

11241 6
205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL.

TITULO:

"Efecto del Acido Valproico sobre las manifestaciones
del Trastorno Bipolar".

ALUMNO:

Dr. Eduardo Colmenares Bermúdez



TUTOR TEORICO

TUTOR METODOLOGICO.

Dr. Enrique Chavez León
Dr. Enrique Chavez León.

Ing. José Cortés Sotres
Ing. José Cortés Sotres.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE "ESPECIALIZACION
EN PSIQUIATRIA".

Diciembre de 199**6**

adm.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE.

	Página.
MARCO REFERENCIAL.	1
Introducción.	2
Historia.	4
Epidemiología.	6
Curso y Pronóstico.	8
Etiología.	11
Características Clínicas.	13
Cráterios Diagnósticos.	15
Tratamiento.	16
INVESTIGACION.	18
Antecedentes.	19
Planteamiento del Problema.	22
Objetivos.	22
Hipotesis.	22
Material y Método.	23
Resultados.	26
Discusión.	38
Conclusiones.	41
BIBLIOGRAFIA.	42
FORMATOS DE CAPTURA Y EVALUACION.	47

MARCO
REFERENCIAL

INTRODUCCION.

Las investigaciones tanto clínicas como biológicas sobre los trastornos del estado de ánimo han permitido su mayor reconocimiento dentro del area medica, y su inclusión oficial en sistemas diagnósticos como el CIE-10 y DSM-IV. Ahí actualmente encontramos dos principales trastornos del ánimo, el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno Bipolar. A menudo a estos trastornos se les llama Afectivos, sin embargo, dentro de la patología de ambos se involucra más bien al estado de ánimo, el estado emocional interno de una persona, y no tanto a la afectividad, expresión externa del contenido emocional actual. Se considera que los pacientes que sufren sólo episodios depresivos tienen depresión mayor, llamada previamente depresión unipolar. Los pacientes que tienen episodios maníacos y depresivos ó los afectados exclusivamente por episodios maníacos sufren de un trastorno bipolar tipo I. Los términos "manía unipolar" y "manía pura" algunas veces se usan para designar al trastorno bipolar tipo I cuando no cursa con episodios depresivos.

Las personas normales experimentan una amplia gama de estados de ánimo y poseen un repertorio igualmente amplio de expresiones afectivas; se sienten capaces de controlar, en mayor o menor medida, sus estados de ánimo y sus afectos. Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de entidades clínicas caracterizadas por la pérdida de esa sensación de control y una experiencia subjetiva de gran tensión. En los pacientes con elevación del estado de ánimo (con manía) se observa euforia, expansividad, fuga de ideas, disminución del sueño, aumento de la autoestima e ideas de grandiosidad. Los pacientes deprimidos experimentan pérdida de energía y del interés, sentimientos de culpa,

dificultad para concentrarse, pérdida del apetito e ideas de muerte o intentos suicidas. Estas alteraciones casi siempre resultan en funcionamiento interpersonal, social y laboral deficiente.

El descubrimiento del efecto antidepresivo de la iproniazida y de la imipramina y posteriormente del carbonato de litio como estabilizador del ánimo ha permitido la recuperación de muchos pacientes con trastornos del ánimo. La intención de esta investigación es el describir el manejo farmacológico del trastorno bipolar con el Valproato, no sin antes esbozar algunos aspectos relevantes de este padecimiento (1).

HISTORIA.

En la antigüedad, ya se escribía sobre estado en los cuales el estado de ánimo se encontraba elevado. Aretaeus de Cappadocia en el año 150 a.c., describe un estado de hilaridad acompañado de exaltación y ocasionalmente de melancolía. Hipócrates en el año 400 a.c., usa el término "manía y melancolía" en la descripción de esta enfermedad. Alexander de Tralles menciona una condición en la cual no sólo se sufre de melancolía sino también hay un curso periódico y cíclico de manía. A partir del siglo XII Moses Moimonides considera la melancolía como una entidad definida donde la manía tiene mayor relevancia y en 1549 Jason Pratensis asocia a la manía y melancolía en una sola entidad donde existe una sola causa y origen. En 1686 Bonet describe la enfermedad que denomina maniaco-melancólica; casi dos siglos después Jules Farlet en 1854 describe una condición la cual denomina "folié circulaire" y al mismo tiempo el médico francés Jules Baillarger la llama "folie a double forme". En 1882 Karl Kaulbalm usa el término de "Ciclotimia" como entidad en la cual están presentes episodios de manía y melancolía, pero es hasta 1899 cuando Emil Kraepelin describe la "psicosis maniaco-depresiva" a la cual distingue de la demencia precoz (actual esquizofrenia) por la ausencia de deterioro progresivo y demencia, y en la que se basa la mayor parte de los criterios actualmente utilizados por los psiquiatras para establecer el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I (2). Eugen Bleuler en 1924, en su obra clásica da una contribución descriptiva del trastorno, la cual parte de la conceptualización de Kraepelin, mencionando la interrelación entre la

enfermedad maniaco-depresiva y la demencia precoz, considerandolas como un continuo (3).

Cuando surgieron los nuevos sistemas de clasificación, en los años cincuentas, el Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE), en sus primeras ediciones mostraban una clara influencia de Kraepelin, pero conforme continuó el avance de las investigaciones clínicas se establecieron criterios más específicos para las entidades. El surgimiento de estos sistemas de clasificación tuvo como objetivo el homogeneizar criterios para el diagnóstico de los trastornos mentales (3). Actualmente, en ellos, se encuentra ya la concepción moderna del Trastorno Bipolar con sus tres subtipos específicos descritos tanto en el DSM-IV (4) como en el CIE-10 (5).

EPIDEMIOLOGIA.

La frecuencia del Trastorno Bipolar en comparación a otras entidades psiquiátricas es menor. Tiene una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente el 1% (6,7), similar al de la esquizofrenia; en estudios de población se ha observado un rango entre el 0.4% y 1.6% (8). El trastorno bipolar tipo II afecta aproximadamente al 0.5% de la población durante el curso de la vida; el trastorno bipolar tipo I afecta por igual a hombres y mujeres, mientras que el trastorno bipolar tipo II es más común en mujeres.

La edad de inicio de la enfermedad se estima entre los 20 a 30 años con una edad promedio de 21 años (6), cuando se inicia después de los 50 años generalmente va asociada en forma secundaria a alguna condición médica general (9). Algunos estudios han examinado la edad de inicio estratificándola en intervalos de cinco años, la edad pico del inicio de los primeros síntomas se encontró entre los 15 a 19 años, continuándose probablemente hasta los 20 a 24 años. Del 20 al 40% de los casos tienen el primer episodio maníaco en la adolescencia. Observándose un intervalo de 5 a 10 años entre la edad de inicio de la enfermedad y el primer tratamiento u hospitalización. El inicio de la enfermedad es poco común antes de los 12 años, pero se han descrito inicios desde los 5 a 6 años (10). La manía en la adolescencia presenta una morbilidad y mortalidad significativa, además que los episodios se caracterizan por ser mixtos, presentar síntomas psicóticos o ser del tipo cicladador rápido (11).

La raza no influye en la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, los médicos tienden a subdiagnosticar el trastorno del estado de ánimo y a sobre diagnosticar esquizofrenia en pacientes que pertenecen a grupos raciales o culturales diferentes de los suyos (12).

El trastorno bipolar tal vez sea más común en solteros y divorciados que en personas casadas, pero esta diferencia puede reflejar el efecto del inicio temprano del padecimiento con las consiguientes desavenencias matrimoniales. El estado socioeconómico y cultural más asociado es el de ingresos altos aunque se ven pacientes no graduados lo que puede ser de nueva cuenta reflejo del inicio temprano de la enfermedad (13). El abuso de alcohol y otro tipo de drogas se ha observado en un 35 al 50% de los pacientes con el trastorno bipolar (14).

CURSO Y PRONOSTICO.

Los numerosos estudios realizados sobre el curso y pronóstico de los trastornos del estado de ánimo han llegado a la conclusión general de que estos tienden a tener cursos prolongados y que existe una tendencia a la recaída (15). Los trastornos del estado de ánimo frecuentemente son considerados benignos en comparación con la esquizofrenia, pero representa un alto precio para los pacientes afectados. Los factores estresantes con frecuencia preceden al primer episodio pero no están presentes en los siguientes; este hallazgo se ha interpretado como indicativo de que el estrés psicosocial puede intervenir al inicio de los trastornos del estado de ánimo pero que aun cuando ese primer episodio se resuelve, ocurre un cambio duradero en la biología cerebral que produce un alto riesgo de episodios posteriores.

Su historia natural puede variar, algunas veces se diagnóstica retrospectivamente trastorno ciclotímico, pero hasta el momento no hay evidencia de características de personalidad identificadas que se asocien específicamente con el trastorno bipolar tipo I. La mayoría de las veces, el trastorno bipolar comienza con depresión (75% de las veces en mujeres , 67% en los hombres) y es recurrente. Los pacientes, en su mayoría, experimentan episodios depresivos y maníacos, aunque un 10 a 20% de ellos sólo sufren episodios maníacos. Estos episodios, típicamente, tienen un inicio rápido (horas o días), pero pueden evolucionar a lo largo de varias semanas. Un episodio maníaco no tratado dura aproximadamente tres meses; por lo tanto, no debe interrumpirse la medicación antes de ese plazo. A medida que el trastorno progresa, el tiempo entre episodios a menudo disminuye. Después de alrededor de cinco episodios, sin embargo, el intervalo entre

episodios se estabiliza en seis a nueve meses. Algunos sujetos presentan episodios de ciclos rápidos siendo definidos como aquellos pacientes con cuatro o más episodios en un año (16).

El pronóstico del Trastorno Bipolar es peor que el de un trastorno depresivo, aproximadamente el 40 al 50% de las personas con trastorno bipolar pueden experimentar un segundo episodio maníaco dentro de los dos años posteriores al primero. En estudios de seguimiento a cuatro años se encontró que los factores premórbidos que precedían un mal pronóstico eran: nivel ocupacional pobre, dependencia al alcohol, sintomatología psicótica y depresiva, características depresivas entre los episodios y el sexo masculino. Los factores que señalan un buen pronóstico son: episodios maníacos breves, edad avanzada al inicio, escasos pensamientos suicidas y pocos problemas psiquiátricos o médicos recurrentes (15).

Aproximadamente el 7% de los sujetos no experimentan recurrencia de los síntomas, el 45% tienen más de un episodio y el 40% tienen un curso crónico. Puede haber desde dos hasta treinta episodios maníacos, aunque el promedio son nueve; aproximadamente el 40% tienen más de diez episodios. En seguimientos a largo plazo, el 15% se encuentran bien, el 45% se halla bien pero tienen múltiples recaídas, el 30% se encuentran en remisión parcial y el 10% está crónicamente enfermo (16).

