

# Trastorno bipolar: presente y futuro

E. Vieta, A. Benabarre

Este capítulo de la monografía sobre el curso de trastorno bipolar intenta mostrar cual es el horizonte que se vislumbra en el tratamiento de la enfermedad, tanto por los avances en investigación básica sobre el conocimiento de su etiopatogenia, como por los avances en investigación clínica aplicada a su diagnóstico y su tratamiento. Mencionaremos también algunas de las moléculas que se encuentran en fases muy preliminares de investigación, y técnicas físicas y psicológicas que, junto con los tratamientos basados en la química (fármacos y nutrientes), pueden aportar en el futuro cambios cualitativos en el pronóstico de la enfermedad. Mientras que nos sentimos bastante seguros de nuestra capacidad de predicción del futuro más inmediato (por ejemplo, generalización de los tratamientos a largo plazo con dosis moderadas de antipsicóticos atípicos asociados a estabilizadores), las predicciones más alejadas en el tiempo no pasan de ser mera especulación, y dependerán enormemente de la evolución de otras áreas de conocimiento científico, como la genética o la neuroimagen, así como de los recursos que se dediquen a ellas.

## Presente y futuro de la investigación sobre el trastorno bipolar

Cualquier médico que siga de cerca las actividades de formación continuada, congresos, publicaciones y demás vehículos de transmisión de la información médica, puede ver que la psiquiatría como disciplina médica, y el terreno de la antiguamente deno-

minada psicosis maniaco-depresiva en particular, están alcanzando en los últimos años una merecida notoriedad. Si las décadas precedentes estuvieron dominadas por los hallazgos en el área de los trastornos de ansiedad, las depresiones unipolares y, más recientemente, la esquizofrenia, a juzgar por la expectación generada en simposios, congresos, publicaciones y foros de debate, los trastornos bipolares y, por otros motivos, los trastornos de la conducta alimentaria parecen erigirse en los protagonistas de la psiquiatría en los albores del nuevo siglo. Ello se debe a la confluencia de una serie de factores, que en el caso del trastorno bipolar tienen bastante que ver con cambios en el diagnóstico y novedades en el tratamiento. En el diagnóstico, por la ampliación de las fronteras nosológicas de la enfermedad, tanto por el lado de las psicosis, sustrayendo casuística a la «esquizofrenia de buen pronóstico»<sup>1</sup>, como por el lado de las depresiones unipolares y los trastornos de personalidad, a través del trastorno bipolar de tipo II y la ciclotimia<sup>2</sup>. En el ámbito de la terapéutica, la aparición de nuevos antiepilépticos potencialmente eutimizantes (o no tan nuevos, como el ácido valproico) y la extensión de las indicaciones de los antipsicóticos atípicos a la manía y más allá, y de los nuevos antidepresivos a la depresión bipolar, está impulsando enormemente la investigación en el tratamiento de la enfermedad. Por otra parte, la existencia de un sólido sustrato genético y neurobiológico está favoreciendo los trabajos que aspiran a comprender mejor su etiopatogenia y fisiopatología. En cualquier caso, es innegable que el paciente bipolar es un paciente, a la

vez, difícil y atractivo. El progreso de la psiquiatría en las últimas décadas dentro y fuera de nuestro país<sup>3</sup> ha potenciado más el segundo aspecto que el primero, hasta el punto de que actualmente muchos médicos destacan su especial interés por este tipo de pacientes, cuando hace unos años predominaba quizás en mayor medida una actitud de cautela y de menor entusiasmo. A ello contribuían las frecuentes repercusiones médico-legales de la enfermedad y las dificultades de manejo del litio, en aquel entonces casi la única, y delicada, arma para combatir la enfermedad. La tabla 8.1 muestra algunas de las razones que tan atractiva hacen la investigación y el tratamiento del trastorno bipolar.

