



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Marcadores no maniacos del espectro bipolar en pacientes diagnosticados con depresión unipolar y la respuesta a tratamiento farmacológico con fluoxetina.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

P R E S E N T A

ADRIANA CRUZ RANGEL

TUTOR TEÓRICO

TUTOR METODOLÓGICO

DR. FRANCISCO ROMO NAVA

DRA. ANA FRESÁN ORELLANA

México, D.F. Mayo 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Agradezco infinitamente a mis dos asesores, quienes no sólo me dieron aprendizaje para realizar mi tesis, sino también para mi vida profesional:

A la Dra. Ana Fresán, por haberme enseñado que las cosas más difíciles son fáciles cuando te las explica alguien que en verdad ama lo que hace.

Al Dr. Francisco Romo, por la paciencia y dedicación que siempre mostró, enseñándome a hacer las cosas siempre un poco mejor.

Mis agradecimientos sinceros a mis amigos: Itzel Toledano, Harumi Hirata y Juan Pablo Ahumada, por motivarme a ser mejor persona y brindarme su apoyo incondicional.

Gracias a mi familia por el gran apoyo en estos 4 años de mi residencia en psiquiatría. Y haberme enseñado en todo momento, que sin importar las adversidades, la vida sigue adelante.

Pero sobre todo, gracias al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz por haberme formado como especialista.

INDICE

Resumen	1
Abstract	2
MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	
1	3
1.1 Trastorno depresivo mayor	3
1.2 Trastorno bipolar	5
1.3 El espectro bipolar	6
1.4 Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar	9
2 JUSTIFICACION	14
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4 OBJETIVOS	16
4.1 Objetivos generales	16
4.2 Objetivos específicos	16
5 HIPÓTESIS	17
5.1 Hipótesis general	17
5.2 Hipótesis específicas	17
6 METODOLOGÍA	18
6.1 Diseño del estudio	18
6.1.1 Población	19
6.1.2 Criterios de inclusión	20
6.1.3 Criterios de exclusión	20
6.1.4 Criterios de eliminación	21
	21

6.2	Definición conceptual y operacional de las principales variables del estudio	
6.2.1	<i>Depresión mayor</i>	21
6.2.2	<i>Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar (MNMEB)</i>	23
6.2.3	<i>MDQ (Cuestionarios de trastornos del ánimo)</i>	24
6.3	Características y niveles de medición de las variables	25
6.4	Descripción de las escalas e instrumentos de evaluación	27
6.4.1	<i>Escala de Depresión de Montgomery & Asberg (MADRS).</i>	27
6.4.2	<i>Escala de Depresión de Hamilton</i>	29
6.4.3	<i>Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar (MNMEB).</i>	31
6.4.4	<i>MDQ (Cuestionario de Trastornos del Afecto)</i>	34
6.5	Procedimiento	36
6.6	Análisis estadístico	38
6.7	Consideraciones éticas	38
6.8	Cronograma de actividades	41
7	RESULTADOS	42
8	DISCUSIÓN	50
9	CONCLUSIONES	54
10	BIBLIOGRAFÍA	55
11	ANEXOS	62

RESUMEN

Antecedentes: Más del 20% de la población mundial padecerá algún trastorno afectivo en algún momento de su vida, que requerirá de tratamiento médico. Para el año 2020, la depresión ocupará el segundo lugar de las enfermedades incapacitantes a nivel mundial, mientras que el Trastorno Bipolar se establecerá como el 6º lugar. Se estima que el 35% de los pacientes tardan hasta 10 años en recibir el primer tratamiento farmacológico. La mitad de los pacientes con depresión bajo tratamiento no responden adecuadamente a antidepresivos, lo que se ha asociado a características bipolares que debido a la clasificación categórica del DSMIV-TR son excluidas impidiendo así, un correcto diagnóstico. Lo que ha llevado a la necesidad de comenzar a construir un modelo basado en el espectro de los trastornos afectivos que reconozca síntomas subsindromáticos de hipomanía y características bipolares presentes durante la depresión unipolar las cuales podrían correlacionar neurobiológicamente el TDM con el TBP en el continuum del espectro afectivo. Esta gama de características que incluye desde los síntomas centrales del trastorno bipolar, hasta los rasgos temperamentales afectivos que se le relacionan son denominados Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar. **Metodología:** Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con 111 pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz que fueron diagnosticados con depresión unipolar a los cuales se les dió tratamiento farmacológico con fluoxetina y un seguimiento de 8 semanas, se aplicaron las escalas HAM-D, MADRS y el MDQ comparando la respuesta entre los pacientes con MNMEB y sin estos marcadores. Como pruebas de hipótesis para la comparación entre grupos se utilizaron la Chi cuadrada (χ^2) y la t de Student para muestras independientes. Para la comparación en tiempo entre grupos se utilizó el modelo de covarianza ANCOVA que contenía las puntuaciones basales como covariable y la conformación de grupos de acuerdo a MNMEB y respuesta a fluoxetina como factores fijos. La significancia estadística se fijó en una $p < 0.05$.

Resultados: Se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin MNMEB en la reducción de la gravedad de los síntomas de depresión evaluados con la HAM-D y los pacientes con MNMEB presentaron con mayor frecuencia irritabilidad durante el episodio depresivo, en contraste con los pacientes sin MNMEB. **Limitaciones:** Una de las limitaciones principales de este estudio es que el seguimiento de la respuesta farmacológica fue de 8 semanas lo que podría esconder la verdadera respuesta a tratamiento a largo plazo, en pacientes con MNMEB, en comparación con los pacientes sin estos marcadores.

Conclusiones: Este es un estudio prospectivo en el que observamos que la presencia de por lo menos 2 MNMEB disminuyen la respuesta a antidepresivos y que la irritabilidad es un síntoma que se presenta más frecuentemente en las personas con MNMEB. Lo que agrega conocimiento y un cambio en la visión clínica de los trastornos afectivos, desde su correlato neurobiológico, su evolución, la caracterización más detallada del trastorno depresivo mayor unipolar en investigación, hasta la elección de un antidepresivo o estabilizador del estado de ánimo como tratamiento adecuado a largo plazo.

ABSTRACT

Background: More than 20% of the world population will suffer from some kind of affective disorder at some moment in their life and will require medical attention. At 2020, mayor depressive disorder will be the second place of all disable diseases worldwide, while bipolar disorder will be the sixth place. It is estimated that to the 35% of the patients it takes until 10 years to receive the first pharmacological treatment. Half of patients suffering from depression but under treatment don't respond adequately to antidepressants, what has been associated to bipolar characteristics that sometimes are excluded, maybe in part to categorical classifications such as DSM-IV-TR, preventing from a correct diagnosis. This has lead to the need of starting building a model based on the affective disorders spectrum that recognizes subsyndromal symptoms of hypomania and bipolar characteristics during unipolar depressive episodes, that could neurobiologically correlate MDD with BD at a continuum of the affective spectrum. This characteristics that include since the bipolar disorder core symptoms until the affective temperamental traits associated are called Bipolar Spectrum No Maniac Markers (BSNMM).

Materials and method: A longitudinal, prospective and comparative study was conducted with 111 patients from the National Institute of Psychiatry *Ramón de la Fuente Muñiz*, at Mexico city, who where diagnosed of unipolar depression and received pharmacological treatment with fluoxetine and followed them up at 8 weeks. HAM-D and MADRS scales were used, as well as MDQ comparing the scores of the patients with and without BSNMM. To compare the scores between groups Chi-square (χ^2) was used and t Student for independent samples. To compare time between groups ANCOVA was used, containing baseline scores as covariate and the groups with and without BSNMM and the response to fluoxetine as fixed factors. The statistic significance was established at $p < 0.05$.

Results: Significant differences were observed between the patients with and without BSNMM in the reduction of depressive symptoms severity evaluated with HAM-D and patients with BSNMM reported irritability with a greater frequency during the depressive episode, in contrast to patients without BSNMM.

Limitations: One main limitation in this study was that the follow up of the pharmacological response was during 8 weeks, and could hide the true response at a longer term in patients with BSNMM in comparison to patients without these markers.

Conclusions: This is a prospective study where is observed that the presence of at least 2 BSNMM reduces the response to antidepressants and that irritability is a symptom that is presented with greater frequency in people with BSNMM; what brings more foundation to knowledge as well as a change in the clinic perspective of affective disorders, including the neurobiological biases, their evolution, a more detailed characterization of unipolar major depressive disorder and information that helps in the election of an antidepressant or a mood stabilizer as an adequate long term treatment.

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

1.1 Trastorno Depresivo Mayor

Se calcula que más de 20% de la población mundial padecerá algún trastorno afectivo en algún momento de su vida, que requerirá de tratamiento médico. Se atribuye que la depresión ocupa hasta el 10% de la carga global de las enfermedades neuropsiquiátricas, sin embargo se ha estimado que este porcentaje aumentará hasta un 15% para el año 2020 (1).

El *Informe Mundial sobre la Salud* del 2001, refiere que la prevalencia de la depresión a nivel mundial difiere dependiendo el género, en los hombres la prevalencia es de 1.9% y de 3.2% en las mujeres (1), actualmente este trastorno ocupa el cuarto lugar de las enfermedades incapacitantes a nivel mundial pero se estima que para el año 2020, podría llegar a ocupar el segundo y probablemente hasta el primer lugar en países desarrollados (2).

En México, el 2.0% de la población ha padecido depresión en la infancia o adolescencia con un promedio de siete episodios a lo largo de la vida, en comparación con tres episodios que presentan las personas con inicio del padecimiento en la adultez. En un estudio realizado por la Dra. Medina Mora y cols. se observó que cuando el primer episodio depresivo se presenta en etapas tempranas de la vida, persiste durante 31 meses, a diferencia de los 16 meses que puede llegar a durar la depresión cuando esta inicia en la edad adulta, sin

embargo las personas que llegan a padecer este trastorno generalmente no reciben tratamiento(77) y de acuerdo con Trivedi (3), aproximadamente la mitad de los pacientes con depresión en tratamiento farmacológico, no responden adecuadamente y hasta dos tercios de estos pacientes, no logran la remisión después de haber recibido fármacos de primera línea como lo son los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS). Pero a pesar del tratamiento con estos antidepresivos, se estima que del 10 al 30% de los pacientes con depresión no mejoran adecuadamente. Así mismo, en un 12 a 25% de los pacientes que llegan a responder no se consigue la remisión total de la sintomatología depresiva.

En base a algunos estudios realizados, es posible observar que en el 50% de los pacientes con depresión bajo tratamiento farmacológico, no presentan una respuesta satisfactoria. Se estima que hasta un 30% de los pacientes bajo tratamiento no responden a nuevos antidepresivos y un 25% presentan remisión parcial(4).