La revisión de estudios de trastornos del estado de ánimo de 1937 a 1988 que incluyen a más de 9000 pacientes, demostraron que el promedio de suicidio consumado fue del 19% (3). Un aspecto social importante es el índice de divorcios que es alto en pacientes con trastorno bipolar, dos a tres veces mayor en comparación con sujetos

normales; también el estatus ocupacional se encuentra deteriorado en comparación con sujetos normales (17).

ETIOLOGIA.

La etiología de los trastornos del estado de ánimo no se conoce. Es probable que la falta de éxito de los numerosos intentos realizados para identificar una causa biológica o psicosocial, se deba a la heterogeneidad de la población de pacientes definida por los sistemas diagnósticos.

Se puede dividir artificialmente a los factores causales en biológicos, genéticos y psicosociales. Esta división es artificial debido a la probabilidad de que los tres interactuen. Por ejemplo, los factores psicosociales y los genéticos pueden afectar a los biológicos (v.gr. las concentraciones de determinado neurotransmisor); los factores biológicos y psicosociales también pueden afectar la expresión genética. A su vez, los factores biológicos y genéticos pueden afectar la respuesta de un sujeto a factores psicosociales.

Los factores de índole biológico que se han reportado son las anormalidades a nivel de los metabolitos de las aminas biogénicas como el 5-HIAA (ácido-5-hidroxiindolacético) tanto en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo de pacientes con trastornos afectivos. La hipótesis principal sostiene la presencia de una disregulación heterogénea de aminas biogénicas: la serotonina, norepinefrina, dopamina, GABA y algunos péptidos neuroactivos. La regulación neuroendocrina ha sido investigada principalmente en los ejes Suprarrenal y Tiroideo, aunque también se ha estudiado la hormona del crecimiento.

Los factores genéticos están sustentados en las siguientes observaciones: la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 33 al 90%, (para gemelos heterocigóticos es de aproximadamente 5 al 25%). Las alteraciones genéticas que se han propuesto para el trastorno

bipolar se han asociado a cromosomas 5, 11 y al X; el gen receptor D₁ está localizado en el cromosoma 5, el de la tirosina hidroxilasa, la enzima que limita la síntesis de catecolaminas está en el cromosoma 11. Hace ya tiempo se sugirió la relación entre trastorno bipolar y una región del cromosoma X que contiene también los genes para el daltonismo y deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La hipótesis más conservadora señala la posibilidad de que un gen ligado al X sea un factor que contribuya al desarrollo del trastorno bipolar en algunos casos (18).

El factor psicosocial tiene como base el hecho de que el estrés continuo provoca cambios a nivel de los sistemas de neurotransmisores, lo que hace necesaria la presencia de éste para que aparezca por primera vez el episodio maníaco. La personalidad como factor psicosocial no parece estar asociado; sin embargo los trastornos distímicos y ciclotímicos se asocian con el trastorno bipolar (13).

CARACTERISTICAS CLINICAS.

En el Trastorno Bipolar existen dos patrones de síntomas básicos, uno para la depresión y otro para la manía. Muchos estudios han intentado diferenciar al episodio depresivo del trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor, lo que no ha sido posible. En el campo de la clínica, sólo la historia del paciente, los antecedentes familiares y el curso futuro pueden diferenciar ambas entidades. Algunos pacientes con trastorno bipolar pueden cursar con estados mixtos con características maníacas y depresivas.

El episodio maniaco, se presenta con un estado de ánimo exaltado, expansivo o irritable como característica principal. El estado de ánimo exaltado es eufórico y a menudo contagioso, lo que algunas veces provoca una negación contratransferencial de la enfermedad por parte del médico sin experiencia; quienes conocen al paciente perciben la anormalidad. Con frecuencia, en el curso de la enfermedad, se observa el viraje de un estado predominante de euforia inicial a irritabilidad más tarde. La desinhibición se puede manifestar en un uso excesivo del telefono, especialmente en la realización de llamadas de larga distancia a tempranas horas o el estar continuamente en comunicación con otras personas aunque sean desconocidas. También son síntomas del trastorno el juego compulsivo, el uso de ropas y joyas de colores brillantes combinadas de manera poco usual, y el incremento en las actividades habituales que en la gran mayoría de las ocasiones no se llegan a completar. Con frecuencia el sujeto tiene preocupaciones religiosas, políticas, financieras, sexuales o persecutorias que pueden evolucionar hacia ideas delirantes complejas. También está presente el insomnio, por la poca necesidad que el paciente siente de descansar (13).

Los síntomas claves del episodio depresivo son un estado de ánimo abatido (hipotimia) y una pérdida del interés o del placer en las actividades y pasatiempos. Los pacientes refieren sentirse tristes, sin esperanzas o inútiles. A menudo describen los síntomas de depresión como un dolor emocional agónico, algunas veces refieren que no pueden llorar, y aproximadamente la tercera parte de las personas tienen ideas suicidas. Casi todos los pacientes refieren disminución de la energía, que resulta en la dificultad para poder terminar o realizar sus actividades habituales. Un gran porcentaje presenta problemas para dormir, especialmente despertar a horas muy tempranas, varias veces por la noche o no poder iniciar su sueño. Pueden presentar disminución del apetito y pérdida de peso, aunque otros experimentan aumento del apetito y de peso e hipersomnia. La ansiedad es un síntoma común en la depresión (también puede acompañar a episodios maníacos); casi la mitad de los pacientes deprimidos reportan una variación diurna de sus síntomas, con aumento de la severidad por la mañana y disminución por la noche. Hay dificultad para concentrarse y deficiencias en el pensamiento (13).

Como ya se menciona el paciente con presencia del trastorno bipolar mixto cursa con las características mencionadas para cada uno de los episodios presentando manifestaciones de uno y otro episodio durante el transcurso del día o un cambio de un día al otro (13).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

Para identificar esta entidad, los sistemas de diagnóstico establecen criterios diagnósticos, que incluyen tiempo de duración, síntomas principales y un listado de manifestaciones las cuales se debe de cumplir para poder integrar el diagnóstico. Los criterios se describiran en paginas posteriores y corresponden a los utilizados por la APA (13).

TRATAMIENTO.

Como es conocido el Litio fué el primer agente antimaniaco moderno de importancia clínica. Su valor terapéutico fué descubierto por el médico australiano John Cade en 1949 revolucionando el tratamiento de la enfermedad bipolar. En Europa posterior a la confirmación del efecto terapéutico su uso fué extendido por el danés Mogens Schou en 1954, mientras que en los E.U.A., fue hasta los sesentas cuando se inicio la utilización del fármaco (3). A partir de ese momento empiezan a realizarse estudios clínicos dentro de los cuales destacan los realizados por Baastrup-Schou en 1967 y Angst en 1970, en los cuales demostraron la eficacia clínica y profiláctica del litio para el manejo del trastorno bipolar (19). En la actualidad el litio sigue siendo el tratamiento habitual del trastorno bipolar. Los efectos adversos que pueden limitar su administración y llevar al clínico a considerar otros fármacos son los efectos renales (sed, poliuria), sobre el sistema nervioso (temblor, pérdida de memoria), metabólicos (aumento de peso), los efectos gastrointestinales (diarrea), dermatológicos (acné, psoriasis) y los tiroideos (bocio, mixedema). Los más preocupantes son los posibles efectos sobre los riñones, por lo cual se debe mantener un constante monitoreo de la función renal (para así en caso de presentación de la alteración suspender el fármaco); otros no menos importantes son los efectos tiroideos que también se debe de mantener un monitoreo constante de su función (20).

En caso de no poder utilizar el litio o bien no existe un control adecuado del padecimiento la alternativa es el uso de un anticomitial (carbamazepina ó valproato). El Valproato a fines de los sesentas y principios de los setentas era utilizado sólo como anticomitial. A partir

de observaciones clínicas en pacientes con antecedentes de enfermedad mental y lesiones orgánicas cerebrales se apreció la probabilidad de utilizar el fármaco en los trastornos del ánimo (3). Lambert inició el estudio de los efectos neuropsicóticos del Valproato en la enfermedad maniaco-depresiva con hallazgos satisfactorios en relación a la remisión y control a largo plazo de los síntomas del trastorno (21). Una cantidad significativamente mayor de pacientes tolera mejor el Valproato que el Litio. Las personas que responden al manejo por lo general experimentan una mejoría significativa una semana después de alcanzar concentraciones entre 50 a 100 mcg/ml (13).

Otros fármacos que deben considerarse medicamentos de tercera línea en el tratamiento del trastorno bipolar son: clonazepam, clonidina, clozapina y verapamilo. Si bien en algunos estudios se ha encontrado que estos cuatro compuestos son eficaces, los datos que respaldan su administración de rutina en el tratamiento del trastorno bipolar no son todavía tan sólidos como los recolectados para el litio, la carbamazepina y el valproato (22). La T.E.C., es otro tratamiento alternativo que debe considerarse en casos particularmente severos o resistentes a los fármacos (23).

INVESTIGACION.

ANTECEDENTES.

En el manejo del Trastorno Bipolar, las sales de litio son el tratamiento convencional para el control de los episodios agudos. Su efectividad tiene en la actualidad un soporte sólido de acuerdo a la evidencia experimental, su eficacia puede alcanzar hasta un 80% y en ocasiones en los primeros 10 días de iniciado el manejo puede presentarse una respuesta clínica favorable (24,25). Así muchos estudios realizados en las décadas de los sesentas y setentas demostraron una superioridad significativa del litio sobre el placebo en el control de los episodios maníacos y depresivos. Algunos de estos estudios se realizaron en forma doble-ciego, placebo controlados tanto con la levomepromacina como con el haloperidol demostrándose su eficacia clínica. Otros reportes han aportado resultados satisfactorios en el control de los episodios agudos en solo un 60% de los pacientes con el trastorno bipolar (26). Se ha notado la utilidad del litio en la prevención de episodios tanto maníacos como depresivos de la enfermedad bipolar con estudios de seguimiento de 6 meses hasta 3 años (27). El uso de neurolepticos simultáneamente con litio aun es muy controversial aunque se ha determinado que esta asociación es útil en el control de la agitación; en general el más utilizado es el haloperidol, recientemente se ha documentado la eficacia del loracepam la cual es similar a la del haloperidol (28,29). Un aspecto de importancia es en relación a la suspensión de la terapia con litio pues si no se realiza en forma gradual y se utiliza otro regularador del ánimo, la recurrencia de un nuevo episodio agudo es muy alta (30). En 1975 la task force de la Asociación Americana de Psiquiatría sugirió que el nivel sérico apropiado para la terapia de mantenimiento fuera de 0.7 a 1.2 mmol/lit,

pero diez años más tarde y posterior a un nuevo consenso se recomendó que los niveles fueran entre 0.6 a 0.8 mmol/l para la terapia de mantenimiento. En estudios recientes se ha concluido que los niveles séricos entre 0.8 a 1.0 mmol/l son más efectivos para el control de trastorno bipolar y en caso de presentarse un episodio agudo pueden incrementarse hasta los 1.2 a 1.4 mmol/l (31).