## Presente y futuro de la genética del trastorno bipolar

Tras el cúmulo de alegrías y sinsabores que constituye la historia de la búsqueda del «gen de la bipolaridad», en lo que con gran propiedad Risch y Botstein<sup>4</sup> definieron como una auténtica historia maniaco-depresiva, los investigadores de la genética de los trastornos bipolares han empezado a reconocer que es muy improbable que un estudio individual obtenga resultados concluyentes, dado que el patrón de herencia de la enfermedad parece ser muy complejo. Como resaltan Fañanás y Gutiérrez<sup>5</sup>, probablemente se hallan implicados múltiples genes de efecto menor, de escaso valor individual, que los estudios de ligamiento difícilmente podrán identificar (serían necesarias muestras gigantescas). Mayor interés pueden tener, en este caso, los estudios de asociación. Es probable que algunos de estos genes estén implicados en funciones fisiológicas del funcionamiento cerebral y, por tanto, resulten inidentificables como patógenos, tal como ocurre en la determinación genética del crecimiento celular y algunos tipos de cáncer. Por ello, la investigación está dirigiéndose hacia la identificación de endofenotipos, es decir, de marcadores genéticos de componentes simples de com-

portamientos complejos. Ejemplos de endofenotipos podrían ser ciertas disfunciones neuropsicológicas<sup>6</sup>, alteraciones del ritmo circadiano<sup>7</sup> o la propia edad de inicio de la enfermedad<sup>8</sup>. Otra estrategia prometedora es el análisis de la expresión genómica por el RNA mensajero<sup>9</sup> y del mecanismo de acción de algunos fármacos, como el litio, alterando la expresión fenotípica de la transcripción del RNA mensajero<sup>10</sup>. La tabla 8.2 indica algunas sugerencias<sup>4</sup> para los futuros estudios de ligamiento en los trastornos bipolares.

Por ello, es muy posible que las estrategias de los investigadores en psiquiatría genética cambien en un futuro muy cercano. En lugar de insistir en estudios de ligamiento o en la búsqueda de un gen específico, deberán realizarse estudios epidemiológicos que identifiquen marcadores genéticos de vulnerabilidad para los trastornos bipolares o para endofenotipos relacionados. Sus resultados, combinados con los hallazgos fisiopatológicos sobre el mecanismo patógeno de los factores ambientales, permitirán empezar a conocer la etiopatogenia de esta enfermedad. Adquirirán enorme importancia también los estudios genéticos que aporten luz sobre el fenómeno de la comorbilidad<sup>11,12</sup>. Los estudios farmacogenéticos van también a adquirir gran relevancia. Quizá no resulte fácil a corto plazo predecir la respuesta terapéutica, aunque existen claros indicios de la participación de factores hereditarios, como indica la figura 8.1<sup>13</sup>, pero sí los fenómenos de intolerancia. Es posible que la culminación del NIMH Genetics Initiative for Bipolar Pedigrees, un ambicioso plan de investigación del Instituto de Salud Mental de Estados Unidos<sup>14</sup>, y del Proyecto Genoma, recientemente alcanzada<sup>15</sup>, también permitan calcular el riesgo relativo de cada persona de desarrollar la enfermedad y el establecimiento de parámetros mucho más precisos de consejo genético, que es una demanda social acuciante<sup>16</sup>. La terapia génica, dada la complejidad de la herencia de la enfermedad, no parece factible a cor-

**Tabla 8.1. Factores que hacen de los trastornos bipolares uno de los más atractivos campos de trabajo e investigación en psiquiatría**

- Son los trastornos psiquiátricos en que existe mayor capacidad potencial de mejoría (los pacientes pueden pasar de la psicosis más desorganizada o la catatonía a la completa lucidez)
- Constituyen una fuente importante de muertes y sufrimiento, que se deben prevenir y mitigar
- Son los trastornos psiquiátricos en que existe mayor capacidad de acción terapéutica (fármacos para todas las fases e incluso para la profilaxis)
- Aun siendo trastornos graves, permiten un contacto empático y una relación médico-paciente más rica que otros trastornos psiquiátricos de gravedad similar
- Son un reto: muchas veces son difíciles de diagnosticar y de tratar
- Están infradiagnosticados, por lo que volumen importante de pacientes puede beneficiarse de una buena capacidad de detección de los mismos
- Configuran un campo en constante avance en las últimas décadas, con novedades terapéuticas muy próximas y prometedoras
- Son fronterizos con las oscilaciones de estado de ánimo no patológicas, constituyendo un camino de investigación hacia éstas
- Están vinculados indirectamente a fenómenos psicológicos como la capacidad de liderazgo, la creatividad y el arte

to plazo.