Se entiende como remisión, la disminución en el puntaje total de la escala de Hamilton para depresión (HAM-D) igual o inferior al umbral de siete puntos al final de un tratamiento con duración de seis a 12 semanas. Lo cual se puede reflejar clínicamente cuando el paciente no refiere síntoma alguno, cuando hay dos o menos síntomas leves reportados, o cuando el paciente regresa a su nivel de funcionamiento psicosocial previo(4).

La pobre respuesta farmacológica, implica aumentos económicos significativos en el tratamiento del paciente y su familia, pero se incrementa aún

más el costo cuando se asocian otras enfermedades médicas y comorbilidades psiquiátricas.

1.2 Trastorno Bipolar

La prevalencia del Trastorno Bipolar tipo I (TBPI) en la población general es de 1%, este trastorno ocupa el 6º lugar de discapacidad a nivel mundial, siendo más frecuente su presentación en forma de episodios depresivos entre las personas de 15 y 44 años de edad (4). Pero considerando la clasificación espectral de los trastornos afectivos, diversos autores refieren que la prevalencia del trastorno bipolar en la población general, se puede incrementar hasta en 5% (4). A pesar de su prevalencia, este trastorno es subdiagnosticado aún en la práctica médico psiquiátrica, en gran parte porque algunos síntomas subsindromáticos de hipomanía pueden enmascarse durante un episodio depresivo, considerando que el trastorno bipolar tipo II se caracteriza por presentar mayores episodios depresivos y la prevalencia de este tipo de trastorno, es 5 veces mayor que la del trastorno bipolar tipo I. Por otra parte, el diagnóstico erróneo radica en la clasificación categórica que se utiliza actualmente para hacer el diagnóstico de TDM y TBP, la cual excluye el continuum de estos trastornos afectivos.

1.3. El Espectro Bipolar

A pesar de la utilidad de las clasificaciones categóricas del DSM IV TR (5) para el diagnóstico de los trastornos afectivos, clínicamente se ha observado que la presentación de estos trastornos es muy heterogénea y no siempre se pueden encuadrar en las clasificaciones actuales, como sucede en los pacientes con síntomas subsindromáticos de hipomanía, lo que trae como consecuencia el diagnóstico erróneo de depresión “unipolar”. En algunos estudios de seguimiento a largo plazo, se ha encontrado que el 100% de los pacientes diagnosticados con depresión unipolar, han presentado posteriormente manifestaciones de bipolaridad.(13)

De acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM IV la duración establecida arbitrariamente para un episodio de hipomanía es de 4 días y en varios estudios, se ha comprobado la baja sensibilidad de este criterio, ya que los pacientes con TBPII presentan más episodios hipomaniacos de 2 días de duración(12), lo que excluye aproximadamente al 40% de los pacientes con manifestaciones más cortas de ser diagnosticados correctamente y debido a las múltiples exclusiones que una clasificación categórica trae como consecuencia, al igual que en otros tipos de trastornos mentales, el avance en la investigación

comienza a mover los conceptos categóricos hacia dimensiones que permitan una visión más completa de este tipo de padecimientos: los espectros.

El espectro bipolar de acuerdo con Akiskal (6) es utilizado para describir un continuo de síntomas que comprenden un amplio rango de subtipos de trastorno bipolar, que en similitud con Cassano y cols. (7) este término se refiere a una amplia gama de manifestaciones del padecimiento que incluye desde los síntomas centrales del trastorno bipolar, hasta los rasgos temperamentales afectivos que se le relacionan. Las manifestaciones del espectro pueden estar presentes durante, entre, o incluso en la ausencia de un episodio sindromático.

Tomando en cuenta la espectralidad en los trastornos afectivos, es posible hablar de formas intermedias de bipolaridad, es decir que no cumplen criterios para manía, las cuales comprenden: 1) pacientes con aparición de síntomas hipomaníacos en respuesta a antidepresivos (TBP IV de acuerdo a Kerman y TBPIII de acuerdo a Akiskal) y estimulantes (TBPIII ½ de Akiskal), 2) pacientes con manifestaciones subsindromáticas de hipomanía que no cumplen criterios diagnósticos completos pero que claramente tienen más características de Trastorno Depresivo Mayor, 3) pacientes que no tienen historia de hipomanía pero tienen otras indicaciones de bipolaridad, como episodios depresivos recidivantes de depresión, edad de inicio temprana de TDM, o historia familiar de TBP.

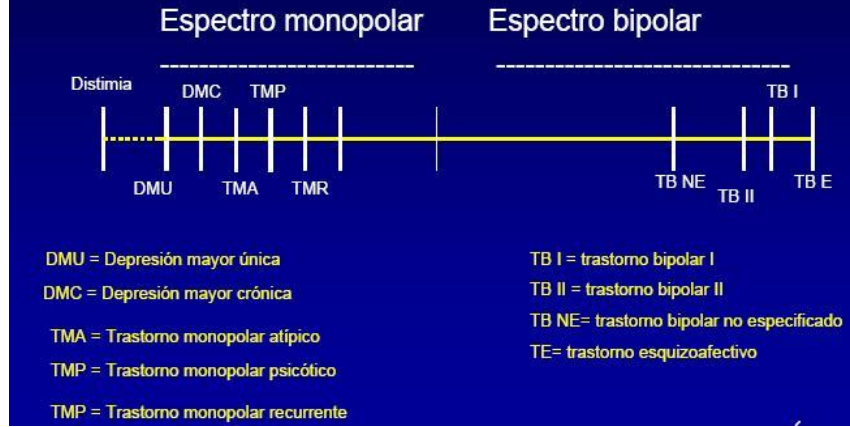
Muchas de las formas intermedias de bipolaridad no son identificadas adecuadamente durante el episodio depresivo, en parte esto se debe a que la mayoría de los síntomas que se presentan en el TBP son de tipo depresivos, llevando a un diagnóstico erróneo de depresión unipolar, que en muchas ocasiones se percibe como depresión agitada y no como un episodio mixto. Lo

que conlleva que hasta un tercio de los pacientes reciben un diagnóstico incorrecto durante el primer episodio depresivo y la mitad de los pacientes hospitalizados por depresión, particularmente aquellos que inician a edades tempranas como la infancia o adolescencia, demuestran posteriormente tener en realidad trastorno bipolar.

Además de estas limitaciones, existen otros factores que influyen para que los pacientes con TBP no busquen ayuda, como el estigma que trae consigo este tipo de trastorno mental y la falta de información por parte de la población que impide identificar tempranamente la psicopatología. Se estima que el 35% de los pacientes tardan hasta 10 años en recibir el primer tratamiento farmacológico.

Tomando en cuenta el espectro de los trastornos afectivos, el TBP cobra aún mayor importancia si se considera que en la actualidad existe una tendencia en la nomenclatura para comprender mejor este trastorno, a través de un enfoque espectral en el que se incluyan, además de las formas típicas del trastorno, todos aquellos cuadros con características subumbrales, considerando el número de síntomas y la duración de los mismos. Esta reformulación diagnóstica del espectro de los trastornos afectivos, se fundamenta en múltiples aspectos que pueden estar presentes como las características fenomenológicas de los cuadros, su comorbilidad, los datos epidemiológicos, el curso de los episodios, los antecedentes familiares y las respuestas a los tratamientos, denominado por múltiples autores como Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar.

Espectro Maníaco-Depresivo



GhaemiSN, KoJY, GoodwinCan J Psychiat2002;47:125-134

1.4. Marcadores No Maníacos del Espectro Bipolar

La Sociedad Internacional de Trastorno Bipolar (ISBD por sus siglas en inglés) a través de sus guías diagnósticas para la depresión bipolar ha propuesto, un acercamiento probabilístico para realizar el diagnóstico basado en características que son más frecuentemente reportadas en la fase depresiva del TBP tipo II. Proponiendo que el diagnóstico de depresión bipolar es más probable a diferencia del diagnóstico por depresión unipolar, si se presentan más de 5 de las siguientes características: edad de inicio temprano, (<25 años) antecedente de múltiples episodios depresivos (>5 episodios), antecedente familiar positivo para TBP y de acuerdo a la sintomatología y signos del estado mental, se proponen síntomas atípicos tales como hipersomnias o incremento en siestas diurnas, hiperfagia,

incremento ponderal, pesantez de extremidades, aumento psicomotriz, síntomas psicóticos, culpa patológica o labilidad afectiva(9) .

Estas características o marcadores han sido identificados como “signos suaves” de bipolaridad, la presencia de varios de estos marcadores hablan de una entidad denominada “bipolaridad suave” que lleva a la denominación de marcadores no-maniacos del espectro bipolar (MNMEB), los cuales han sido incluidos dentro de la propuesta heurística de Ghaemi para poder agrupar dentro de una sola categoría llamada “Trastorno del espectro bipolar” a todas las versiones del trastorno bipolar además del TBPI y TBPII, lo que resulta útil para incluir aquellos pacientes diagnosticados con depresión unipolar, que sin antecedentes de manía/hipomanía, tiene varios marcadores no-maniacos, implicando un acercamiento a la depresión bipolar en el continuum del espectro de los trastornos afectivos.

Se ha reportado que el TDM con características bipolares es más parecido al TBP II, aún en presencia de un sólo síntoma hipomaniaco dentro de un episodio depresivo unipolar. Varios autores proponen que esto es suficiente para empujar el TDM hacia el TBPII.

Benazzi ha observado que el Trastorno depresivo mayor con depresión mixta, síntomas atípicos, síntomas subsindromáticos de hipomanía, con una historia familiar de TBP, edad temprana de inicio de la depresión, presencia de irritabilidad, incremento en la velocidad del pensamiento, o con agitación psicomotriz, se encuentran más cerca al Trastorno bipolar tipo II. (8)

Anteriormente Kraepelin, ya había enfatizado que no es la manía, si no la alta recurrencia, la característica principal que identifica el curso maníaco-depresivo. Klerman ha descrito también dentro de su “espectro de manía”, una categoría tipo V donde el sujeto ha presentado episodios depresivos, sin hipomanía/manía, pero que cuenta con una alta carga familiar para TBP.