Aproximadamente un 30% de los pacientes tienen una mala respuesta al tratamiento con litio ya sea por la presencia de efectos secundarios intensos o simplemente falta de respuesta terapéutica (32,33). Los anticonvulsivos son posibles alternativas terapéuticas para el control del trastorno bipolar, así desde la década de los setentas se inician estudios controlados para comprobar la eficacia clínica de estos fármacos. Dentro de los pioneros en el estudio del valproato encontramos a Lambert quien reporta resultados satisfactorios para el control de los síntomas en el trastorno bipolar; en la actualidad ya encontramos algunos estudios comparados con placebo que muestran la efectividad terapéutica del valproato (3,34,35,36). Otros autores a través de estudios controlados doble ciego demostraron la efectividad del valproato alcanzando hasta un 70% de control de los síntomas presentes en los episodios agudos del trastorno bipolar (21,37,38,39). En la terapia de mantenimiento también se ha demostrado la utilidad del valproato y en pacientes ciclotópicos se observa el efecto profiláctico en cuanto a los episodios subsecuentes (21,37,40,41). La administración del valproato por vía oral es bien tolerada además de ser una forma segura y provocar una respuesta inicial rápida que se puede observar tras los primeros cinco días de su administración (42); la dosis usual utilizada en pacientes con episodios agudos es de 20 mg/kg/día

para mantener niveles sericos entre 50 a 100 mgs/dl. Una vez alcanzados los niveles, la respuesta del paciente puede presentarse cinco dias después de que se ha alcanzado el limite inferior del nivel serico; usualmente la dosis total empleada está entre los 1500 a 3000 mgs/dia (13).

Si bien el litio y el valproato ofrecen resultados efectivos tanto en el control de los episodios agudos como en la terapia de mantenimiento de el trastorno bipolar, pocos son los estudios que comparan a ambos farmacos con una buena metodología. En éstos los hallazgos reportados refieren que ambos farmacos tanto el valproato como el litio son de mayor eficacia que el placebo en relación a la reducción de los sintomas en episodios agudos y ambos son muy efectivos al comparlos entre si (43,44,45,46). La respuesta al valproato es independiente al manejo previo a base de litio (47).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se cuenta actualmente con pocos recursos farmacológicos para el tratamiento del Trastorno Bipolar, aunque se trata de un trastorno cuya prevalencia en la población es similar a otros trastornos mentales graves, como la esquizofrenia. De ahí la necesidad de estudiar exhaustivamente los fármacos y sus posibles beneficios y adquirir experiencia clínica sistematizada.

OBJETIVOS.

A) Establecer la utilidad del Valproato en relación al control eficaz de las manifestaciones de los episodios agudos en el Trastorno Bipolar.

B) Determinar la necesidad de la asociación de otros psicofármacos al manejo con Valproato para el control de las manifestaciones clínicas del Trastorno Bipolar.

C) Establecer el tiempo en que se logra una remisión total de las manifestaciones del período agudo del Trastorno Bipolar.

HIPOTESIS.

El uso del Valproato permite obtener un control adecuado de las manifestaciones del Trastorno Bipolar en un lapso no mayor a cuatro semanas.

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio es un ensayo clínico abierto no controlado. Dentro de los recursos humanos se contó con un médico residente y los tutores tanto teórico como metodológico. Los recursos materiales constaron de un listado de los criterios diagnósticos para el trastorno bipolar (fase maníaca, depresiva y mixta) extraído del DSM-IV (4), tres formatos de captura de la información y las escalas del Hamilton de Depresión (HAM-D), Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS) y la Escala de Mejoría Global (CGI), y una computadora.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que se internaron consecutivamente en el servicio de hospital del Instituto Mexicano de Psiquiatría, cuya sintomatología cumplió los criterios diagnósticos del DSM-IV para Trastorno Bipolar con episodio maniaco, depresivo o mixto, con y sin síntomas psicóticos, y que satisficieron los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 70 años, ausencia de enfermedad ó embarazo que contraindicara el manejo farmacológico, realizandose historia clínica y exploración física, así como exámenes de laboratorio y gabinete al ingreso: biometría hématica, química sanguínea, electrolitos sericos, perfil de función renal, hepática, y tiroidea, electrocardiograma, tele de torax, electroencefalograma y tomografía de cráneo; ausencia de alteraciones conductuales que pusieran en riesgo la integridad física del paciente, o de los demás (agitación severa, agresividad física), la firma de carta de consentimiento para participar en el estudio (tanto el paciente como el familiar responsable).

No se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes que resultaron positivos en la determinación de drogas en orina, los que tuvieron antecedente de abuso de sustancias psicoactivas en los últimos seis

meses, o presentaron alguna alteración neurológica focal.

La asignación fué directa al grupo de manejo con Valproato (la presentación comercial de valproato de magnesio). Las evaluaciones clínicas basal y subsecuentes fueron realizados por el titular del presente proyecto de tesis, a intervalos de 7 días, utilizando las escalas de Hamilton de Depresión (HAM-D), la Escala Breve de Apresiación Psiquiátrica (BPRS) y la Escala de Impresión Global (CGI), por un intervalo de tiempo límite de cuatro semanas para cada paciente.

La administración del Valproato se realizó de la siguiente manera; en la primera semana se llegó a un mínimo de 1500 mgs por día, incrementándose 750 mgs semanalmente, hasta llegar a un mínimo de 3000 mgs por día que se alcanzó al final de la tercera semana. Se limitó la dosis en caso de que se presentaran efectos secundarios no tolerables o bien mejoría clínica evidente. La toma de niveles séricos se realizó a intervalos de 5 a 7 días y siempre 12 horas después de la última toma por vía oral del Valproato.

Dentro del uso concomitante de otros fármacos no hubo limitación alguna llevándose un registro del tipo de fármaco utilizado así como dosis, vía de administración y tiempo. En caso de no haber control del cuadro de agitación o agresividad el paciente fué excluido del proyecto. Los pacientes permanecieron en el estudio por un tiempo de cuatro semanas a partir de la evaluación basal, o bien un lapso menor si presentaban remisión total de los síntomas antes de la cuarta semana.

El análisis estadístico se realizó al completar la evaluación de todos los pacientes a través de el Análisis de Varianza de Medidas Repetidas para un solo grupo y para dos grupos independientes.

La fecha de inicio del proyecto el día 28 de Abril de 1995 y de terminación el 30 de Noviembre de 1995.

RESULTADOS.

Se estudió a un total de 11 individuos, 3 (27.2%) del sexo masculino y 8 (72.8%) del sexo femenino, todos con diagnóstico de trastorno bipolar en fase de manía o mixta, excepto uno de ellos, a quien se le diagnóstico como trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (cuadro 1).

La edad promedio de los pacientes con episodio de manía fue de 32.7 +/- 18.1 años y los de episodio mixto de 44 +/- 11.6 años. La edad de inicio de la enfermedad en los paciente con manía fue de 18.4 +/- 5.4 años y de síntomas mixto a los 26.2 +/- 4.9 años (cuadro 2).

Ningún paciente abandonó el estudio, ocho pacientes concluyeron las cuatro semanas de evaluación, mientras que tres pacientes fueron egresados del estudio por remisión total de los síntomas antes de cumplir la cuatro semanas (uno a las tres semanas y dos a las dos semanas).

La dosis promedio alcanzada con el Valproato fue de 2522 +/- 588.28 mgs por día, considerando que la dosis máxima administrada fue de 3000 mgs por día en 6 pacientes y la dosis mínima de 1500 mgs por día en soló dos pacientes. El nivel sérico del Valproato en promedio fue de 115.07 +/- 26.24 mcg/dl, cabe mencionar que en ocho paciente sus niveles séricos se mantuvieron entre 100-161 mcg/dl. Solo dos paciente estuvieron con niveles por debajo de 100 mcg/dl (76.23 y 76.92 mcg/dl).

Se consideró remisión del cuadro clínico cuando los puntajes del BPRS y HAM-D eran de cero. En 8 pacientes (72.8 %) remitieron totalmente, correspondiendo a 5 pacientes (71.5 %) con episodio de manía y 3 pacientes con episodio mixto.

CUADRO 1. Características demográficas de la población estudiada.

Característica.	Nº casos.	Porcentaje.
Total muestra.	11	100
Hombres	3	27.2
Mujeres	8	72.8
Tipo episodio.		
Maníaco	7	63.6
Depresivo	0	0
Mixtos	4	36.4
C/Sint. Psicóticos.	4	36.4
Edo. Civil.		
Solteros	3	27.2
Casados	8	72.8
Comorbilidad.		
Psiquiátrica	0	0
Médica	0	0

CUADRO 2. Características demográficas.

Trastorno Bipolar en fase.	Edad actual. (X +/- D.E.)	Edad inicio del trastorno. (X +/- D.E.)
Maníaca.	32.7 +/- 18.1	18.4 +/- 5.4
Mixta.	44.0 +/- 11.6	26.2 +/- 4.9

El análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas, mostró una disminución progresiva en las medias de los puntajes por el tiempo de evaluación tanto en el BPRS [$F(4,28)=26.303$; $p<0.001$] y el CGI [$F(4,28)=46.984$; $p<0.001$], este comportamiento no fue observado para el HAM-D [$F(4,28)=2.183$; $p=0.097$] debido al bajo puntaje basal de la sintomatología depresiva en los pacientes maníacos (cuadro 3 y figuras 1,2,3). Así mismo el análisis se realizó dividiendo la muestra en: pacientes con manía ($n=7$) y pacientes con síntomas mixtos ($n=4$), donde se compararon las medidas basales y finales de cada subgrupo observándose una interacción estadísticamente significativa para los puntajes del HAM-D [$F(1,9)=23.825$; $p<0.001$] y el CGI [$F(1,9)=7.364$; $p=0.024$] no así para el BPRS [$F(1,9)=0.382$; n.s.] lo que indica un comportamiento similar para esta evaluación en ambos grupos (cuadro 4 y figuras 4,5,6).

