del nervio vago constituye una alternativa válida en depresiones bipolares resistentes (70). Otra técnica que ya hemos mencionado, la estimulación magnética transcraneal, podría resultar efectiva y extraordinariamente inocua (71), aunque por ahora no hay resultados espectaculares en cuanto a eficacia, sino más bien serias dudas. Alejándonos algo más a través de la especulación sobre futuros tratamientos, debe citarse el desarrollo de las técnicas de psicocirugía, que podría convertirlas en una alternativa válida, no limitada a los casos desesperados, sin que supongan mermas relevantes en la autonomía y calidad de vida de los pacientes que las reciban. Su alternativa "limpia" y reversible serían las técnicas de estimulación cerebral profunda (72).

El mejor conocimiento de los fármacos con acción estabilizadora del humor introducirá cambios en la nomenclatura y la clasificación de los psicofármacos. Una propuesta que puede acabar con éxito es la inicialmente introducida por Ketter y Calabrese, de tipo binario (73), y modificada posteriormente por Vieta para incluir 4 subtipos (74-75), que se expone en la tabla 7.

### **Avances en psicoterapia y rehabilitación**

La última década, y más concretamente los últimos 5 años, han sido decisivos en la historia de los tratamientos psicológicos para el trastorno bipolar. Las modernas intervenciones psicológicas, básicamente psicoeducativas pero también combinadas con elementos cognitivos y conductuales, están comenzando a ser evaluadas y perfeccionadas para demostrar su eficacia y obtener de ellas el máximo provecho (76). Los ensayos de Perry et al (77), de Colom et al (78), de Lam et al (79), de Miklowitz et al (80), de Frank et al (81), y de Simon et al (82) demuestran la eficacia profiláctica de la psicoeducación y el abordaje cognitivo-conductual de pacientes y familiares, naturalmente en combinación con la medicación. Menos clara está la eficacia de los abordajes psicosociales en los episodios agudos, y particularmente en el tema que nos ocupa, la fase depresiva. Deberán

realizarse estudios controlados de eficacia de diversas psicoterapias en el tratamiento de la depresión bipolar leve y moderada (83-85), especialmente si no se consigue encontrar un antidepresivo con baja capacidad inductora de viraje. Posiblemente se desarrollarán técnicas de rehabilitación neuropsicológica para luchar contra los sutiles, aunque cualitativamente graves, déficits que presentan estos pacientes, que contra lo que se creía, van más allá de las fases agudas (43). Queda por demostrar si existe margen para revertir los trastornos neuropsicológicos, y, sobre todo, sus consecuencias funcionales.

## Conclusiones

Estamos construyendo el futuro del trastorno bipolar y su tratamiento. Hay una larga serie de tratamientos, farmacológicos, físicos y psicológicos, que se han comenzado a ensayar, como nunca en la historia, en el abordaje de los trastornos bipolares. El futuro es deslumbradoramente brillante y prometedor, pero hace falta que muchas de las esperanzas depositadas en los tratamientos que se mencionan sean confirmadas en ensayos clínicos rigurosos. Conocer las novedades es muy importante, y estar abierto a ellas demuestra vocación y sensibilidad, pero nunca hay que olvidar que el tratamiento de elección debe ser el mejor probado por la evidencia científica e, inexcusablemente, por la experiencia clínica, y que cada paciente debe ser tratado de forma individual, atendiendo a sus necesidades y características propias que lo hacen un ser único e irremplazable. El brillo de las nuevas estrellas en el firmamento de los nuevos fármacos y técnicas no debe ensombrecer los largos años de experiencia con fármacos como el litio, que sigue siendo, hoy por hoy, una piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad. El auténtico progreso habrá llegado el día que realmente podamos jubilar a este prodigioso fármaco. De todos modos, el campo de la depresión bipolar se ha enriquecido recientemente con los datos de lamotrigina, de olanzapina, y especialmente de quetiapina. El futuro inmediato nos indicará la efectividad de dichos fármacos en condiciones de práctica clínica habitual. Lo que constituye, sin duda, un elemento de presente y futuro insoslayable, es la progresiva implicación de los afectados en las decisiones respecto al tratamiento de la enfermedad. En todo el mundo proliferan las asociaciones de pacientes y familiares que aspiran a un legítimo protagonismo, y que van a ser los motores de los futuros avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, reclamando más recursos asistenciales, más y mejor investigación, mayor consideración y lucha contra el estigma, y en definitiva el respeto que siempre se les debió como seres humanos, antes que enfermos o locos, como en tiempos, afortunadamente, casi olvidados.