Cuando los pacientes diagnosticados con depresión unipolar presentan marcadores no maníacos del espectro bipolar, los autores proponen que el acercamiento al diagnóstico de TBP, es más probable. Ghaemi propone un modelo de varios criterios mayores y menores que un paciente debe de tener para hacer el diagnóstico de Trastorno del espectro bipolar, el cual debe de cumplir con una de las características del criterio C y al menos 2 características del criterio D, o ambas del criterio C y una del criterio D. Pero en caso de no estar presentes las características del criterio C, entonces sería necesario tener al menos 6 de los 9 del criterio D. Los criterios propuestos por el modelo de Ghaemi para realizar el diagnóstico de Trastorno de espectro Bipolar, son los siguientes (10):

Criterios Mayores:

Criterio A: Pacientes que hayan tenido al menos un episodio depresivo

Criterio B: sin presencia espontanea de episodios hipomaniacos o maniacos

Criterio C: cualquiera de los siguientes, más al menos 2 ítems del criterio D o ambos de los siguientes más 1 ítem del criterio D

1. Historia familiar de trastorno bipolar en familiar de primer grado
2. Presencia de manía o hipomanía inducida por antidepresivo

Criterios Menores:

Criterio D: si ninguno de los criterios C está presente, se necesitan cumplir 6 de los 9 siguientes ítems

- 1) Personalidad hipertímica (de base, en un estado no depresivo)
- 2) Episodio depresivo recurrente mayor (>3)
- 3) Episodios depresivos mayores breves (<3 meses en promedio)
- 4) Síntomas depresivos atípicos
- 5) Episodios depresivos mayores con síntomas psicóticos
- 6) Edad de inicio temprana de los episodios depresivos (<25 años)
- 7) Depresión postparto
- 8) Tolerancia a los antidepresivos (respuesta aguda, pero no profiláctica)
- 9) Falta de respuesta a >3 intentos con antidepresivos

En otro estudio de Benazzi el 66.3% de pacientes con depresión unipolar que presentaban irritabilidad, presentaron también al menos tres síntomas de hipomanía o manía; nombrando a esta condición como “depresión mixta”, la cual junto con una historia familiar de TBP, edad temprana de inicio, incremento en la velocidad del pensamiento o agitación psicomotriz se asoció fuertemente a un diagnóstico del al trastorno bipolar tipo II (75).

Angst realizó un estudio de cohorte (n=406) con pacientes diagnosticados inicialmente con depresión unipolar a 20 años de seguimiento, demostrando una conversión diagnóstica del TDM a TBPI en cerca del 1% por año, y una conversión a TBPII en aproximadamente el 0.5% por año. Encontrando que durante el

seguimiento de este estudio, la conversión diagnóstica de TDM unipolar a TBP ocurrió en un 39.2% de los casos. (11)

Se ha visto que la presencia de hipomanía asociada al uso de antidepresivos como un marcador bipolar, obtuvo una sensibilidad de 32% con una especificidad de 100% y 16% de los pacientes de este estudio que fueron tratados con antidepresivos presentaron hipomanía (13).

Existen varias características del trastorno bipolar que no son siempre consideradas, de acuerdo con Akiskal pero que por el traslape de su sintomatología afectiva, pueden pasar desapercibidas dificultando el correcto diagnóstico, tales como:

- a) La mayoría de los pacientes con TBP nunca han tenido un episodio de manía.
- b) El TBP tipo I tiene manías graves, en que comparación con el TBP tipo II que presenta un curso más severo.
- c) La depresión, así como la manía pueden tener características mixtas y la idea de que los estados mixtos son posibles solo en el TBP tipo I, como aún se mantiene en el DSMIV-TR es errónea y predispone a subdiagnosticar el trastorno.



Ghaemi et al. J Clin Psychiatry 2002;47:125-134

2. JUSTIFICACION

En la actualidad, el Trastorno depresivo mayor y el Trastorno bipolar son problemas de salud con alto impacto socioeconómico, en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP) realizada por la Dra. Medina-Mora y cols. (14,15) refiere que la depresión unipolar destacó por ocupar el cuarto lugar a nivel mundial en la carga de la enfermedad, se estimó que para el año 2020 ocupará el segundo y el primer lugar en países en desarrollo. El 2% de la población, (lo cual representa dos millones de personas) ha padecido un episodio de depresión mayor antes de los 18 años de edad, de este porcentaje, el 64% presenta reincidencia. En tanto que el TBP se presenta en 1.6 millones de mexicanos.

De acuerdo con Kandel y Davies(16), presentar un trastorno afectivo a edades tempranas de la vida, implica una vulnerabilidad para el desarrollo humano, ya que los pacientes tienen más años de disfunción, lo que predispone a

una vida adulta con menos amistades, menos redes de apoyo, mayor estrés, así como también menor alcance educacional, ocupacional y económico.

En base a esto, se ha visto que los sujetos con depresión de inicio temprano tardaron en promedio 10.6 años para buscar atención, mientras que aquellos que iniciaron su padecimiento durante la vida adulta, tardaron en promedio 1.8 años. De acuerdo con las estadísticas de la ENEP, las personas que padecen un episodio de depresión antes de los 18 años de edad, tienen en promedio siete episodios depresivos a lo largo de su vida y se estima que el primer episodio depresivo tiene en promedio una duración de 31 meses pero puede durar hasta dos años y medio, lapso durante el cual los pacientes generalmente no reciben tratamiento (14,15). Establecer el diagnóstico correcto entre TDM y TBP tipo II es complicado, debido a la similitud y traslape de síntomas encontrados en estas dos patologías, esto en parte porque la depresión y el trastorno bipolar tipo II, se caracterizan por la inestabilidad y ciclicidad de los procesos psíquicos, con cambios y divergencias más grandes que la oscilación normal del estado de ánimo, cognición y actividad psicomotriz lo que provoca disfunción en los diversos ámbitos de la vida del paciente.

Sin embargo, un diagnóstico certero depende que los pacientes accedan oportunamente al tratamiento más adecuado, pero las clasificaciones actuales para diagnosticar el TBP aún tienen muchas limitaciones para poder capturar la esencia dimensional de los trastornos afectivos. Lo que ha llevado a la necesidad de comenzar a construir un modelo que formalmente reconozca síntomas del espectro de este tipo de trastornos mentales, lográndolo a través de los Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar, que pueden ser una herramienta

de gran utilidad para identificar en la depresión unipolar características correlacionadas neurobiológicamente al Trastorno bipolar, acercando la depresión unipolar hacia la depresión bipolar en el continuum del espectro afectivo con la redirección adecuada en el diagnóstico y el tratamiento. Reduciendo de esta manera, el sufrimiento y el costo que estos padecimientos generan en los pacientes y sus familiares.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias en la respuesta a fluoxetina entre los pacientes con diagnóstico de TDM que presentan MNMEB en comparación con aquellos que no presentan MNMEB?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Generales

Comparar la respuesta a fluoxetina entre los pacientes con diagnóstico de TDM que presentan MNMEB y aquellos que no presentan MNMEB.

4.2 Objetivos Específicos

1. Describir los MNMEB que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con depresión unipolar

2. Comparar las características demográficas y clínicas basales de los pacientes con diagnóstico de TDM que presentan MNMEB y aquellos que no presentan MNMEB.
3. Comparar la frecuencia de presentación de los síntomas subsindromáticos de hipomanía entre los pacientes con y sin MNMEB.
4. Comparar la eficacia de la fluoxetina a 8 semanas de tratamiento, mediante evaluación clinimétrica con la Escala de Hamilton de Depresión y la Escala Montgomery&Asberg de Depresión, entre los pacientes con y sin MNMEB.
5. Evaluar la respuesta temprana, la respuesta a 20 mg/día y la respuesta a 40 mg/día de fluoxetina entre los pacientes con y sin MNMEB.

5. HIPOTESIS

5.1 Hipótesis General

La respuesta antidepresiva con fluoxetina será mayor en el grupo de pacientes con diagnóstico de TDM que no presentan MNMEB en comparación con aquellos que presentan MNMEB.

5.2 Hipótesis específicas

1. La presencia de un episodio depresivo mayor antes de los 25 años de edad, los episodios depresivos mayores recurrentes y los síntomas depresivos atípicos serán los MNMEB más frecuentes en pacientes que presenten MNMEB con depresión unipolar.

2. Los síntomas subsindromáticos de hipomanía con mayor prevalencia en pacientes con depresión unipolar serán la irritabilidad, la taquilalia, la taquipsiquia y la distractibilidad.
3. Los pacientes con depresión unipolar que además presentan MNMEB tendrán una mala respuesta a tratamiento con fluoxetina en comparación con los pacientes sin MNMEB a 8 semanas de tratamiento farmacológico.
4. La falta de respuesta temprana a fluoxetina se presentará en pacientes deprimidos con presencia de MNMEB, a diferencia de los pacientes sin estos marcadores quienes tendrán adecuada respuesta temprana a tratamiento.

6. METODOLOGIA

6.1 Diseño del estudio

De acuerdo con la clasificación de Feinstein, este proyecto se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo, el cual se incluye dentro del proyecto de tesis de Maestría titulado “ASOCIACIÓN E INTERACCIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES GR, MR y MDR1 CON LA RESPUESTA A FLUOXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR” a cargo de la Dra. Dení Álvarez Icaza; el cual fué aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRF el día 13 de Diciembre de 2010.

6.1.1 Población

El estudio que en este anteproyecto se presenta se llevó a cabo en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Los participantes fueron aquellos que acudieron por primera vez al servicio de consulta externa y cumplieron criterios de depresión mayor, obteniendo un puntaje mayor a 18 en la escala de Hamilton de depresión. Se realizaron 4 evaluaciones: la basal sin tratamiento, en donde se valoraron los síntomas depresivos aplicando la escala de HAM-D y MADRS, durante la misma valoración, se documentó la presencia o ausencia de los marcadores no maniacos del espectro bipolar de Ghaemi a través de los criterios mayores y menores del Trastorno del Espectro Bipolar que el autor propone, así como también se valoraron los síntomas subsindromáticos de hipomanía a través de la escala MDQ.

La siguiente evaluación se realizó a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento farmacológico a base de 20mg de fluoxetina y las otras dos valoraciones fueron a las 4 y 8 semanas de seguimiento, durante las cuales se valoró la respuesta presentada con el tratamiento farmacológico a base de fluoxetina con las escalas

HAM-D y MADRS así como la relación que guardó con la presencia o la ausencia de los MNMEB.

6.1.2 Criterios de inclusión

- Pacientes hombres o mujeres admitidos para tratamiento en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos en el del DSM IV-TR.
- Puntaje en el HAM-D basal ≥ 18 puntos.
- Edad 18 a 65 años.
- Aceptar en forma voluntaria su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

6.1.3 Criterios de exclusión

- Comorbilidad con otro diagnóstico en eje I, a excepción de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad no especificado, fobia específica y fobia social.
- Pacientes con alto riesgo suicida (≥ 3 Reactivo 3 HAM-D).
- Pacientes con síntomas psicóticos.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con esteroides o con inmunomoduladores.
- Pacientes portadores de hipotiroidismo descontrolado, hepatopatía, insuficiencia renal, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes o epilepsia.
- Embarazo.

- Pacientes femeninos en edad reproductiva, que planeen embarazarse durante el curso del estudio.
- Sospecha de resistencia a por lo menos 2 antidepresivos diferentes con dosis y tiempos
- Pacientes que hayan recibido tratamiento farmacológico para TDM en las cuatro semanas previas o en la actualidad.
- Pacientes que en el último mes hayan iniciado tratamiento psicoterapéutico.