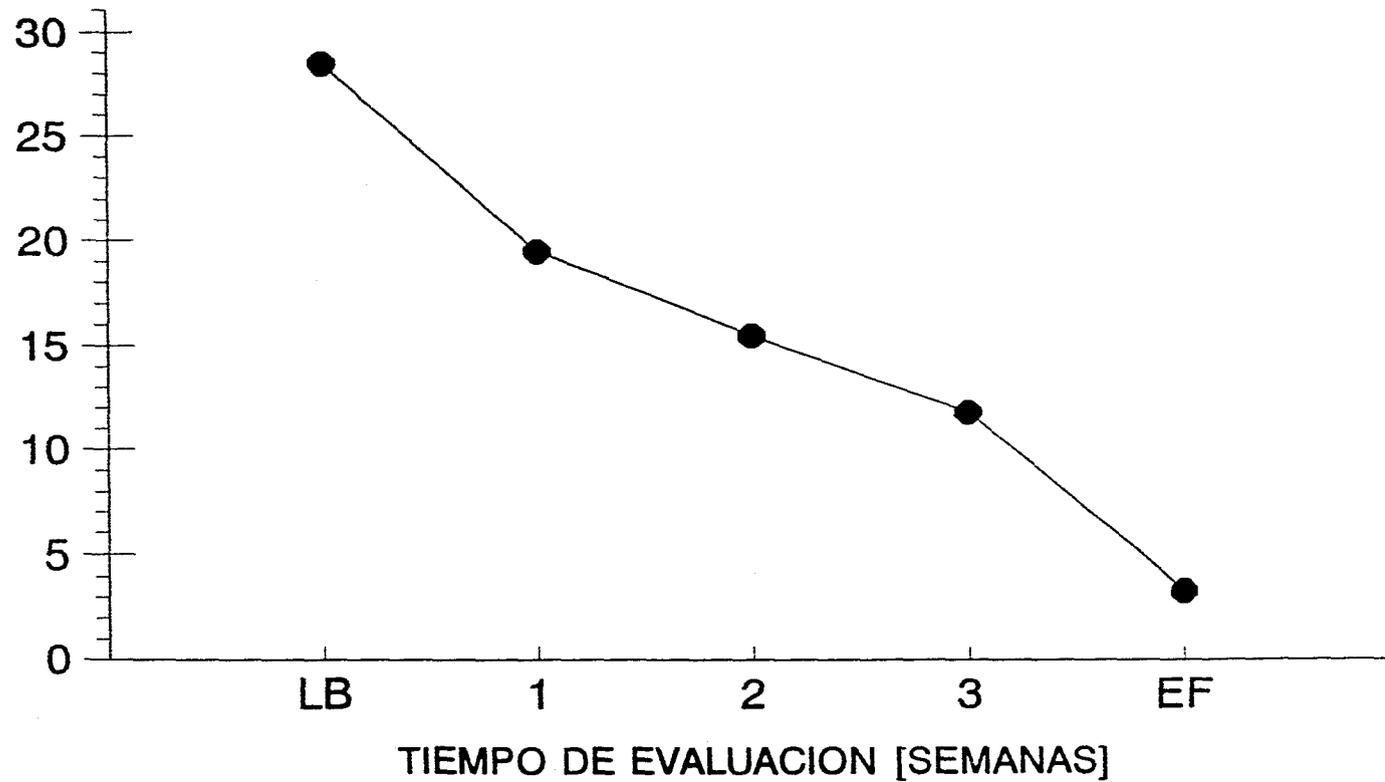
Se utilizaron otros fármacos en todos los pacientes. El clonazepam se utilizó en 8 pacientes (72.8%) a dosis entre 2-6 mgs/día, indicado por la presencia de ansiedad e insomnio. Los neurolépticos fueron administrados en 5 pacientes (45.4%); el haloperidol a dosis entre 2.5-10 mgs/día en tres pacientes, la risperidona 6 mgs/día y perfenazina a 6 mgs/día en otros dos; el uso de estos fármacos, en cuatro pacientes, se debió a la presencia de síntomas psicóticos acompañantes, y en un paciente por la presencia de irritabilidad y discreta agresividad. En seis paciente sólo fue utilizada la asociación de un psicofármaco además del Valproato, en el resto de la población se asociaron tanto benzodiacepina como neuroléptico al manejo. A tres de los pacientes que se les administró neuroléptico, fue necesaria la utilización de corrector para la disminución de los efectos secundarios.

CUADRO 3. Promedio del puntaje basal y semanal de los pacientes con Trastorno Bipolar en tratamiento con Valproato.			
ESCALA.	BPRS. (x +/- D.E.)	HAM-D. (x +/- D.E.)	CGI. (x +/- D.E.)
Tiempo de evaluación.			
Basal.	28.4 +/- 11.5	7.6 +/- 8.7	5.5 +/- 1.1
Sem 1.	19.4 +/- 11.3	4.8 +/- 7.0	2.7 +/- 1.1
Sem 2.	15.4 +/- 7.4	3.1 +/- 5.4	2.5 +/- 0.7
Sem 3.	11.7 +/- 4.7	2.6 +/- 4.6	2.5 +/- 0.7
Sem 4.	3.2 +/- 5.3	0.7 +/- 2.4	2.0 +/- 0.3

ANOVA para medidas repetidas: BPRS F(4,28)=26.303; p<0.001
 HAM-D F(4,28)= 2.183; p=0.097
 CGI F(4,28)=46.984; p<0.001