## Bibliografía

1. López-Muñoz F, Vieta E, Rubio G, et al. Bipolar disorder as an emerging pathology in the scientific literature: a bibliometric approach. *J Affect Disord*. 2006 Jun;92(2-3):161-70.
2. González-Pinto A, Gutiérrez M, Mosquera F, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998;50:41-44.
3. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, et al. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999;87:245-248.
4. Saiz-Ruiz J, Montes-Rodríguez JM (coordinadores). *La depresión bipolar*. Madrid, Emisa, 2005.

5. Vieta E. La investigación psiquiátrica en España: luces y sombras. *Med Clin* 1999; 112: 737-738.
6. Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nature Genet* 1996; 12: 351-353.
7. Fañanás L, Gutiérrez B. Etiopatogenia: Genética. En: Vieta E, Gastó C. *Trastornos bipolares*. Barcelona, Springer-Verlag, 1997; 38-72.
8. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al: Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: Evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000;69:2-18.
9. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2000;114:391-406.
10. Tabarés-Seisdedos R, Escamez T, Martínez-Giménez JA, Balanza V, Salazar J, Selva G, Rubio C, Vieta E, Geijo-Barrientos E, Martínez-Arán A, Reiner O, Martínez S. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from Mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience*. 2006;139(4):1289-300.
11. Bellivier F, Leroux M, Henry C, et al. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*. 2002;334:17-20.
12. Mendlewicz J, Massat I, Souery D. Molecular genetic aspects of affective disorders. En: Saiz J, Ayuso JL, Montejo J (eds.). *Avances en Psiquiatría* 1998. Grupo Aula Médica, 1998; 11-29.
13. Wang JF, Young LT. Differential display PCR reveals increased expression of 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase by lithium. *FEBS Lett* 1996; 386: 225-229.
14. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, et al. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:101-11.
15. Escamilla MA, Batki S, Reus VI, et al. Comorbidity of bipolar disorder and substance abuse in Costa Rica: pedigree- and population-based studies. *J Affect Disord* 2002;71:71-83.
16. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942-947.
17. Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, et al. Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry* 2002;7:954-961.
18. Cowan WM, Kopnick KL, Hyman SE. The human genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:1-50.
19. Jones I, Scourfield J, McCandless F, et al. Attitudes towards future testing for bipolar disorder susceptibility genes: a preliminary investigation. *J Affect Disord* 2002;71:189-93.
20. Vieta E. Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother*. 2005 Jan;5(1):63-8.
21. Sobczak S, Honig A, Nicolson NA, et al. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:834-842.

22. Rosa AR, Frey BN, Andrezza AC, Cereser KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2006; 407: 146-150.
23. Post RM, Weiss SRB. Kindling and stress sensitization. En: Young LT, Joffe RT (eds.). *Bipolar disorder: Biological models and their clinical application*. Nueva York, Marcel Dekker, 1997; 93-126.
24. Post RM, Frye MA, Leverich GS, et al. The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS Spectrums* 1998; 3:66-86.
25. Wang JF, Li PP, Warsh JJ, et al. Signal transduction abnormalities in bipolar disorder. En: Young LT, Joffe RT (eds.). *Bipolar disorder: Biological models and their clinical application*. Nueva York, Marcel Dekker, 1997; 41-80.
26. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28:469-80
27. Vieta E, Gastó C, Martínez de Osaba MJ, et al. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 205-211.
28. Vieta E, Martínez-de-Osaba MJ, Colom F, et al. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing-hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999; 29: 971-978.
29. Corbella B, Vieta E. Molecular targets of lithium action. *Acta Neuropsychiatrica*, 2003;15:316-340
30. Post RM, Weiss SRB, Chuang DM, Ketter TA. Mechanisms of action of carbamazepine in seizure and affective disorders. En: Joffe RT, Calíbrese JR (editores). *Anticonvulsants in mood disorders*. Nueva York, Marcel Dekker, 1994; 43-92.
31. Amann B, Grunze H. Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:26-30.
32. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(suppl.1):S1-7.
33. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 5:40-8.
34. Montejo J, Ayuso-Gutiérrez JL. Estacionalidad del trastorno bipolar. En: Vieta E, Gastó C (eds.). *Trastornos bipolares*. Barcelona, Springer-Verlag, 1997; 291-311.
35. Brainard GC. The healing light: interface of physics and biology. En: Lam RW (editor). *Seasonal affective disorder and beyond*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1998: 1-44.
36. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:105-116.