6.1.4 Criterios de eliminación.

- A solicitud del paciente.
- El presentar exacerbación del TDM (alto riesgo suicida/síntomas psicóticos) que ponga en peligro la seguridad del paciente y/o terceros.

6.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables del estudio

6.2.1 Depresión Mayor

La depresión mayor es el conjunto de síntomas que afectan la funcionalidad del paciente y que de acuerdo con el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición (DSM-IV) dichos síntomas deben de durar mínimo 2 semanas, dentro de los cuales deben estar presentes estado de ánimo depresivo la mayor parte del día casi cada día, o pérdida del interés en todas o casi todas sus actividades la mayor parte del día, casi cada día, además de

presentar alteraciones en el sueño, el apetito, el peso corporal el cual debe de haber un cambio en el 5% durante 1 mes; agitación o enlentecimiento psicomotriz, pérdida de energía, ideas de minusvalía de culpabilidad, disminución de la atención y concentración. Así como también pensamientos recurrentes de muerte.

La depresión se diagnosticó en los pacientes participantes por personal médico entrenado, una vez hecho el diagnóstico, se aplicó la escala de depresión de Hamilton y de Montgomery & Asberg con la finalidad de calificar la gravedad de la sintomatología depresiva de los pacientes.

Dentro de la escala de depresión de Hamilton, se encontraron los siguientes cortes para calificar el grado de gravedad teniendo en cuenta que de 0 a 7 puntos los pacientes no estuvieron deprimidos, una depresión leve o menor se consideró con un puntaje de 8 a 13, estas dos entidades fueron criterios de exclusión para la realización del estudio. Una depresión moderada se calificó cuando el puntaje se encontró entre 14 y 18 puntos, depresión severa de 19 a 22 y un puntaje mayor a 23 se agregó en la categoría de depresión muy severa.

La escala de Montgomery & Asberg se aplicó junto con la escala de Hamilton para depresión, calificando sin depresión a aquellos pacientes que tuvieron de 0-6 puntos, los pacientes que obtuvieron de 7 a 19 puntos fueron calificados como depresión menor, de 20 a 34 puntos se calificó como depresión moderada y aquellos pacientes que obtuvieron 35 a 60 puntos entraron en la categoría de depresión grave.

6.2.2 Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar (MNMEB)

Se ha reportado que el TDM con características bipolares es más parecido al TBP II que al TDM sin características bipolares.

De acuerdo con la definición heurística propuesta por Ghaemi del Trastorno del espectro bipolar, existen características y síntomas que no se pueden categorizar dentro del DSMIV como parte de TBP, pero que a pesar de ello, se presentan en episodios depresivos mayores y podrían empujar a una depresión diagnosticada como unipolar hacia una depresión bipolar. Lo que puede llevar a cometer fallas clínicas al subdiagnosticar el trastorno bipolar y reconocer los síntomas subsindromáticos de hipomanía que se asoman durante un episodio depresivo unipolar.

Criterios Mayores:

Criterio A: Pacientes que hayan tenido al menos un episodio depresivo

Criterio B: sin presencia espontánea de episodios hipomaniacos o maniacos

Criterio C: cualquiera de los siguientes, mas al menos 2 ítems del criterio D o ambos de los siguientes más 1 ítem del criterio D

5. Historia familiar de trastorno bipolar en familiar de primer grado

6. Presencia de manía o hipomanía inducida por antidepresivo

Criterios Menores:

Criterio D: si ninguno de los criterios C está presente, se necesitan cumplir 6 de los 9 siguientes ítems

- 1) Personalidad hipertímica (de base, en un estado no depresivo)
- 2) Episodio depresivo recurrente mayor (>3)
- 3) Episodios depresivos mayores breves (<3 meses en promedio),
- 4) Síntomas depresivos atípicos
- 5) Episodios depresivos mayores con síntomas psicóticos
- 6) Edad de inicio temprana de los episodios depresivos (<25 años)
- 7) Depresión postparto
- 8) Tolerancia a los antidepresivos (respuesta aguda, pero no profiláctica)
- 9) Falta de respuesta a >3 intentos con antidepresivos

Para realizar el diagnóstico de Trastorno del Espectro Bipolar Ghaemi propone que se debe de cumplir con una de las características del criterio C y al menos 2 características del criterio D, o ambas del criterio C y una del criterio D.

Si no están presentes las características del criterio C, entonces sería necesario tener al menos 6 de los 9 del criterio D. Por lo que se valoraron los paciente con los mismos criterios diagnósticos.

6.2.3 MDQ (Cuestionarios de Trastornos del Ánimo)

El MDQ es un cuestionario creado para ser autoadministrado que consta de 13 ítems de respuesta dicotómica (sí, no) basados en la experiencia clínica y en la sintomatología propuesta por el DSM-IV del trastorno bipolar de tipo I y II. Para afirmar que un individuo puede presentar un trastorno bipolar, el sujeto tiene que responder afirmativamente a 7 de los 13 ítems. Además, el cuestionario presenta

dos ítems adicionales en los que la respuesta del sujeto debe manifestar que los síntomas descritos en los ítems anteriores acontecieron durante el mismo período y que le provocaron problemas moderados o graves evaluados en: sin problemas, problemas mínimos, moderados y graves (78).

Dentro de los 13 ítems se valora la euforia, la irritabilidad, la autoconfianza de forma exagerada, disminución de la necesidad de dormir, la taquilalia, taquipsiquia, distractibilidad, aumento de la energía, agitación psicomotriz, aumento del interés social, aumento de la libido, conductas de riesgo y aumento en gastos que le afectaran económicamente.

6.3 Características y niveles de medición de las variables

Para el presente estudio el diagnóstico de depresión mayor, se consideró una variable dicotómica la presencia o la ausencia de los marcadores no maniacos del espectro bipolar en pacientes deprimidos, así como también la presencia o ausencia de síntomas hipomaniacos durante el episodio depresivo, a través del instrumento MDQ. Las puntuaciones de la gravedad de los síntomas depresivos obtenidas por medio de la escala de depresión de Montgomery & Asberg y la escala de depresión de Hamilton fueron de tipo intervalar y se emplearon para realizar la valoración de la gravedad de los síntomas depresivos.

VARIABLE	TIPO	MEDICION
Depresión mayor de tipo unipolar	Intervalar	Puntuación total de las escalas Hamilton-D y MADRS
MNMEB	Dicotómica	Presencia o ausencia de los marcadores no maniacos del espectro bipolar de Ghaemi
Síntomas subsindromáticos de hipomanía	Dicotómica	Presencia o ausencia de síntomas subsindromáticos de hipomanía durante el episodio depresivo mayor a través del MDQ
Respuesta a tratamiento farmacológico	Dicotómica	Valoración con la escala de HAM-D Y MADRS con una respectiva reducción de la sintomatología depresiva en un 35-50% en una o ambas de las ambas escalas, lo que se calificará como paciente respondedor a fluoxetina.
Respuesta temprana a tratamiento farmacológico	Dicotómica	Valoración con la escala de HAM-D Y MADRS con una respectiva reducción de la sintomatología depresiva en un 35-50% en una o ambas escalas, a las dos semanas de haber iniciado tratamiento farmacológico, lo que se considerará como respuesta temprana.

6.4 Descripción de las escalas e instrumentos de evaluación

6.4.1 Escala de Depresión de Montgomery & Asberg (MADRS).

Para la evaluación de los trastornos afectivos se cuenta con diferentes escalas que miden la severidad sintomática. La Escala de Depresión de Montgomery & Asberg (abreviada MADRS), es una escala heteroaplicada para la evaluación cuantitativa de los síntomas depresivos.

La escala se desarrolló a partir de los 65 reactivos que conforman la escala denominada Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (17).

Se evaluó la sensibilidad de los 17 reactivos de mayor frecuencia de presentación de este instrumento y los 10 reactivos con mayores valores de sensibilidad fueron seleccionados (18).

Cada uno de estos reactivos se califica sobre una escala del 0 al 6 de acuerdo con la intensidad de la severidad de los síntomas. El puntaje total va de 0 a 60 y un decremento en la puntuación total representa una mejoría clínica de los síntomas depresivos.

La validación de Martínez R. et al. (19) fué realizada en pacientes franceses, por lo que en sentido estricto, no podemos hablar de que exista una versión en castellano validada en nuestro medio. La adaptación al castellano que realizó Martínez R. fué homologada por los autores originales, y debería sustituir a la quizá más difundida adaptación de Conde y Franch realizada en 1984.

Se han llevado a cabo diversos estudios de validación en poblaciones de pacientes deprimidos tanto en Inglaterra como en Suecia y en estudios más recientes se ha reportado que la escala cuenta con una alta sensibilidad y confiabilidad entre observadores con una alfa de Cronbach de 0.76 (19) y ha mostrado una adecuada consistencia interna en la población psiquiátrica mexicana.

Fiabilidad: El grado de correlación entre cada ítem y el resto oscila entre 0,12 (disminución del apetito) y 0,84 (tristeza manifiesta). La consistencia interna presenta valores entre 0,76 y 0,95. La fiabilidad inter-examinadores es alta (0.80-0.95).

Validez: El rendimiento global de esta escala es similar al de la Escala de Depresión de Hamilton, con la que muestra una elevada correlación (0.70-0.90), tiene también buenos índices de correlación con otras escalas, como el Inventario de Depresión de Beck, la Escala Hospitalaria de Ansiedad-Depresión y la Escala de Impresión Clínica Global (20,21).

La sensibilidad para cuantificar los cambios del estado depresivo es similar o ligeramente superior a la de la escala de Hamilton: excepto en pacientes más graves, pacientes con enfermedades físicas concomitantes y ancianos, subgrupos estos en los que su sensibilidad es superior, ya que hace mayor énfasis en los síntomas psicológicos de la depresión y menos en los síntomas somáticos.

En México se evaluó la consistencia interna del instrumento a partir de la reproductibilidad interobservadores. Se incluyeron 6 pacientes deprimidos que fueron evaluados por seis residentes en el área de psiquiatría clínica que fueron entrenados previamente para la aplicación de la escala. Tras la aplicación del

instrumento se observaron correlaciones significativas (entre 0.97 y 1.00) en los puntajes otorgados por cada uno de los evaluadores. De la misma forma, se realizó un análisis de los clusters de los evaluadores con dos factores principales y rotación varimax, encontrando que un cluster explicaba el 99.6% de la varianza (21).

6.4.2 Escala de Depresión de Hamilton

La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Si bien su versión original constaba de 21 ítems, (22) posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems (23) que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva (24).

Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorios.

Fiabilidad: En sus dos versiones, esta escala posee una buena consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,76 y 0,92,). (25,26) El coeficiente de correlación

intraclases es de 0,92 en un estudio llevado a cabo por Potts (27). La fiabilidad interobservador oscila, según autores, entre 0,65 y 0,9 (17, 23,26).