FIGURA 1

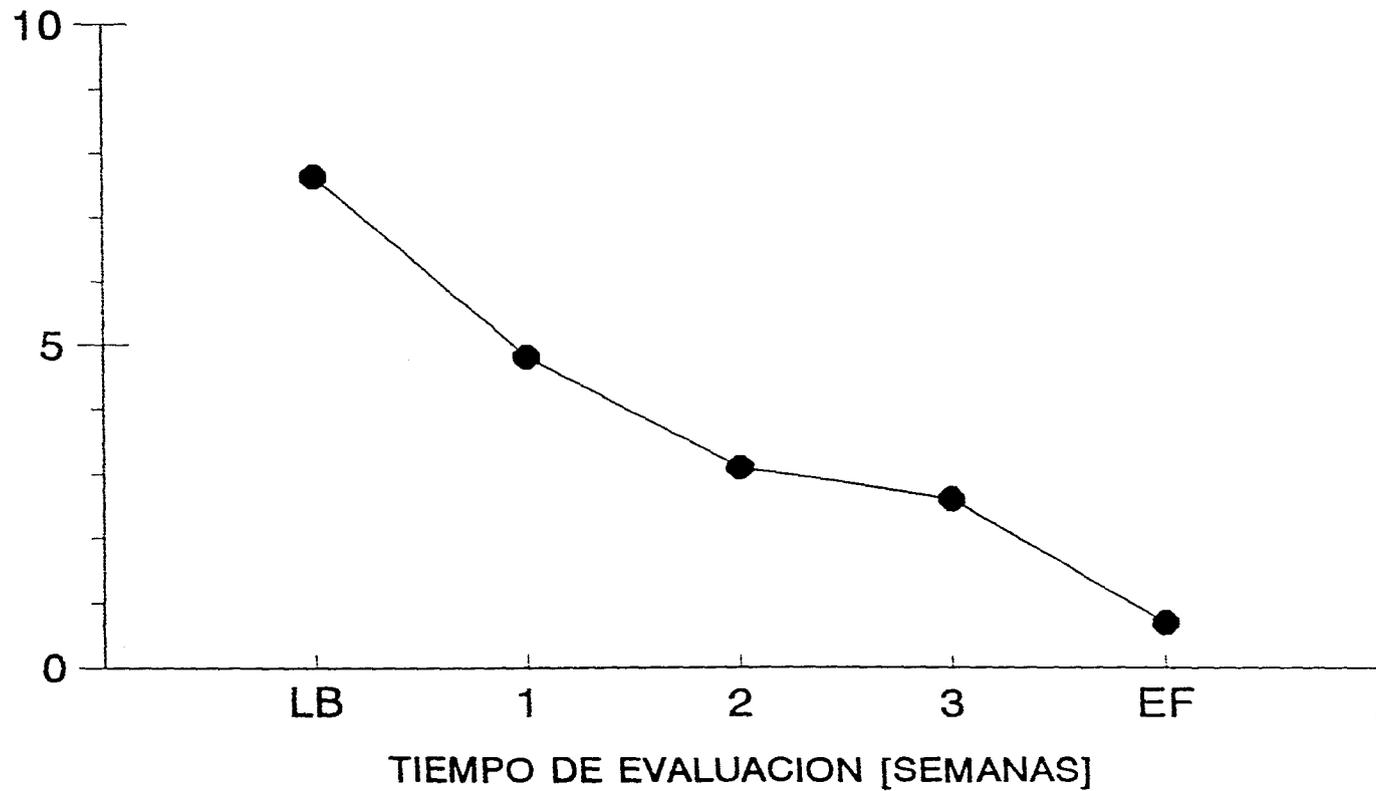
PACIENTES BIPOLARES TRATADOS CON VALPROATO
MEDIA DE PUNTAJE BPRS



ANOVA para medidas repetidas: $F(4,28)=26.303$; $p<0.001$

FIGURA 2

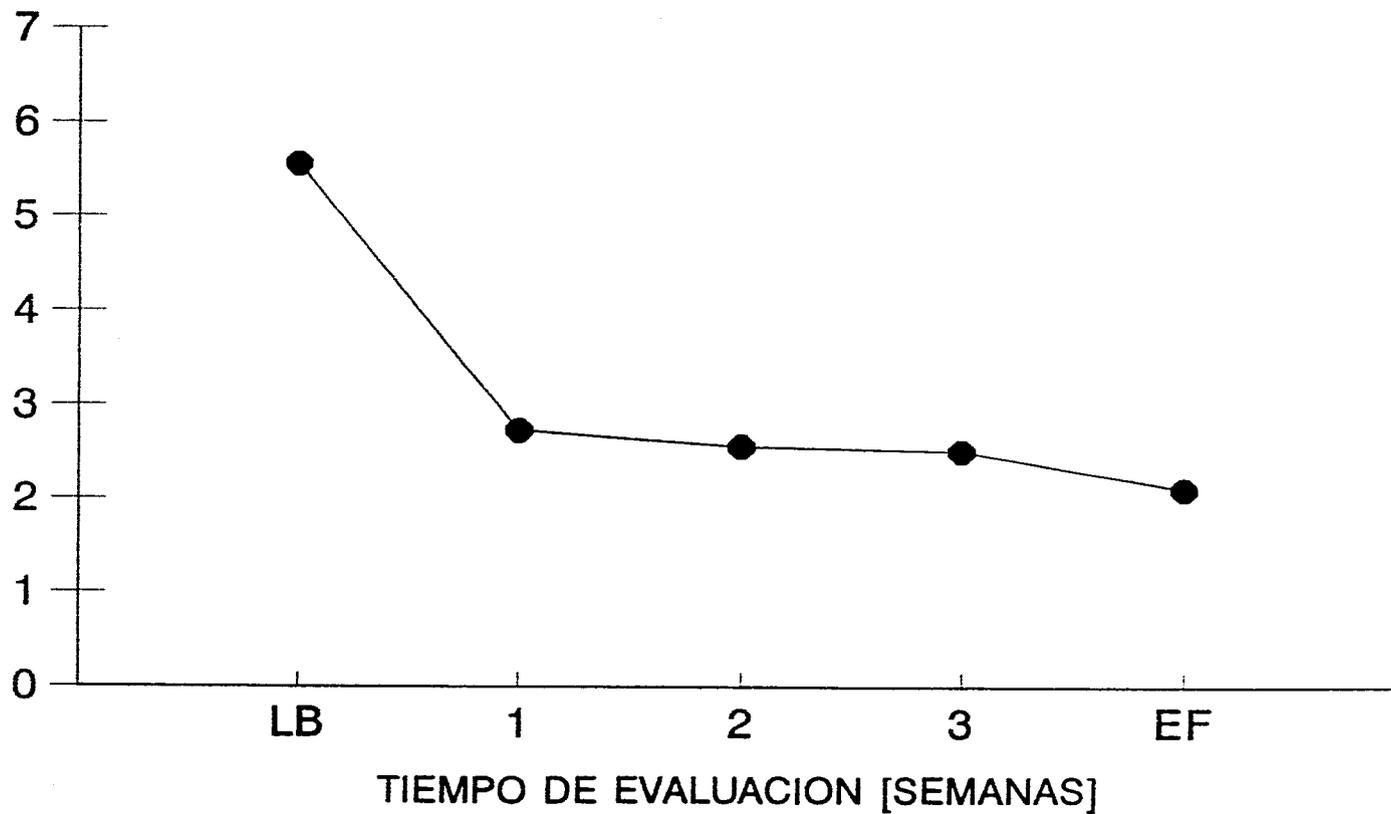
PACIENTES BIPOLARES TRATADOS CON VALPROATO
MEDIA DE PUNTAJE HAMD



ANOVA para medidas repetidas: $F(4,28)=2.185$, $p=0.097$

FIGURA 3

**PACIENTES BIPOLARES TRATADOS CON VALPROATO
MEDIA DE PUNTAJE CGI**



ANOVA para medidas repetidas: $F(4,28)=46.984$; $p<0.001$

CUADRO 4. Comparación de pacientes con Trastorno Bipolar en fase maníaca vs sintomatología mixta.		
GRUPO.	F. Manía. N=7 (x +/- D.E.)	F. Mixta. N=4 (x +/- D.E.)
Escala y evaluación.		
BPRS.		
Basal	32 +/- 9.7	22.2 +/- 13.2
Final	5.1 +/- 5.9	0.0 +/- 0.0
HAM-D.		
Basal	3.0 +/- 6.3	15.7 +/- 6.1
Final	1.1 +/- 3.0	0.0 +/- 0.0
CGI.		
Basal	6.1 +/- 0.3	4.5 +/- 2.0
Final	2.1 +/- 0.3	1.2 +/- 0.0

ANOVA mixto con medidas repetidas: interacción

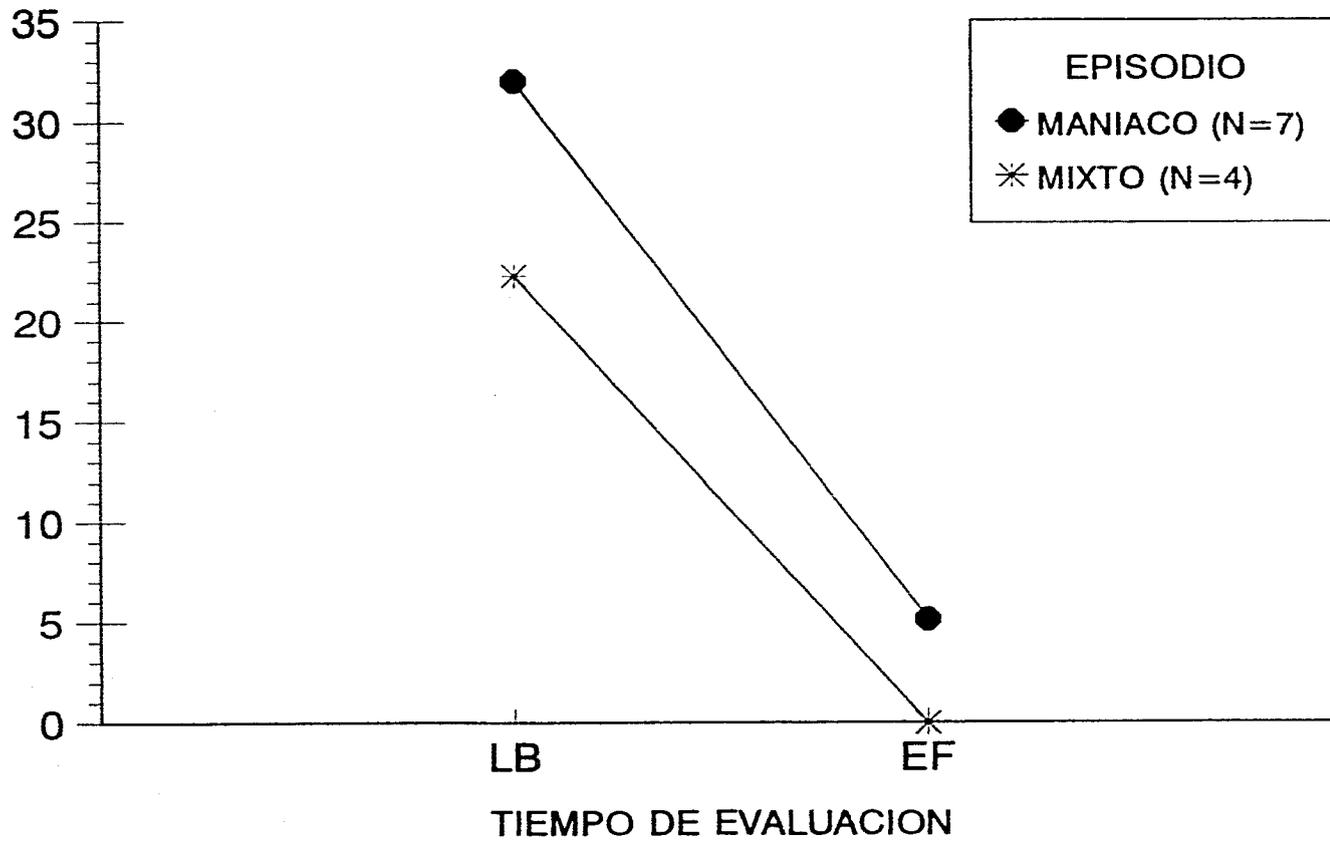
BPRS F(1,9)= 0.382; n.s.

HAM-D F(1,9)=23.825; p<0.001

CGI F(1,9)= 7.364; p<0.024

FIGURA 4

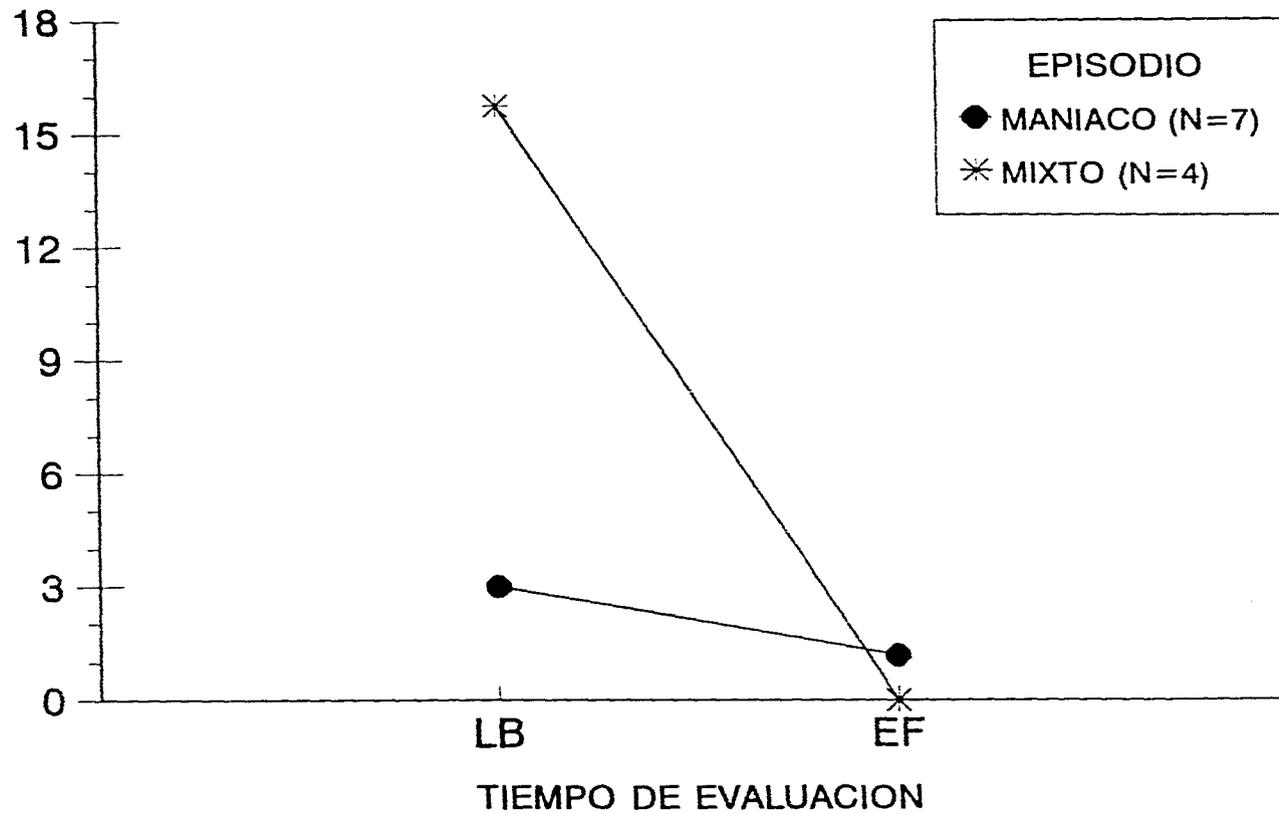
Sintomatología maníaca inicial (LB) y final (EF)
en pacientes bipolares maníacos y pacientes con síntomas mixtos
Media de puntaje BPRS



ANOVA mixto con medidas repetidas: interacción $F(1,9)=0.382$; n.s.