37. Dean B. Changes in the molecular structure of the brain in bipolar disorder: findings using human postmortem brain use tissue. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:125-32.
38. Benabarre A, Vieta E, Martínez-Aran A, García-García M, Martín F, Lomena F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Brugue E, Valdes M. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:227-34
39. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46.
40. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, et al. Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome. *Psychother Psychosom* 2002;71:39-46.
41. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. Chronicity, milder forms, and cognitive impairment in bipolar disorder. En: Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N (eds.). *Bipolar Disorder. WPA Series. Evidence and experience in Psychiatry*, volume 5, Chichester, Wiley, 2002, 182-184.
42. Martínez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6:224-32.
43. Martínez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262-70.
44. Torrent C, Martínez-Aran A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 254-259.
45. Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM (2003). Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*;16:7-12.
46. Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A, et al: Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas Esp Psiquiatría* 2000;28:231-238.
47. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl.14):27-33.
48. Shi L, Juárez R, Hackworth J, Edgell ET, Haro JM, Vieta E, Tohen MF. Open-label olanzapine treatment in bipolar I disorder: clinical and work functional outcomes. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22: 961-966.
49. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Capapey J, Sánchez-Moreno J. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005; 74 : 295-302.
50. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-827.

51. Benabarre A, Vieta E, Martín F, et al. Clinical value of Tc99m HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *J Psychiatry Res Neuroimag* 2004 Dec 30;132(3):285-289
52. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47:315-326.
53. Goodwin GM. Clinical and biological investigation of mania following lithium withdrawal. En: Manji HK, Bowden CL, Belmaker RH. *Bipolar Medications: Mechanisms of action*. Washington DC, American Psychiatric Press, 2000; 343-356.
54. Vieta E. Diagnosis and classification of Psychiatric Disorders. In: Sussman N (ed.). *Anticonvulsants in Psychiatry*. London, The Royal Society of Medicine Press, Round table series 64, 1999; 3-8.
55. Vieta E, Phillips M. Deconstructing bipolar disorder: A critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bull*, en prensa.
56. Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 13-17.
57. Akiskal HS. El espectro clínico predominante de los trastornos bipolares. En: Vieta E, Gastó C. *Trastornos bipolares*. Barcelona, Springer-Verlag, 1997; 194-212.
58. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123.
59. Vieta E, Colom F. Psychological interventions in bipolar disorder: From wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(422):34-8.
60. Brugue E, Vieta E. Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 275-282.
61. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. *POSTGRAD Med* 2000; Spec No:1-104.
62. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, Lopez P, Ramirez F, Vieta E, Baldessarini RJ. *Bipolar Disord* 2006; 8: 618-24
63. Bolos J. Current strategies for the development of novel antipsychotic drugs. *Mini rev med Chem* 2003;3:24-155.
64. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;41:s107-119.
65. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, et al. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000;5:578-593.
66. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, et al. Increased gray matter volume in lithium treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002; 329: 243-245.

67. Valenti M, Benabarre A, Bernardo M, et al. La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión bipolar. *Actas Esp Psiquiatría*, en prensa.
68. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006 Jan;188:46-50.
69. Sáiz PA, Cocaña I, Tascón B, et al. Lípidos y conducta parasuicida. *Psiquiatría Biológica* 1994; 1: 9-14.
70. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1;58(5):355-63.
71. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1608-1610.
72. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 Mar 3;45(5):651-60.
73. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 146-151.
74. Vieta E. The package of care for patients with bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 5): 34-39.
75. Vieta E, *Managing Bipolar disorder in clinical practice*. Londres, CMG, 2007.
76. Colom F, Vieta E, Martínez A, et al. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder?. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 3-9.
77. Perry A, Tarrrier N, Morris R, et al. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *Br Med J* 1999;318:149-153.
78. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in remitted bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr;60(4):402-7
79. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:145-52
80. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):904-12
81. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):996-1004.
82. Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, et al. Long-term effectiveness and cost of a systematic care

program for bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2006 May;63(5):500-8.

83. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? Bipolar Disord 2001; 3: 11-22.

84. Scott J. Cognitive therapy for depression. Br Med Bull 2001; 57: 101-113.

85. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Jun 20;:1-7.

Los trastornos bipolares son los trastornos psiquiátricos en los que hay mayor capacidad potencial de mejoría (los pacientes pueden pasar de la psicosis más desorganizada o la catatonía a la completa lucidez).

Constituyen una fuente importante de sufrimiento y pérdida de vidas a prevenir y mitigar.

Son los trastornos psiquiátricos en que hay mayor capacidad de acción terapéutica (fármacos para todas las fases e incluso para la profilaxis).

Aún siendo trastornos graves, permiten un contacto empático y una relación médico-paciente más rica que otros trastornos psiquiátricos de gravedad similar.

Son un reto: muchas veces son difíciles de diagnosticar y de tratar.

Están infradiagnosticados y erróneamente diagnosticados, por lo que existe un volumen importante de pacientes que pueden beneficiarse de una buena capacidad de detección de los mismos.

Es un campo en constante avance en las últimas décadas, con novedades terapéuticas muy próximas y prometedoras.

Son fronterizos con las oscilaciones de estado de ánimo no patológicas, constituyendo un camino de investigación hacia las mismas.

Están vinculados indirectamente a atractivos fenómenos psicológicos como la capacidad de liderazgo, la creatividad y el arte.

## ANEXO

1. Descartar definitivamente hipótesis simplistas, como la pretensión de explicar la herencia de los trastornos bipolares por un gen único
2. Incrementar el valor de lod score considerado significativo
3. Exigir la replicación de resultados antes de aceptar los resultados de un simple estudio de ligamiento como definitivos
4. Construcción de mapas de exclusión del genoma
5. Aportar siempre datos sobre el poder de la muestra para el modelo propuesto y niveles de significación
6. Suministrar todos los datos disponibles para el aprovechamiento de las muestras individuales combinando muestras y realizando metaanálisis

### □ Polaridad depresiva

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

### □ Polaridad maniaca

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

Abaperidona  
AC90179  
Asenapina  
Bifeprunox  
BuTAC  
Estefolidina  
Iloperidona  
JL13  
Lurasidona  
LY379268  
M100907  
MS377  
N6-ciclopentiladenosina  
NRA0562  
NT69L  
Ondansetron  
ORG5222  
Paliperidona  
PD89211  
Perospirona  
SB277011  
SCH2339  
ST1460  
Xanomelina  
Y931

Brivaracetam  
Carabersat  
CGX1007  
Eslicarbacepina  
Fluorofelbamato  
Harkoseride  
Licarbacepina  
Losigamona  
Retigabina  
Safinamida  
SPD-421  
Talampanel  
Valroцемida

Tamoxifeno  
Nuevos inhibidores de la fosfatidilkinasa  
Inositol  
Inhibidores de la recaptación del inositol  
Magnesio  
Inhibidores selectivos de la Glucosa-Sintasa-Kinasa-3  
BBDP001  
Inhibidores de la ciclooxigenasa-2  
Antagonistas del calcio (verapamilo y nimodipino)  
Pramipexol  
Tiroxina  
Triyodotironina  
Donepecilo  
Calcitonina  
Estimulación cerebral profunda  
Estimulación magnética transcraneal  
Estimulación del nervio vago  
Fototerapia  
Ácidos grasos omega-3 (ácido etileicosapentanoico)  
Complejos polivitamínicos y minerales a altas dosis  
Magnetoterapia  
Monafidil  
Pramipexol  
Psicocirugía  
Riluzol  
Rubidio  
Clonidina  
Cromo

- 
- Tipo A: Desde Arriba. Estabiliza a los pacientes con *Polaridad Predominante Maníaca*
  - Tipo B: Desde aBajo. Estabiliza a los pacientes con *Polaridad Predominante Depresiva*
  - Tipo C: Desde el Centro. Previene recaídas sin necesidad de funcionar en la fase aguda
  - Tipo D: Para la patología Dual. Previene recaídas y mejora las adicciones