Validez: Su correlación con otros instrumentos de valoración global de la depresión, como la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, el Inventario de Sintomatología Depresiva y l Escala de Melancolía de Beck, oscila entre 0,8 y 0,9. (28). Su validez no es la misma en todas la poblaciones, siendo menor en pacientes de edad avanzada por el elevado peso de los síntomas somáticos.

Cada pregunta tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo (29). La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE (30) guía con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada" según el instrumento AGREE, recomienda emplear los siguientes puntos de corte:

No deprimido: 0-7

Depresión ligera/menor: 8-13

Depresión moderada: 14-18

Depresión severa: 19-22

Depresión muy severa: >23

Los apartados de la escala son los siguientes:

- Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)
- Sentimientos de culpa
- Suicidio
- Insomnio precoz

- Insomnio intermedio
- Insomnio tardío
- Trabajo y actividades
- Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de
- Concentración disminuida, disminución de la actividad motora)
- Agitación psicomotora
- Ansiedad psíquica
- Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; sudoración)
- Síntomas somáticos gastrointestinales
- Síntomas somáticos generales
- Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)
- Hipocondría
- Pérdida de peso
- Introspección (insight)

6.4.3 Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar (MNMEB)

Benazzi y Ghaemi, han propuesto un conjunto de características que conforman los Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar en pacientes con depresión

unipolar que pertenecen al espectro del trastorno bipolar (TBP). Dentro de estos marcadores, se encuentran: antecedentes familiares de bipolaridad, hiperactivación como respuesta a antidepresivos, agitación psicomotriz taquipsiquía, irritabilidad, episodios recurrentes de depresión con síntomas atípicos y edad temprana de inicio. Como resultado del estudio en el continuum del espectro, se ha visto que el TDM puro se presenta únicamente alrededor del 30% de los pacientes diagnosticados con depresión, el resto de los pacientes debutará en algún momento con algún tipo de TBP, acercándose aún más al tipo II (10,12,31).

Se ha encontrado que la edad temprana para presentar un episodio depresivo es estadísticamente y clínicamente significativo para presentar trastorno bipolar en comparación de un trastorno depresivo mayor (10,12,31).

El panorama clínico de la depresión bipolar ha demostrado que se caracteriza por presentar más síntomas atípicos tales como hipersomnia y agitación psicomotriz, mientras que en la depresión unipolar es más común encontrar insomnio y retardo psicomotor. El promedio de inicio en el TBP en una muestra fue de 39.5 ± 12.1 años y en el TDM fue de 37.1 ± 11.6 (31).

Los síntomas atípicos de depresión y la depresión postparto y la edad de inicio temprano son 5 veces más probables que ocurran en pacientes bipolares que en pacientes con depresión unipolar.

Una historia familiar de bipolaridad también fue una característica diferenciadora de enfermedad, encontrando que los sujetos con antecedentes familiares tenían 2 veces más probabilidad de padecer TBP comparados con pacientes con historia de TDM.

Episodios depresivos mayores graves con síntomas psicóticos y la personalidad hipertímica fueron observados alrededor del 50% de los pacientes con trastorno bipolar.

La falta de respuesta a por lo menos tres antidepresivos demuestra el doble de probabilidad de padecer TBP en comparación con un TDM. Se ha reportado es más frecuente hasta 19 veces más de que los antidepresivos ocasionen manía o hipomanía en pacientes bipolares en comparación con los unipolares. (10,12,31)

En un modelo de regresión logística multivariable de los factores predictivos del trastorno bipolar, los principales predictores fueron historia de breves episodios de depresión mayor y la edad de inicio temprana. (31)

De acuerdo con los estudios de Ghaemi, se ha propuesto un grupo de características llamadas MNMEB que integran una propuesta para el Trastorno del espectro bipolar que sirve para la orientación de un diagnóstico con mayor afinidad al TBP en pacientes diagnosticados con TDM. (32) Estos criterios constan de dos características mayores como son al menos un episodio depresivo (*criterio A*), con el antecedente de no haber presentado episodios de manía/hipomanía espontáneos (*criterio B*), que ya sea que tengan el antecedente heredo-familiar de TBP en un familiar de primer grado, o el antecedente de síntomas hipomaniacos inducido por antidepresivo (*criterio C*) y 9 características menores que valoran la presencia o ausencia de otros síntomas calificados como MNMEB en la depresión unipolar en donde se valora la personalidad hipertímica, la presentación de más de 3 episodios depresivos a lo largo de la vida, presencia de al menos 2 episodios depresivos breves (<3meses) que hayan presentado remisión espontánea,

características depresivas atípicas las cuales serán consideradas con dos síntomas presentes en al menos 2 episodios, episodio depresivo mayor psicótico, primer episodio depresivo antes de los 25 años de edad, la presencia de depresión postparto, tolerancia a antidepresivos y resistencia a tratamiento antidepresivo en tres intentos (*estas nueve características de acuerdo a Ghaemi integran el criterio D*). Cada característica por sí sola conferiría riesgo para un padecimiento del espectro bipolar, y para realizar el diagnóstico propuesto de TEB, Ghaemi propone que se debe de cumplir con 1 de las características del *criterio C* y al menos 2 características del *criterio D*, o ambas del *criterio C* y 1 del *criterio D*. Si no están presentes las características del *criterio C*, entonces sería necesario tener al menos 6 de los 9 del *criterio D*. (32)

6.4.4 MDQ (Cuestionario de Trastornos del Afecto)

La alta morbilidad y mortalidad en el trastorno bipolar podría deberse a que un gran porcentaje de los pacientes no recibe un tratamiento apropiado por una variedad de razones, entre ellas, la falla en su diagnóstico. Hay estudios que sugieren que en promedio transcurren entre 8 y 10 años antes de que se haga correctamente el diagnóstico de trastorno bipolar (36).

El empleo de cuestionarios y de entrevistas estructuradas ha mejorado la detección de muchos de los trastornos psiquiátricos, entre ellos el trastorno bipolar. Determinar la frecuencia del TB puede ser difícil, ya que entre otras razones el diagnóstico no se hace al inicio de la enfermedad; esto ocurre sobre todo con el trastorno bipolar tipo II.

El TB II generalmente se confunde con el trastorno depresivo mayor, pero la clave para su diagnóstico temprano consiste en la detección de los episodios hipomaníacos. Algunos estudios de seguimiento han encontrado que 40 % de los pacientes con un diagnóstico inicial de episodio depresivo mayor, posteriormente se les cambió el diagnóstico por el de TB II (37).

El Mood Disorder Questionnaire (MDQ) fue desarrollado y validado en Estados Unidos por Hirschfeld y colaboradores. (33)

Concretamente, el MDQ nació de la necesidad de disponer de un instrumento capaz de identificar a los pacientes con trastornos bipolares. Las propiedades psicométricas de este instrumento muestran que presenta una fiabilidad, en términos de consistencia interna, excelente (0,9), junto con valores de sensibilidad (0,73) y especificidad (0,90) adecuados. Otros autores han encontrado cifras de sensibilidad entre 58% y 73% y de especificidad entre 67% y 90% (34 y 35).

El MDQ es un cuestionario creado para ser autoadministrado y que consta de 13 ítems de respuesta dicotómica (sí, no) basados en la experiencia clínica y en la sintomatología propuesta por el DSM-IV del trastorno bipolar de tipo I y II. Para afirmar que un individuo puede presentar un trastorno bipolar, el sujeto tiene que responder afirmativamente a 7 de los 13 ítems. Además, el cuestionario presenta dos ítems adicionales en los que la respuesta del sujeto debe manifestar que los síntomas descritos en los ítems anteriores acontecieron durante el mismo período y que le provocaron problemas moderados o graves (33).

6.5 Procedimiento

El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva en el servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente respecto a los objetivos y procedimientos de este y se les entregó el consentimiento informado, solo a aquellos pacientes que decidieron participar. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y se descartó otros diagnósticos psiquiátricos mediante la aplicación del MINI. En la primera entrevista también se recolectó información respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil). Con la finalidad de facilitar la evaluación inicial de los pacientes se aplicó un tamizaje, en el que se incluyeron los criterios de inclusión y exclusión. En la valoración inicial se aplicó las escalas de clinimetría MADRS (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale), HAM-D (Hamilton de depresión), MDQ (cuestionario de Trastornos del Afecto) y test MNEB (Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar) . Las consultas de valoración que formaron parte del protocolo no tuvieron costo para el paciente. El costo de los estudios básicos solicitados por el médico tratante fué cubierto por el paciente. Se pidió que el nivel socioeconómico de estos estudios se redujera a nivel uno para los pacientes que aceptaron participar en el protocolo. Respecto al tratamiento farmacológico, se contó con la donación del medicamento, el cual se proporcionó a los pacientes en forma gratuita durante 2 meses, tiempo durante el cual se siguieron a los pacientes y concluyó el estudio.

Búsqueda de pacientes que cumplan criterios de inclusión

Valoración de pacientes a través de la HC para el diagnóstico de TDM y criterios de inclusión (escala de HAM-D > 18 puntos)

Confirmación del diagnóstico y evaluación de la gravedad de los síntomas depresivos a través de la aplicación de las escalas de Hamilton -D y MADRS

Aceptación del paciente para formar parte del protocolo de estudio a través del consentimiento informado.

Aplicación del test de Trastorno de Espectro Bipolar propuesto por Ghaemi y el MDQ

Valoración basal de los síntomas depresivos sin tratamiento farmacológico con las escalas HAM-D y MADRS

Evaluación de los síntomas depresivos a través de las escalas HAM-D y MADRS y su respuesta al tratamiento a las 2, 4 y 8 semanas.

Inicio de tratamiento con fluoxetina 20 mg/día.

Análisis de Resultados

Entrega de Tesis

6.6 Análisis Estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar (D.E.) para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis para la comparación entre grupos se utilizaron la Chi cuadrada (χ^2) y la t de Student para muestras independientes. Para la comparación en tiempo entre grupos se utilizó un modelo de covarianza (ANCOVA) que contenía las puntuaciones basales como covariable y la conformación de grupos de acuerdo a MNMEB y respuesta a fluoxetina como factores fijos. La significancia estadística se fijó en una $p < 0.05$.

6.7 Consideraciones Éticas

Se trató de un estudio con riesgo mínimo, que acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud incluye: estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes residuales y dientes permanentes extraídos por indicación

terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Para el presente estudio se tomaron muestras de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento fué mínima, e incluyó perforación de la vena, previa antisepsia para prevenir la infección en el sitio de la punción.

El paciente también contó con los números telefónicos para contactar al investigador y se le informó sobre el horario de atención del servicio de APC de nuestra institución para recibir atención ante cualquier eventualidad.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente leyó y discutió con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez fue firmado y se les hizo entrega de una copia, en tanto que una copia adicional fué anexada al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos fueron asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos. El material genético de aquellos pacientes que por cualquier razón sean excluidos del protocolo fue destruido.