FIGURA 5

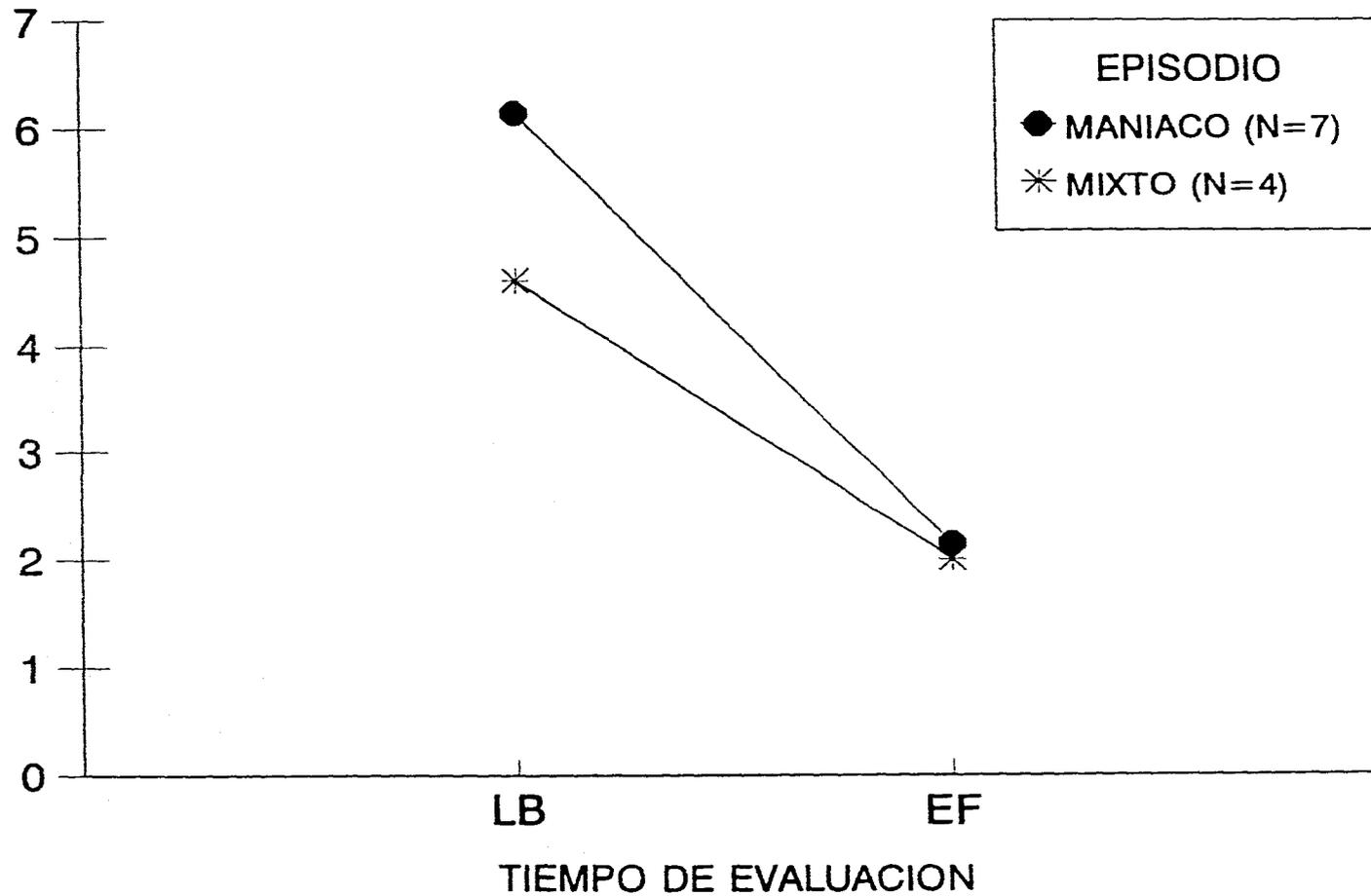
Sintomatología depresiva inicial (LB) y final (EF)
en pacientes bipolares maniacos y pacientes con síntomas mixtos
Media de puntaje HAM_D



ANOVA mixto con medidas repetidas: interacción $F(1,9)=23.825$; $p<0.001$

FIGURA 6

**Media del puntaje inicial (LB) y final (EF) del CGI
en pacientes bipolares maniacos y pacientes con síntomas mixtos**



ANOVA mixto con medidas repetidas: interacción $F(1,9)=7.364$; $p<0.024$

En cuanto a complicaciones por el uso del Valproato, no se encontraron alteraciones en los resultados de laboratorio tanto al inicio del estudio como en los controles realizados en la segunda y cuarta semana. Los estudios de gabinete que se realizaron (EKG, EEGE y TAC cráneo) no evidenciaron alteración alguna en ningún paciente del estudio.

DISCUSION.

Los resultados del estudio indican que el Valproato es efectivo para el control de episodios agudos del trastorno bipolar tanto del cuadro maniaco como del mixto. Lo anterior concuerda con los reportes en la literatura de ensayos clínicos previos, donde han reportado superioridad del Valproato con respecto al placebo en pacientes con episodios de manía (40,46), y en pacientes con episodio mixto donde el Valproato es igualmente efectivo en sus resultados (48,49,50). La eficacia del Valproato en este estudio puede compararse con las observaciones de otros ensayos clínicos donde utilizaron grupos controles con placebo. La presente investigación tuvo un periodo de evaluación similar al de otros estudios y en algunos casos todavía es mayor, sin embargo el número pequeño de pacientes lleva a considerar con reserva los resultados.

En la composición por sexo de la muestra, predominantemente femenina (72.8%) podría reflejar la mayor prevalencia del Trastorno Bipolar al menos dentro de la recepción de pacientes en la institución donde se realiza el presente estudio, la proporción de pacientes en relación al sexo para los subgrupos por episodio fue un poco mayor en el tipo mixto. En cuanto a la edad de la muestra se incluyó un espectro amplio (18 a 70 años), con promedios para el episodio de manía en 32.7 años y el mixto de 44 años, con respecto a la edad de inicio del trastorno los promedios fueron; para manía de 18.4 años y para el mixto de 26.2 años que corresponden a lo reportado dentro de la literatura.

Como datos relevantes encontramos que seis pacientes cuentan con antecedente familiar de trastorno afectivo siendo estos positivos para Trastorno Bipolar y Depresión Mayor, de igual forma en seis pacientes se encontró antecedente de Dependencia al Alcohol, para ambos antecedentes la detección fué en familiares de primer grado, en cuatro pacientes se encontro la combinación de ambos. Soló dos pacientes no contaban con algún antecedente de importancia y en uno habla para Trastorno Psicótico no especificado, lo anterior concuerda con los hallazgos reportados en la literatura previa.

El uso del Valproato en dosis ya descritas, se mantienen dentro de lo usual en estudios previos aunque en algunos han ocupado dosis mayores de hasta 3600 a 3800 mgs/día (43,44). En ningún reporte se ha referido mejoría de síntomas con dosis menor a 1500 mgs/día. Con respecto al nivel sérico del fármaco, ya se menciona en paginas previas que el maximo utilizado fue de 161 mcg/dl, hay reportes en la literatura donde se ha documentado la utilización del fármaco hasta niveles séricos de 150 mcg/dl sin mayor complicación y con buena eficacia y tolerancia (47); aún y con lo anterior soló un paciente en el estudio presento tal nivel, mientras que la mayoría de los pacientes estuvieron alrededor del promedio de los 115 mcg/dl.

El uso concomitante de fármacos, la utilización de benzodiazepinas en el trastorno bipolar en especial el lorazepam y clonazepam han mostrado eficacia en el control de síntomas incluso superior a neurolépticos, la asociación entre una benzodiazepina y el estabilizador del estado de ánimo resulta mejor para el manejo y control de los síntomas en los episodios agudos cuando está presente agitación, irritabilidad y/o ansiedad (28,51,52). Con el uso de neurolépticos en

algunos estudios se han reportado la exacerbación de los episodios depresivos posterior al control de la manía y la inducción de ciclos rápidos (53), sin embargo la administración del neuroleptico, es indispensable cuando están presentes síntomas psicóticos además de ser útiles en el control de la agitación, agresividad y en algunos casos del manejo a largo plazo del trastorno (54).

Algunas limitantes del presente estudio son: la falta de un control en la historia previa de respuesta farmacológica, el desconocer si hubo estrés desencadenante del episodio de manía/mixtos y la duración del episodio índice, además de que ninguno de los pacientes incluidos era ciclador rápido por lo que resultó imposible evaluar la eficiencia del Valproato en este tipo de pacientes, que como ya se ha observado, tienen una buena respuesta al Valproato (37,38,55).

Es alentador el hecho de haber observado que un porcentaje alto de pacientes respondió en forma completa en el tiempo esperado y que ninguno requirió el uso de otros estabilizadores del ánimo.

CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que el Valproato es útil para controlar los síntomas maníacos y mixtos del Trastorno Bipolar. La asociación de benzodiazepinas y neurolépticos es necesaria para disminuir la agitación, los síntomas psicóticos y el insomnio en lo que se logran niveles séricos suficientes del Valproato.

BIBLIOGRAFIA.