Los pacientes se pudieron retirar en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto les haya causado perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz para su atención.

Este estudio se incluyó dentro del proyecto de tesis de Maestría titulado “ASOCIACIÓN E INTERACCIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES GR, MR y MDR1 CON LA RESPUESTA A FLUOXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR” a cargo de la Dra. Dení Álvarez Icaza. Dicho proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRF el día 13 de Diciembre de 2010. Del cual anexo hoja de aprobación por el comité de ética.

6.8 Cronograma de Actividades

Actividad	R2-1	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1
Elaboración del anteproyecto	XXXz				
Elaboración del protocolo final y aprobación por los comités de tesis y ética	XXXX	XXXX			
Captación de pacientes		XXXX	XXXX		
Concentración de datos				XXXX	
Análisis de resultados				XXXX	
Elaboración de informe final y entrega de tesis				XXXX	XXXX

R2-1: 1er semestre del segundo año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R2-2: 2do semestre del segundo año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R3-1: 1er semestre del tercer año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R3-2: 2do semestre del tercer año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R4-1: 1er semestre del cuarto año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

7. RESULTADOS

a) Características demográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron un total de 111 pacientes con depresión mayor. El 75.7% (n=84) de los pacientes fueron mujeres y el 24.3% (n=27) fueron hombres, con una edad promedio de 34.9 (D.E.=10.2) años (rango 18-55 años). El 57.7% (n=64) de los pacientes se encontraba sin pareja (solteros=48, 43.2%; viudos=3, 2.7%; divorciados/separados=13, 11.7%) y el 42.3% (n=47) estaban casados o viviendo en unión libre al momento del estudio.

La mayoría de los pacientes incluidos tenían un nivel socioeconómico medio (n=61, 55.0%), seguido del 45.0% (n=50) con un bajo nivel socioeconómico. La escolaridad promedio fue de 11.7 (D.E.=2.9) años (rango 6-17 años), equivalente al segundo año de estudios medio-superiores (preparatoria). En relación a la ocupación al momento del estudio, el 32.4% (n=36) se dedicaban a actividades en el hogar, el 30.6% (n=34) tenían un empleo remunerado, el 23.4% (n=26) se encontraban desempleados, el 11.7% (n=13) estudiaban y el 1.8% (n=2) reportaron no tener ninguna ocupación. Tan solo el 2.7% (n=3) de los pacientes reportaron tener un familiar en primer grado afectado con trastorno bipolar. La puntuación promedio de la muestra en la Escala de Depresión de Hamilton fue de 25.3 (D.E.=4.7) puntos y de la Escala Montgomery & Asberg de 31.9 (D.E.=5.6) puntos.

En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de presentación de los marcadores no-maniacos del espectro bipolar (MNMEB). Utilizando la presencia de dos o más de estos marcadores como punto de corte, la muestra fue dividida en aquellos pacientes con MNMEB (n=55, 49.5%) y aquellos sin MNMEB (n=56, 50.5%)

Tabla 1. Frecuencia de presentación de los MNMEB

Marcador	Presentación en la muestra	
	n	%
Temperamento hipertímico	5	4.5
Más de tres episodios depresivos en la vida	38	34.2
Al menos dos episodios depresivos breves (<3 meses) con remisión espontánea	15	13.5
Síntomas atípicos	33	29.7
Episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos	8	7.2
Primer episodio depresivo antes de los 25 años de edad	75	67.6
Antecedente de depresión post-parto	7	6.3
Resistencia a tratamiento con antidepresivos	5	4.5

b) Características demográficas y gravedad sintomática basal entre pacientes con y sin MNMEB

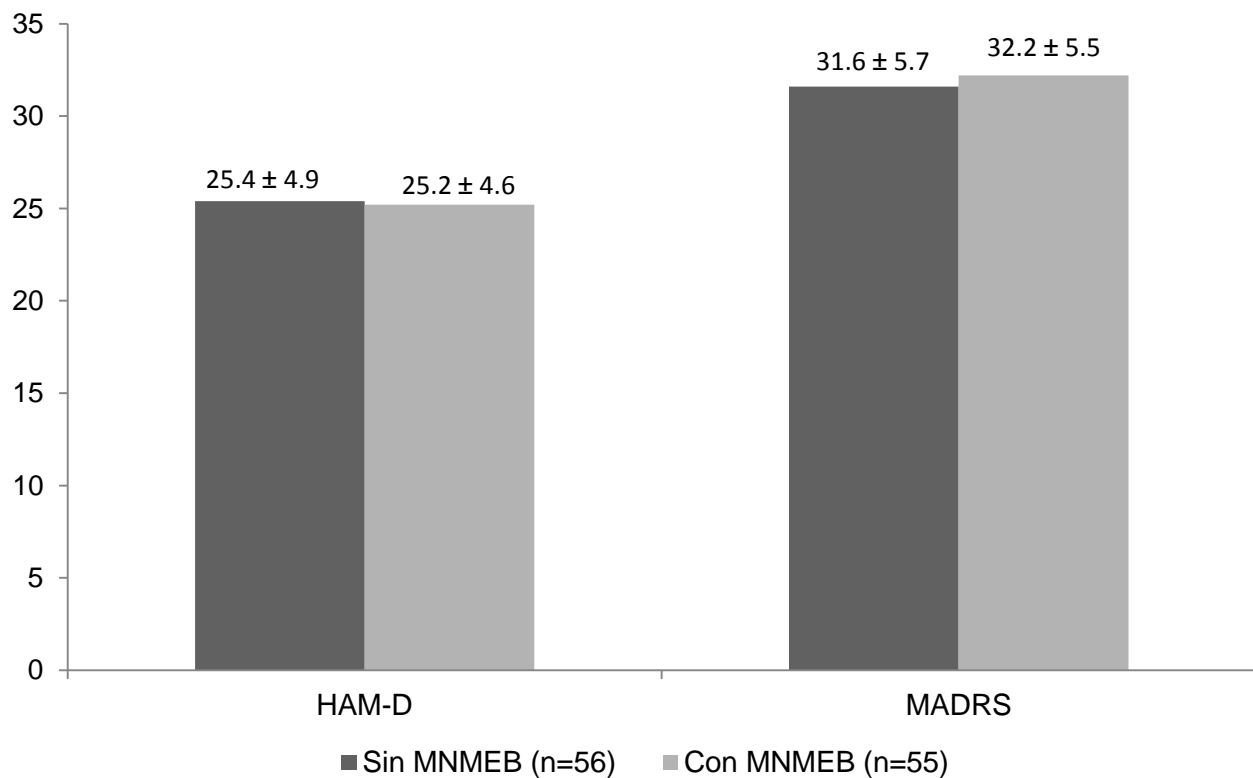
El grupo de pacientes con MNMEB fueron similares a los pacientes que no reportaron estos marcadores en las características demográficas evaluadas en el

estudio (Tabla 2). De forma similar, la gravedad sintomática en ambos grupos al inicio del estudio fue similar (Gráfica 1).

Tabla 2. Características demográficas entre grupos

	Pacientes sin		Pacientes con		Estadística
	MNMEB (n=56)		MNMEB (n=55)		
	n	%	n	%	
Género					
Masculino	17	30.4	10	18.2	$\chi^2=2.23$, 1 gl, $p=0.13$
Femenino	39	69.6	45	81.8	
Estado Civil					
Sin pareja	35	62.5	29	52.7	$\chi^2=1.08$, 1 gl, $p=0.29$
Con pareja	21	37.5	26	47.3	
N. Socioeconómico					
Bajo	31	45.6	7	35	$\chi^2=0.70$, 1 gl, $p=0.40$
Medio	37	54.4	13	65	
Ocupación					
Hogar	17	30.4	19	34.5	$\chi^2=2.17$, 4 gl, $p=0.70$
Estudiante	5	8.9	8	14.5	
Desempleado	16	28.6	10	18.2	
Empleo remunerado	17	30.4	17	30.9	
Ninguna	1	1.8	1	1.8	
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad	34.4	10.0	35.4	10.4	$t=-0.54$, 109 gl, $p=0.58$
Escolaridad (años)	11.7	3.0	11.8	2.8	$t=-0.25$, 109 gl, $p=0.80$

Gráfica 1. Gravedad sintomática entre grupos evaluada mediante la HAM-D y MADRS.



p=0.80

p=0.56

HAM-D t=0.25, 109 gl,

MADRS t=-0.57, 109 gl,

c) Síntomas subsindromáticos de hipomanía

La frecuencia de presentación de los síntomas subsindromáticos de manía se muestran en la Tabla 3. Solo dos pacientes (n=1.8%) presentaron más de 3 síntomas de activación durante el episodio depresivo actual.

Los pacientes con MNMEB presentaron con mayor frecuencia irritabilidad en contraste con los pacientes sin MNMEB. La frecuencia de presentación de los síntomas subsindromáticos de hipomanía restantes fue similar entre ambos grupos (Tabla 4).

Tabla 3. Frecuencia de presentación de síntomas subsindromáticos de hipomanía

Síntoma	Presentación en la muestra	
	n	%
Euforia	11	9.9
Irritabilidad	48	43.2
Megalomanía	19	17.1
Disminución en la necesidad de sueño	20	18.0
Verborrea	20	18.0
Aumento en el flujo de ideas	22	19.8
Distractibilidad	47	42.3
Aumento en la energía	23	20.7
Aumento en actividades intencionales	20	18.0
Aumento en actividades sociales	18	16.2
Aumento en actividades sexuales	18	16.2
Aumento en actividades riesgosas	3	2.7
Aumento en los gastos	7	6.3

Tabla 4. Síntomas subsindromáticos de hipomanía entre grupos.

	Pacientes sin MNMEB (n=56)		Pacientes con MNMEB (n=55)		Estadística
	n	%	n	%	
<i>Euforia</i>					
No	48	85.7	52	94.5	$\chi^2=2.42$, 1 gl, p=0.11
Si	8	14.3	3	5.5	
<i>Irritabilidad</i>					
No	37	66.1	26	47.3	$\chi^2=3.99$, 1 gl, p=0.04
Si	19	33.9	29	52.7	
<i>Megalomanía</i>					
No	45	80.4	47	85.5	$\chi^2=0.50$, 1 gl, p=0.47
Si	11	19.6	8	14.5	
<i>Disminución necesidad de sueño</i>					
No	47	83.9	44	80.0	$\chi^2=0.29$, 1 gl, p=0.59
Si	9	16.1	11	20.0	
<i>Verborrea</i>					
No	48	85.7	43	78.2	$\chi^2=1.06$, 1 gl, p=0.30
Si	8	14.3	12	21.8	
<i>Aumento en el flujo de ideas</i>					
No	46	82.1	43	78.2	$\chi^2=0.27$, 1 gl, p=0.60
Si	10	17.9	12	21.8	
<i>Distractibilidad</i>					
No	31	55.4	33	60.0	$\chi^2=0.24$, 1 gl, p=0.62
Si	25	44.6	22	40.0	
<i>Aumento en la energía</i>					
No	47	83.9	41	74.5	$\chi^2=1.48$, 1 gl, p=0.22
Si	9	16.1	14	25.5	
<i>Aumento actividades intencionales</i>					
No	45	80.4	46	83.6	$\chi^2=0.20$, 1 gl, p=0.65
Si	11	19.6	9	16.4	
<i>Aumento en actividades sociales</i>					
No	50	89.3	43	78.2	$\chi^2=2.51$, 1 gl, p=0.11
Si	6	10.7	12	21.8	
<i>Aumento en actividades sexuales</i>					
No	48	85.7	45	81.8	$\chi^2=0.31$, 1 gl, p=0.57
Si	8	14.3	10	18.2	
<i>Aumento en actividades riesgosas</i>					
No	54	96.4	54	98.2	$\chi^2=0.32$, 1 gl, p=0.56
Si	2	3.6	1	1.8	
<i>Aumento en los gastos</i>					
No	52	92.9	52	94.5	$\chi^2=0.13$, 1 gl, p=0.71
Si	4	7.1	3	5.5	

d) Gravedad sintomática a las 8 semanas de tratamiento con fluoxetina.

Para el presente análisis solo se consideraron aquellos pacientes que completaron el seguimiento a 8 semanas. Un total de 17 (15.3%) pacientes no completaron el seguimiento, de los cuales 5 solo realizaron la primera visita de seguimiento y 12 completaron la segunda evaluación. El 47% (n=8) de estos pacientes eran del grupo sin MNMEB y 53% (n=9) con MNMEB. Noventa y cuatro pacientes completaron el seguimiento.

Al hacer la comparación mediante el modelo lineal general de ANCOVA tiempo x grupo, observaron diferencias entre los pacientes con y sin MNMEB en la gravedad de los síntomas de depresión evaluados con la HAM-D, mas no hubo diferencias entre ambos grupos en torno a la reducción observada en la MADRS. Sin embargo, en ambos grupos se observó una mejoría significativa en el tiempo (Tabla 5).

Tabla 5. Cambio promedio de las puntuaciones de gravedad sintomática desde la fase basal a las 8 semanas de seguimiento

	Pacientes sin MNMEB n=47		Pacientes con MNMEB n=47		<i>Estadístico*</i>
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<u>Hamilton Depresión</u>					
Basal	25.4	4.9	25.2	4.6	Tiempo: F=8.9, p=0.003
Cambio promedio	-17.0	7.2	-13.7	7.4	Grupo: F=5.5, p=0.02
<u>Montgomery&Asberg</u>					
Basal	31.6	5.7	32.2	5.5	Tiempo: F=4.0, p=0.04
Cambio promedio	-20.5	7.4	-18.0	9.3	Grupo: F=2.6, p=0.10

* Basado en un análisis de covarianza ajustado por las puntuaciones basales.

e) Respuesta a clínica al tratamiento con fluoxetina

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 78 (70.3%) presentaron una respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina. El 50% de estos pacientes (n=39) fueron del grupo sin MNMEB y el 50% restante del grupo con MNMEB.

Descartando a los pacientes que no regresaron a la segunda visita de seguimiento (n=5), de los 106 pacientes restantes, el 45% presentó respuesta clínica con 20 mg/d de fluoxetina, observándose un mayor número de pacientes del grupo sin MNMEB (n=30, 55.6%) con respuesta a esta dosificación en comparación con el 38.5% (n=20) de pacientes del grupo con MNMEB ($\chi^2=3.1$, 1 gl, p=0.07).

A cuarenta pacientes se les incrementó la dosis de fluoxetina a 40 mg/día en algún momento del estudio. De éstos, el 53.1% reportaron respuesta clínica al incremento en la dosificación, sin que existieran diferencias en cuanto a la pertenencia de los pacientes al grupo sin MNMEB (n=12, 60%) o al grupo con MNMEB (n=14, 48.3%) ($\chi^2=0.65$, 1 gl, p=0.41).

8. DISCUSION

El objetivo del presente estudio fue determinar la respuesta a fluoxetina de los pacientes con diagnóstico de TDM que presentan Marcadores No Maniacos del Espectro Bipolar (MNNEB) en comparación con aquellos que no los presentan.

Los resultados de mayor relevancia, fueron los siguientes:

- 1) Se observaron diferencias entre los pacientes con y sin MNNEB en la reducción de la gravedad de los síntomas de depresión evaluados con la HAM-D.
- 2) Los pacientes con MNNEB presentaron con mayor frecuencia irritabilidad durante el episodio depresivo, en contraste con los pacientes sin MNNEB.

En este estudio observamos que es suficiente la presencia de 2 MNNEB para que la disminución de los síntomas depresivos en respuesta a la fluoxetina, sea menor en pacientes con depresión unipolar, a diferencia de los pacientes que no tuvieron al menos dos de estos marcadores. Lo que difiere del número preciso de criterios mayores y menores que el modelo de Ghaemi propone para el diagnóstico de trastorno del espectro bipolar, en un intento por caracterizar los elementos que podrían identificar personas con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor unipolar, cuyo origen neurobiológico y tratamiento pudiera semejarse más al TBP en el continuum del espectro afectivo.

Este resultado es congruente con lo encontrado en la literatura, en donde se observa que la depresión bipolar a diferencia de la unipolar, se asocia de forma importante a la falta de respuesta a tratamientos y a altas recurrencias de episodios depresivos (63,68). Investigadores como Hennings han identificado que la respuesta parcial temprana es el predictor más relevante de remisión (63,64) y algunos estudios demuestran que los pacientes con síntomas subsindromáticos de manía junto con antecedentes de episodios depresivos recurrentes, han mostrado una pobre respuesta inicial a tratamiento, lo que podría representar un útil marcador de pobre respuesta a antidepresivos a largo plazo (65).

Es relevante resaltar que este hallazgo se presentó considerando la puntuación de la Ham-D, pero no de acuerdo a la puntuación de la MADRS. Una posible explicación para esto, sería las características de cada instrumento, ya que la escala de depresión de Hamilton en comparación con la escala de MADRS, valora la presencia de síntomas tales como la agitación psicomotriz y la irritabilidad que pudieran también presentarse como parte de los síntomas que componen un episodio maniaco/hipomaniaco.

El segundo resultado importante de esta investigación muestra que la irritabilidad se presentó con mayor frecuencia en los pacientes que tenían MNMEB durante su episodio depresivo a diferencia de aquellos pacientes que no presentaban este tipo de marcadores. De acuerdo a la clasificación actual del DSMIV, la irritabilidad pertenece a uno de los criterios para hipomanía o manía, así como también constituye uno de los criterios para Trastorno depresivo mayor. Esto dificulta colocar adecuadamente a la irritabilidad como un síntoma perteneciente a

una polaridad específica. Tal vez sea posible entender la irritabilidad como una disregulación en el estado de ánimo que se presenta frecuentemente en episodios afectivos, lo que podría sugerir su inclusión como un MNMEB. Entenderlo de esta forma, permitiría comprender los resultados que autores como Akiskal y Benazzi han reportado sobre la irritabilidad en pacientes que cursan episodios depresivos unipolares o bipolares, síntoma que estuvo presente en 59.7% de los pacientes con depresión bipolar y en un 37.4% de los pacientes con depresión unipolar. En otro estudio de Benazzi el 66.3% de pacientes con depresión unipolar que presentaban irritabilidad, presentaron también al menos tres síntomas de hipomanía o manía; los autores nombraron a esta condición como “depresión mixta”, la cual junto con una historia familiar de TBP, se asoció fuertemente a un diagnóstico del trastorno bipolar tipo II (75).

Otros estudios anteriores realizados por Angst, Akiskal, Cassano, Dunner y Ghaemi (43,7,44) ya habían considerado que de acuerdo con la reciente adaptación del continuum del espectro bipolar, la irritabilidad, así como también la agitación psicomotriz, la taquipsiquia y la taquilalia, son los síntomas hipomaniacos subsindromáticos más comunes en la depresión mixta, la cual se encuentra presente en alrededor del 60% de pacientes con TBPII. (45, 46, 47, 48, 49,50, 76).

Hay evidencia de que la presencia de irritabilidad, la labilidad emocional, así como los episodios de ira explosiva y una parcial respuesta a antidepresivos, son síntomas que predisponen al viraje de la depresión a episodios hipomaniacos (54) y de acuerdo con Akiskal, nueve de cada diez pacientes con depresión unipolar moderada, que recibían tratamiento con algún fármaco capaz de desencadenar

hipomanía, presentaron hipomanía espontánea, a lo largo de un periodo de 3 a 4 años (69).

Muy frecuentemente es difícil identificar en retrospectiva la aparición de síntomas subsindromáticos de hipomanía durante un episodio depresivo o a lo largo de la vida. Entre los motivos de esto se encuentra el hecho de que para el paciente y sus familiares es difícil identificarlos como psicopatología y que los episodios hipomaniacos en pacientes con trastorno bipolar tipo II pueden presentarse con duración tan breve como 2 a 3 días (56)(12,51,52,53). A partir de estas dificultades en el diagnóstico unipolar/bipolar se ha planteado que la presencia de MNMEB en personas que cursan con un episodio depresivo mayor pero que no han presentado episodios de hipomanía previamente, acercaría con mayor probabilidad hacia el diagnóstico de TBP en lugar de TDM unipolar (60,61,62). Algunos de estos MNEB que se han asociado de forma importante al TBP tipo II, incluyen a los síntomas atípicos en la depresión unipolar, una historia familiar en primer grado de TBP y una edad temprana de inicio de la depresión (57,58,59).

Una de las limitaciones principales de este estudio es que el seguimiento de la respuesta farmacológica fue de 8 semanas lo que podría esconder la verdadera respuesta a tratamiento a largo plazo, en pacientes con MNMEB, en comparación con los pacientes sin estos marcadores.

Otra limitación, es que la escala MDQ solamente se aplicó en la fase basal, lo que impidió observar la presencia de síntomas subsindromáticos de hipomanía que pudieron haberse presentado durante el estudio y su relación con la respuesta al tratamiento con fluoxetina.

9. CONCLUSIONES

Este es un estudio prospectivo en el que observamos que la presencia de por lo menos 2 MNMEB disminuyen la respuesta a antidepresivos y que la irritabilidad se presenta más frecuentemente en las personas con MNMEB.