1. RICHELSON E. Biological basis of depression and therapeutic relevance. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1991; 52 (suppl): 4-10.
2. KRAEPELIN E. Manic-Depressive insanity and paranoia. Barclay RM, Traslator, Robertson GM, ed Edimburgh: E and S Livingstone, 1921. Reprinted New York: Ayer CO Publishers 1976.
3. GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic-Depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994). Diagnostic and stational manual of mental disorders: 4th ed. American Psychiatric Association Washington, D.C.
5. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1994) Décima Revisión de la clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios Diagnósticos y de investigación. Meditor, Madrid..
6. WEISSMAN MM, LEAF PJ, TISCHLER GL. Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine*. 1988; 18: 141-153.
7. REGIER DA, FRAMER ME, RAE DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area(ECA) Study. *JAMA*. 1990; 264: 2511-2518.
8. WEISSMAN MM, BRUCE ML, LEAF PJ. Affective Disorders, in *Psychiatric Disorders in America*. Edited by Robins L, Regier DA. New York, Free Press, 1991.
9. TOHEN M, SHULMAN KI, SATLIN A. First-Episode mania in late-life. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 130-132.
10. WELLER BW, WELLER RA: Mood disorders, in *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Edited by Lewis M. Baltimore, Williams and Wilkins, 1991.
11. PAPTAEODOROU G, KUTCHER SP. Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania. *Psychopharmacology Bulletin*. 1993; 29: 213-219.
12. DUNNER DL. Differential diagnosis of Bipolar Disorder. *Journal Clinical of Psychopharmacology*. 1992; 12: 7s-12s.
13. KAPLAN IH, SADOCK JB. Synopsis of psychiatry. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins. 1994.
14. ROSS HE, GLASER FB, GERMANSON T. Prevalence of psychiatric disorders inpatient with alcohol and other drug problems. *Archives General of Psychiatry*. 1988; 45: 1023-1031.
15. HARROW M, GOLDBERG JF, GROSSMAN LS. Outcome in manic disorders: A naturalistic follow-up study. *Archives General of Psychiatry*. 1990; 47: 665-671.
16. NUNN CMH. Mixed affective states and the natural history of manic-depressive psychosis. *Journal Psychiatry*. 1979; 134: 153-160.
17. CORYELL W, SCHEFTNER W, ENDICOTT J: The enduring psychosocial

- consequences of mania and depression. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150: 720-727.
18. NURNBERGER JI, GERSHON E: Genetics in Handbook of Affective Disorders, 2nd ed. Edited by Paykel ES. New York, Churchil Livingstone, 1992.
 19. GUSCOTT R, TAYLOR L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Brithish Journal of Psychiatry*. 1994; 164: 741-746.
 20. DEREK GW, GUY EJ. Investigating renal function during lithium treatment. *Psychological Medicine*. 1985; 15: 369-375.
 21. HAYES SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1989; 50(3 suppl): 35-39.
 22. GARY S SACHS M.D. Adjuncts and Alternatives to lithium therapy for Bipolar Affective Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1989; 50: 12 (suppl).
 23. MUKHERJEE S, SACKEIM HA. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 169-176.
 24. SWANN AC, SECUNDA SK. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change and outcome. *Psychiatry Research*. 1986; 18: 127-141.
 25. GELENBERG AJ, STONE HH. Report on efficacy of treatments for bipolar disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 1993; 29: 447-456.
 26. JANICAK PG, DAVIS JM. Advances in the treatment of bipolar disorder. *Current Opinión of Psychiatry*. 1992; 5: 51-55.
 27. PESELOW ED, FIEVE RR, DIFIGLIA C. Lithium prophylaxis of bipolar illness. *British Journal of Psychiatry*. 1994; 164: 208-214.
 28. LENOX RH, NEWHOUSE PA, CREELMAN WL. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: A double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992; 53: 47-52.
 29. SERNYAK MJ, GRIFFIN RA, PEARSALL HR. Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 133-135.
 30. FAEDDA GL, TONDO L, BALDESARINI RJ. Outcome after rapid vs gradual discontinuati3n of lithium treatment in bipolar disorders. *Archives General of Psychiatry*. 1993; 50: 448-455.
 31. GELENBERG AJ, KANE JM, KELLER MB, LAVORI P. Comparison of standart and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 30: 1489-1493.
 32. HOWOW M, GOOLBERG JF, GROOSMAN LS, MELTZER HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Archives General of Psychiatry*. 1990; 47: 665-671.
 33. POST RM. Non-litheum treatment for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990; 51(8 suppl): 9-16.
 34. SACHS GS. Adjuncts and alternatives to lithium therapy for bipolar affective

- disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1989; 50(12 suppl): 31-39.
35. PARKS VEAL. Use of anticonvulsants for treatment of bipolar disorder. *Hospital Pharmacology*. 1992; 27/7: 606-609.
 36. VAN-VALKENBURG C, KLUZMIK JC, MERRIL R. New uses of anticonvulsant drug in psychosis. *DRUG*. 1992; 44/3: 326-335.
 37. McELROY SL, KECK PE, POPE HG, HUDSON JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1988; 8: 275-279.
 38. CALABRESE JR, DELUCCHI GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1990; 147: 431-434.
 39. CALABRESE JR, RAPPORT DJ, KIMMEL SE. Rapid cycling bipolar disorder and treatment with valproate. *Canadian Journal of Psychiatry*. 1993; 38(2 suppl): 57-s61.
 40. POPE HG, McELROY SL, KECK PE. Valproate in the treatment of acute mania. *Archives General of Psychiatry*. 1991; 48: 62-68.
 41. KECK PE, McELROY SL, NEMEROFF CB. Anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Journal Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 1992; 4/4: 395-405.
 42. KECK PE, McELROY SL, TUGRUL KC. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993; 54: 305-308.
 43. EMERICH HM, GUNTHER R, DOSE M. Current perspectives in the pharmacopsychiatry of depression and mania. *Neuropharmacology*. 1983; 22: 285-288.
 44. LOVETT L, WATKINS SE, SHAW DM. The use of alternative drug therapy in nine patient with recurrent affective disorder resistant to conventional prophylaxis. *Biological Psychiatry*. 1986; 21: 1344-1347.
 45. GERNER RH, STANTON A. Algorithm for patient management of acute mania states: lithium, valproate, or carbamazepine?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1992; 12: 57s-63s.
 46. FREEMAN TW, CLOTHIER JL, PAZZAGLIA P, LESEM MD. A double-blind comparison of valproate and lithium in treatment on acute mania. *American Journal of Psychiatry*. 1992; 149: 108-111.
 47. BOWDEN ChL, BRUGGER MA, SWANN AC: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*. 1994; 271: 918-924.
 48. SECUNDA SK, SWANN A, MARTIN M. Diagnosis and treatment of mixed mania. *American Journal of Psychiatry*. 1987; 144/1: 96-98.
 49. HIMMELHOCH JM, GARFINKEL ME. Mixed mania: diagnosis and treatment. *Psychopharmacology Bulletin*. 1986; 22: 613-620.
 50. PRIEN RF, HIMMELHOCH JM. Treatment of mixed mania. *Journal of Affective Disorders*. 1988; 15: 9-15.

51. SACHS GS, WEILBURG JB. Clonazepam vs neuroleptics as adjunctive to lithium maintenance. *Psychopharmacology Bulletin*. 1990; 26: 137-143.
52. ARONSON TA, SHUKLA S. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1989; 146: 77-80.
53. KUKOPULOS A, FLORIS G, SERRA G. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakol*. 1980; 13: 156-167.
54. SERNYAK MJ, WOODS SW. Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacology Bulletin*. 1993; 29: 375-381.
55. CALABRESE JR, MARKOVITZ PJ, KIMMEL SE. Spectrum of efficacy of valproate in 78 Rapid-Cycling bipolar patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1992; 12/1: 53s-56s.

**FORMATOS
DE
CAPTURA
Y
EVALUACION.**

HOJA DE DATOS GENERALES.

NOMBRE: _____

Nº Exp: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

DIAGNOSTICO: _____

EDAD DE INICIO DE LA ENFERMEDAD: _____

Nº HOSPITALIZACIONES PREVIAS: _____

E. MANIACO: _____

E. DEPRESIVO: _____

E. MIXTO: _____

MEDICAMENTOS PREVIOS: _____

HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD PSIQUIATRICA: _____

OTRO DIAGNOSTICO DE COMORBILIDAD: _____

OBSERVACIONES: _____

ESTA YESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

HOJA DE REGISTRO DE DATOS.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

Fecha: _____

Nº Exp: _____

ESCALA	BASAL	SEM-I	SEM-II	SEM-III	SEM-IV	SEM-V
BPRS						
HAM-D						
IGM						
Fecha:						

MEDICAMENTO:

D. INIC.

D. FINL.

Nivel serico:

Fecha:

D. INIC.

D. FINL.

Otros Farmacos:

Fecha:

Nº SEM:

Dosis:

Via:

Nº Veces:

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE.

Nombre del paciente: _____

BHC: _____

QS: _____

ES: _____

PFH: _____

Screening drogas: _____

EKG: _____

EEGE: _____

TAC Cráneo: _____

OTROS: _____

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA
EPISODIO MANIACO DSM-IV.

- A. Un marcado periodo de anormalidad y elevación persistente, expansivo o irritable del animo, en la ultima semana. _____
- B. Durante el periodo de alteración del animo, tres (o más) de los siguientes sintomas persisten (cuatro si solo el animo es irritable) y tiende a presentar un significativo deterioro:
- 1) Autoestima excesiva o grandiosidad. _____
 - 2) Disminución de la necesidad de dormir. _____
 - 3) Hablar más de lo usual ó necesita hablar continuamente. _____
 - 4) Fuga de ideas ó experiencia subjetiva del pensamiento pasa rapidamente. _____
 - 5) Distraibilidad (atención dirigida con facilidad a estímulos sin importancia ó irrelevantes. _____
 - 6) Incremento de la actividad dirigida hacia un objeto ó agitación psicomotriz. _____
 - 7) Implicación excesiva en actividades placenteras con un potencial para consecuencias dolorosas. _____
- C. Los sintomas no se incluyen en criterios de episodio mixto. _____
- D. La alteración del animo es suficientemente severa para provocar un marcado deterioro en la función laboral, social, de interrelación con los demas, ó con la necesidad de hospitalización para prevenir posible daño hacia el u otras personas. o sintomas psicoticos. _____
- E. Los sintomas no estan directamente relacionados a efectos psicologicos de sustancias o de una condición médica general. _____

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA
DEPRESION MAYOR DSM-IV.

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante un mismo periodo de 2 semanas y representan un cambio de la conducta previa, al menos uno de los síntomas es;

I.- Estado anímico deprimido.

II.- Pérdida del interés o placer.

1) Animo deprimido la mayor parte del día, casi cada día, como se indica por reportes subjetivos u observaciones por otros. _____

2) Marcada disminución en intereses o placer en todo, o todo a su alrededor, más en actividades cotidianas, casi cada día. _____

3) Significativa pérdida de peso sin dieta o ganancia (más del 5% en un mes), disminución o incremento del apetito por la mañana. _____

4) Insomnio o hipersomnia, casi cada día. _____

5) Agitación o retardo psicomotriz durante la mañana. _____

6) Fatiga o pérdida de la energía durante todos los días. _____

7) Sentimientos de minusvalía o excesiva culpa inapropiada. _____

8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día. _____

9) Sentimiento recurrente de muerte, ideación suicida recurrente sin plan específico, o atentado suicida, o plan concomitante para el suicidio. _____

B. Los síntomas no se incluyen en criterios de episodio mixto. _____

C. Clínicamente los síntomas causan angustia significativa o incapacidad social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento. _____

D. Los síntomas no están directamente relacionados a efectos psicológicos de sustancia o de una condición médica general. _____

E. Los síntomas no están acoplados a un duelo, persisten por dos meses, o caracterizados por un marcado deterioro de la función, preocupación morbida con desesperanza, ideación suicida, síntomas psicóticos o retardo psicomotor. _____

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA
EPISODIO MIXTO DSM-IV.