Es conocido que los pacientes que cursan episodios depresivos no expresan espontáneamente la presencia de síntomas hipomaníacos dentro del repertorio de los malestares que padecen. Los resultados de este estudio muestran que es relevante interrogar dirigidamente sobre la presencia de MNMEB y que la irritabilidad constituye un síntoma de disregulación afectiva que pudiera influir en las características de la respuesta a antidepresivos. Esto con la finalidad de evitar que el diagnóstico pase desapercibido reflejándose en importantes repercusiones sociales y económicas en la vida del paciente.

Estudios subsecuentes deberán desarrollar estrategias para evaluar de manera más detallada el número preciso de MNMEB que se requieren para influir en la respuesta farmacológica en pacientes con depresión unipolar. De esta forma se agregará conocimiento y un cambio en la visión clínica de estos trastornos, desde su correlato neurobiológico y su evolución, la caracterización más detallada del trastorno depresivo mayor unipolar en investigación, hasta la elección de un antidepresivo o estabilizador del estado de ánimo como tratamiento adecuado a largo plazo.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Belló M, Puentes E, Medina-Mora M, et al. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México* 2005;47: 1
2. Benjet C, Guilherme B, Medina-Mora M, et al. La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud Pública de México* 2004;46: 5
3. Trivedi M, Rush A, Wisniewski R et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
4. Corona R, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, et al. La detección de casos de trastorno bipolar por medio de un instrumento de tamizaje: el cuestionario de trastornos del ánimo versión en español. *Salud Mental* 2007;30:2
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. IV Edición. Washington, DC; 1994.
6. Akiskal HS, Djenderedjian A, Rosenthal R, et al. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134 (11): 1227-33
7. Cassano GB, Rucci P, Frank E, et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7):1264-9
8. Benazzi F. Mood patterns and classification in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:1-8
9. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008;10:144-52
10. Ghaemi Sn, Ko Jy, Goodwin Fk. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-34
11. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84(2-3):149-57
12. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-46.

13. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, et al. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983;5:115-28
14. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
15. Benjet C, Guilherme B, Medina-Mora M, et al. La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud Pública de México* 2004;46:5.
16. Kandel DB, Davis M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:255-262.
17. Asberg M, Montgomery S, Perris C, Schalling, et al. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978;271:5-2
18. Montgomery S, Asberg M. A new depressive scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389
19. Martínez R, Bourgeois M, Peyre F et al. Estudio de la validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. *Rev As Esp Neuropsiquiatría* 1991;11:9
20. Maier W, Heuser I, Philipp M et al. Improving depression severity assessment. Content, concurrent and external validity of three observer depression scales. *J Psychiatr Res* 1988; 22: 13-19.
21. Rosado A. Estudio de confiabilidad de la escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión, en *Psiquiatría y Salud Mental*. UNAM;1999:22
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
23. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296
24. Ramos-Brieva J.C. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1986;14:324-334
25. Gastpar M, Gilsdorf U. The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborative program, in *The Hamilton Scales*. Ed. Bech P, Coppen A. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
26. Reynolds WM, Kobak KA. Reliability and validity of the Hamilton Depression Inventory: a paper-and-pencil version of the Hamilton Rating Scale Clinical Interview. *Psychological Assessment* 1995; 7: 472-83.

27. Potts MK, Daniels M, Burnam A. A structured interview version of the Hamilton Depression Rating Scale: evidence of reliability and versatility of administration. *J Psychiatr Res*, 1990; 24: 335-50.
28. Rehm L, O'Hara M. Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression *J Psychiatr Res* 1985;19:31-41
29. García –Portilla M.P. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica 4ª ed. México; editorial Ars Medica págs. 2006 63-64, p.p 3-215
30. Hugh M, Shaw L, Sally H, Gene F. NICE guidelines for the management of depression. *BMJ* 2005;330:267-268
31. Ghaemi. Bipolar Spectrum Disorder: A Pilot Study. *Psychopathology* 2004;37:222–226
32. Ghaemi. All mixed up: On the absence of diagnostic guidelines for mixed states in the ISBD Diagnostic Guidelines Task Force Report *Bipolar Disorders* 2008: 10: 129–130
33. Keck L. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1873-5.
34. Miller CJ, Klugman J, Berv DA, et al. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 81:167-171.
35. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1873-1875
36. Lish JD, Dime-Meenam S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic- Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 2004; 31:281-284.
37. Chun BJDH, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar disorders* 2004; 6:32-42.
38. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1265–1270.
39. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disorder* 2005; 84:149–157.

40. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *European Psychiatry* 2008;23: 40-48
41. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, et al. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depression. *Journal of Affective Disorders* 2010;125: 103–110
42. Azorin JM, Baraille L, Gérard S, et al. Mixed states with predominant maniac depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 2013;146: 369–377
43. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22:517–534.
44. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5:456–463.
45. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001; 67:105–114.
46. Benazzi F, Akiskal HS. Clinical and factor analytic-validation of depressive mixed states: a report from the Ravenna-San Diego collaboration. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:S71–S78.
47. Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, et al. Irritable psychomotor elation in depressed inpatients: a factor validation of mixed depression. *J Affect Disord* 2005; 84:187–196.
48. Biondi M, Picardi A, Pasquini M, et al. Dimensional psychopathology of depression: detection of an activation dimension in unipolar depressed outpatients. *J Affect Disord* 2005; 84:133–139.
49. Serretti A, Olgiati P. Profiles of “manic” symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *J Affect Disord* 2005;84:159–166.
50. Benazzi F. Family history validation of a definition of mixed depression. *Compr Psychiatry* 2005; 46:159–166.
51. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73:133–146.
52. Benazzi F. Diagnosis of bipolar II disorder: a comparison of structured versus semistructured interviews. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:985–991.

53. Benazzi F, Akiskal HS. Refining the evaluation of bipolar II: beyond the strict SCID-CV guidelines for hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73:33–38.
54. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:914–921.
55. Reddy YC, Srinath S. Juvenile bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102:162-170.
56. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:53-55
57. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* March 2001; 251: 32-34
58. Benazzi F. Depression with racing thoughts. *Psychiatry Res* 2003;120:273–282.
59. Benazzi F. Agitated depression in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:198–205.
60. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. Agitated “unipolar” depression reconceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85:245–258.
61. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003;73:113–122.
62. Sato T, Bottlender R, Schroter A, et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar ‘depressive mixed state’ as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:268–274.
63. Benazzi F, Akiskal H. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord* 2005; 84:197–207.
64. Ghaemi N, Rosenquist K.J, Ko J.Y, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 2004;161:163–165.
65. Hennings, J, Ohashi T, Binder E. B, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients -findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J. Psychiatr. Res.* 2009;43: 215–229.

66. Smith DJ, Forty L, Russell E, et al. Sub-threshold manic symptoms in recurrent major depressive disorder are a marker for poor outcome. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 325–329
67. Bottlender R, Rudolf D, Jäger M, et al. Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study *Eur Psychiatry* 2002; 17: 200-5
68. Undurraga J, Baldessarini R, Valentí M, et al. Bipolar depression: Clinical correlates of receiving antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 2012;139: 89–93
69. Pacchiarotti I, Valentí M, Bonnin C.M, et al. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:362-369
70. Akiskal H, Hantouche E, Allilaire J, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65-74
71. Alessandro Serretti. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003;27:751–757
72. Altshuler L, Post R, Leverich G, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-1138.
73. Joffe R, MacQueen G, Marriott M, et al. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105: 427-430
74. Janusz K, Rybakowski. Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: Clinical and psychopharmacological perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 136: 13–19
75. Benazzi F. Mixed depression: a clinical marker of bipolar-II disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and biological Psychiatry*. 2005;29:267-274
76. Benazzi F. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*. 2005; 84: 197-207
77. Benjet Corina, Borges Guilherme, Medina-Mora Ma Elena, et al. Early onset depression: Prevalence, course, and treatment latency. *Salud pública Méx*. 2004;46(5).

78. Christopher J, Millera B, Klugmanc J,et al. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004;81:167–17.

11. ANEXOS



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación:

Marcadores clínicos no maniacos del espectro bipolar en pacientes diagnosticados con depresión unipolar y la respuesta a tratamiento farmacológico con fluoxetina

Se le invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se le diagnosticó trastorno depresivo mayor y como parte del tratamiento habitual de esta enfermedad recibirá como tratamiento fluoxetina.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar si existen diferencias en la respuesta a fluoxetina entre los pacientes con diagnóstico de TDM que presentan síntomas atípicos de depresión los cuales son nombrados como Marcadores no maniacos del espectro bipolar (MNMEB) y a aquellos que no presentan MNMEB. Creemos que estos síntomas pudieran no ser adecuadamente diagnosticados en la mayoría de los pacientes que tienen depresión y así mismo, estar asociados a una inadecuada respuesta al tratamiento farmacológico (fluoxetina). Aunque los antidepresivos como la fluoxetina pudieran ser un tratamiento efectivo para los pacientes con trastorno depresivo mayor, algunos de los pacientes no responden a estos medicamentos. Los datos derivados de este estudio no impactarán de forma directa el resultado del tratamiento que usted recibe, sin embargo pueden proporcionar información de utilidad para que de forma futura se conozcan algunos de los factores involucrados en la respuesta a fluoxetina. Si durante el curso de las valoraciones o al final del estudio los investigadores participantes detectan que el resultado de su tratamiento con fluoxetina no es el óptimo, se comunicará esta información a su médico tratante en la consulta externa, de forma que se le pueda ofrecer otra alternativa de tratamiento antidepresivo.

De tal manera que su participación consistirá en proporcionar información verbal acerca de su sintomatología actual y a lo largo de su vida y la realización de un seguimiento de 8 semanas con el propósito de observar su respuesta al tratamiento que está recibiendo.

¿De qué forma participaré?

Proporcionaré información acerca de los síntomas que actualmente presenté y que he presentado a lo largo de mi vida. Además se me realizarán 4 valoraciones, una antes de iniciar el tratamiento con fluoxetina y 3 más en un periodo de dos meses. En estas entrevistas se me aplicarán algunos cuestionarios para determinar la respuesta al tratamiento con fluoxetina.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

La fluoxetina es un fármaco aprobado para su uso en el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor. Su empleo se puede relacionar con molestias menores como náusea, mareo y cefalea.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibo en esta institución. Mi participación no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo contribuirá en el estudio de la respuesta farmacológica asociada con algunos síntomas.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

Las 4 citas que incluye el protocolo no tendrán costo para mí. Las citas extra en el servicio de consulta externa y los estudios de rutina solicitados por mi médico tratante correrán a mi cargo.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además para salvaguardar mi anonimato, a mis datos se me asignará un código numérico, de tal manera que será imposible mi identificación, sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tiene alguna pregunta, puede contactar a los investigadores responsables de este estudio, a la Dra. Adriana Cruz Rangel o al tel: 5527487882 o con el Dr. Francisco Romo al tel: 5523065807.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta institución. Soy libre de abandonar el estudio en cuanto desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibo en esta institución. Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.