- A. Cumple criterio para ambos episodios tanto maniaco como depresión mayor durante la mayor parte del día en el transcurso de una semana. _____
- B. La alteración del ánimo es suficientemente severa para causar compromiso en la funcionalidad laboral, actividad social habitual, de interrelaciones con otros ó necesita hospitalización para prevenir posibles prejuicios para el paciente o los demás. _____
- C. Los síntomas no están relacionados directamente a efectos psicológicos debido a sustancias ó a una condición médica general. _____

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____ Protocolo: _____ Código del paciente en el protocolo: _____

Debe evaluarse la presencia y severidad de cada síntoma durante la entrevista excepto los apartados 2, 10, 11, 12, 15 y 16 que se califican en base al estado del paciente durante los últimos 3 días. Cuando existan dudas solicitar información al personal de Enfermería o familiares del paciente. La entrevista debe tener una duración entre 15 y 30 minutos. La severidad se califica del "0 al 4", el 0 implica normalidad y el 4 máxima severidad de acuerdo al glosario de la escala.

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Preocupaciones somáticas hipcondriasis no delirante, delirante (vg. ausencia de órganos internos). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| *2. Ansiedad psíquica (irritabilidad, inseguridad, aprensión, temor, terror o pánico). No incluye signos físicos. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Aislamiento emocional (falta de contacto con el entrevistador durante la entrevista). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Desorganización conceptual (trastornos formales del pensamiento: vaguedad, lógica propia, bloques, neologismos, incoherencia). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Autodepreciación y sentimientos de culpa (sentimientos de minusvalía e ideas de culpa, culpa delirante). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Ansiedad somática (concomitantes fisiológicos de la ansiedad: malestar abdominal, temblor, sudoración, etc.). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Trastornos motores específicos (conductas bizarras, posturas excéntricas, manierismos, agitación catatónica). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Autoestima exagerada (presunción, autocomplacencia, ideas delirantes de grandeza). | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
- * Evaluar estado de los últimos 3 días.

9. Animo deprimido (desaliento, tristeza, depresión, desesperanza, desamparo).	0	1	2	3	4
*10. Hostilidad (sentimientos negativos en contra de la gente fuera de la entrevista, violencia física).	0	1	2	3	4
11. Suspiciousidad (desconfianza, ideas de referencia, ideas de persecución).	0	1	2	3	4
*12. Alucinaciones (percibir un objeto).	0	1	2	3	4
13. Retardo psicomotor (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación (actitudes del paciente hacia el entrevistador y observador).	0	1	2	3	4
*15. Contenido extraño del pensamiento (ideas de control, influencia, celos, religión, sexuales, expansivas, etc.) (INCLUYE: grandeza, persecución o culpa).	0	1	2	3	4
*16. Afecto aplanado o inapropiado (reducción en la intensidad de las emociones o incongruencias con la situación o contenido del pensamiento).	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotora (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
18. Desorientación (obnubilación de la conciencia, confusión o desorientación en tiempo, lugar y persona).	0	1	2	3	4

* Evaluar estado de los últimos 3 días.

Puntaje total: _____

9. Animo deprimido (desaliento, tristeza, depresión, desesperanza, desamparo).	0	1	2	3	4
*10. Hostilidad (sentimientos negativos en contra de la gente fuera de la entrevista, violencia física).	0	1	2	3	4
11. Susplicacia (desconfianza, ideas de referencia, ideas de persecución).	0	1	2	3	4
*12. Alucinaciones (parecidos a los objetos).	0	1	2	3	4
13. Retardo psicomotor (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación (actitud del paciente hacia la entrevista y observador).	0	1	2	3	4
*15. Contenido extraño del pensamiento (ideas de control, influencia, celos, religión, sexuales, expansivos, etc. <u>NO INCLUYE</u> : grandeza, persecución o culpa).	0	1	2	3	4
*16. Afecto aplanado o inapropiado (reducción en la intensidad de las emociones o incongruencias con la situación o contenido del pensamiento).	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotora (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
18. Desorientación (obnubilación de la conciencia, confusión o desorientación en tiempo, lugar y persona).	0	1	2	3	4

* Evaluar estado de los últimos 3 días.

Puntaje total: _____

ESCALA DE DEPRESION DE HAMMILL

Nombre: _____

Fecha: _____

Seleccione de cada reactivo la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

1. ANIMO DEPRIMIDO: (Triste, desesperanzado, desamparado, autoevaluado).

0. Ausente.
1. Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio.
2. Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente en forma espontánea.
3. Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir, mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto, etc.
4. Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal.

2. SENTIMIENTOS DE CULPA:

0. Ausente.
1. Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien.
2. Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación.
3. Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.
4. Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

3. SUICIDIO:

0. Ausente.
1. Siente que no vale la pena vivir.
2. Desea morir o tiene pensamientos en relación a su propia muerte.
3. Idea o gestos suicidas.
4. Intentos de suicidio.

4. INSOMNIO INICIAL:

0. Sin dificultad para conciliar el sueño.
1. Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño, (más de media hora).
2. Se queja de dificultad para conciliar el sueño todas las noches.

5. INSOMNIO INTERMEDIO:

0. Sin dificultad.
1. Se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche.
2. Se despierta durante la noche y/o necesita levantarse de la cama (excepto para ir al baño).

6. INSOMNIO TERMINAL:

0. Sin dificultad.
1. Se despierta durante la madrugada pero puede volver a dormirse.
2. Incapaz de volver a dormir si se despierta en la madrugada o se levanta de la cama.

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES:

0. Sin dificultad.
1. Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos.
2. Pérdida de interés en sus actividades, pasatiempos o trabajo, ya sea reportando directamente por el enfermo o deducido indirectamente mediante sus negligencias, indecisiones y/o titubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades).
3. Disminución del tiempo que dedica a sus actividades, o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos 3 horas diarias a las actividades rutinarias de su servicio de internación, si las hay.
4. Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en ninguna de las actividades de rutina, si las hay.

8. RETARDO: (lentitud de pensamientos y/o palabra, dificultad para concentrarse, disminución de su actividad motora).

0. Ausente.
1. Ligero retardo durante la entrevista.
2. Obvio retardo durante la entrevista.
3. Entrevista difícil debido al retardo.
4. Estupor completo.

9. ACITACION:

0. Ninguna.
1. Jugueteo de objetos (papeles, cabellos, etc.) con las manos.
2. Comerse las uñas, jalarse el cabello, morderse los labios, etc.

10. ANSIEDAD PSIQUICA:

0. Ausente.
1. Tensión subjetiva e irritabilidad.
2. Preocupación por cosas triviales.
3. Actitud aprehensiva aparente por su expresión o al hablar.
4. Expresa miedo o temor espontáneamente.

11. ANSIEDAD SOMATICA: (Equivalentes fisiológicas de la ansiedad). Gastrointestinales: (boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, eructos). Cardiovascular: (palpitaciones, jaquecas). Respiratorio: (hiperventilación, suspiros). Aumento en la frecuencia urinaria, diaforesis.

0. Ausente.
1. Leve
2. Moderada
3. Severa
4. Incapacitante

18. VARIACIONES DIURNAS: (Complete en la mañana o en la tarde).

- 0. Ausente. A.M.
- 1. Moderada. A.M.
- 2. Severa. A.M.
- 0. Ausente. P.M.
- 1. Moderada. P.M.
- 2. Severa. P.M.

19. DESPERSONALIZACION Y DESREALIZACION: (Sentimientos de

- 0. Ausente.
- 1. Leves.
- 2. Moderados.
- 3. Severos.
- 4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANOIDES:

- 0. Ninguno.
- 1. Sospechosos.
- 2. Suspicios.
- 3. Ideas de referencia.
- 4. Delirios de referencia y persecucion.

21. SINTOMAS OHSESIVOS-COMPULSIVOS:

- 0. Ausente.
- 1. Moderados.
- 2. Severos.

Total: _____

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES.

- 0. Ninguno.
- 1. Pérdida de apetito, pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de pesadez en el abdomen.
- 2. Dificultad para comer, a pesar de la insistencia de sus familiares o del personal. Teme laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. SINTOMAS SOMATICOS EN GENERAL:

- 0. Ninguno.
- 1. Sensación de pesadez en hombros, espalda o cabeza. Dolores de espalda, de cabeza o musculares. Pérdida de energía y fatiga.
- 2. Todo síntoma físico específico se califica con 2.

14. SINTOMAS GENITALES: (Pérdida de la libido, trastorno mens

- 0. Ausentes.
- 1. Moderados.
- 2. Severos.

15. HIPOCONDRIASIS:

- 0. Ausente.
- 1. Absorto en su propio cuerpo.
- 2. Preocupación por su salud.
- 3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constante, etc.
- 4. Delirios hipocóndricos.

16. PÉRDIDA DE PESO: (Complete en una A o B)

- A: Cuando se evalúa por historia (antes de tratamiento)
- B: Cuando se evalúa remanente.
- 0. Sin pérdida de peso.
- 1. Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual.
- 2. Pérdida de peso definitiva según el paciente.

- (B)
- 0. Pérdida menor de 0.5 Kg. de peso en la semana.
- 1. Más de 0.5 Kg.
- 2. Más de 1 Kg.

17. INTROSPECCION:

- 0. Reconoce que ha estado deprimido y enfermo.
- 1. Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso de trabajo, algún virus, etc.
- 2. Niega estar enfermo.

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES.

IMPRESION GLOBAL DEL MEDICO.

A.- ¿ Considerando su experiencia clinica, que tan severos son los síntomas del paciente en este momento, en comparación con otros pacientes con el mismo diagnóstico ?

- 1) No son tan severos.
- 2) Muy leves.
- 3) Leves.
- 4) Moderados.
- 5) Marcados.
- 6) Severos.
- 7) Extremadamente severos.

B.- ¿ Comparado con las condiciones del paciente al inicio del tratamiento, qué tanto se han modificado ?

- 1) Muy mejorados.
- 2) Mejorados.
- 3) Minimamente mejorados.
- 4) Sin cambios.
- 5) Minimamente peor.
- 6) Empeoradas.
- 7) Muy empeoradas.

Fecha: _____