### Presente y futuro de la fisiopatología de la enfermedad

Pese a la ausencia de un modelo animal válido de trastorno bipolar, los avances en materia de fisiopatología y sus aplicaciones al tratamiento se han producido y se seguirán produciendo en varios frentes: por un lado, el del estudio de receptores, mecanismos de neurotransmisión y segundos mensajeros; éstos tienen especial interés para el estudio del fenómeno del viraje, que deberá ser mejor comprendido (y para ello serán muy útiles los trabajos con cicladores rápidos), y de los episodios mixtos, que plantean notables dificultades metodológicas. Por otro lado, los progresos de la psicoendocrinología y la psicoimmunología aportarán mayor luz a estos mismos fenómenos y a eventuales diferencias entre subtipos de trastorno afectivo<sup>17</sup>. Las hipótesis del *kindling* (activación propagada) y la «sensibilización»<sup>18</sup> han abierto líneas de investigación prometedoras que podrían integrar aspectos de diversa índole: genéticos<sup>19</sup>, como las anomalías

en la transducción de la señal intraneuronal<sup>20</sup>; fisiopatológicos, como la participación del factor liberador de corticotropina en la fase previa al viraje depresivo<sup>21</sup> y maniaco<sup>22</sup>; y terapéuticos, como el mecanismo de acción del litio<sup>23</sup>, de algunos antiepilépticos<sup>24</sup> y de los antipsicóticos atípicos<sup>25</sup>. También son previsibles los avances en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de las alteraciones del patrón electroencefalográfico del sueño. La investigación básica deberá, por otra parte, suministrar información aplicable a las alteraciones desencadenadas por las modificaciones de la luminosidad y los cambios estacionales<sup>26,27</sup>. Para ello pueden adquirir cierto protagonismo los estudios de estructura molecular cerebral a partir de bancos de cerebros<sup>28,29</sup>. Evidentemente, muchos de estos conocimientos se obtendrán a partir de estudios de neuroimagen cerebral.

### Neuroimagen y neuropsicología aplicadas al trastorno bipolar

Además de la genética, un campo que se halla en plena expansión en los últimos años

**Tabla 8.2. Sugerencias para obtener una mayor fiabilidad y validez de los estudios de ligamiento en los trastornos bipolares**

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

es el de la neuroimagen, cuya combinación con baterías neuropsicológicas está confirmando la existencia de disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar<sup>30,6</sup>. Dichas disfunciones son más sutiles que las propias de la esquizofrenia<sup>31</sup>, pero tienen un impacto real en la calidad de vida y la adaptación social de los afectados<sup>32</sup>, y podrían ser susceptibles de mejorar con técnicas de rehabilitación neuropsicológica, que están por desarrollar. En los próximos años tendremos resultados de estudios neuropsicológicos en individuos con alto riesgo de presentar la enfermedad, que nos permitirán conocer hasta qué punto las anomalías cognitivas son previas o posteriores a la aparición de la enfermedad y a la medicación administrada<sup>33</sup>. Los efectos cognitivos de los distintos fármacos deberán ser estudiados con detalle<sup>34-36</sup>. Para todo ello, es fundamental corregir los defectos metodológicos que presentan la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha (tabla 8.3). Las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET)<sup>37</sup> y la espectrofotometría (SPECT) de perfusión<sup>38</sup> y de receptores, junto con las más recientes técnicas mixtas de resonancia magnética funcional y espectroscópica<sup>39</sup>, el desarrollo de nuevos radioligandos y la combinación o sobreposición de imágenes multimodales, sin duda redundarán en nuevos descubrimientos en un futuro próximo

sobre la fisiopatología de la enfermedad. La aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de funciones psicológicas puede ser el puente que permita comprender mejor la psicopatología y su sustrato psicobiológico, que, aplicado a estos trastornos, facilitará quizás el diagnóstico precoz de individuos vulnerables o de recaídas en pacientes en remisión. La neuroimagen se convertirá, asimismo, en una herramienta fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos<sup>40</sup>.

### Presente y futuro de la psicopatología aplicada al trastorno bipolar

El principal progreso realizado en las últimas décadas en este ámbito ha sido el reconocimiento de formas aparentemente esquizofrénicas de trastorno bipolar (generalmente de tipo I), por un lado, y de formas aparentemente características (de trastorno bipolar de tipo II y ciclotimia), por otro. Próximamente, el perfeccionamiento de las clasificaciones vigentes mediante estudios prospectivos que analicen el valor relativo de determinados patrones sindrómicos y de curso, permitirá delimitar subgrupos más homogéneos y válidos<sup>41</sup>. La incorporación a las actuales taxonomías de criterios no estrictamente clínicos, como antecedentes familiares, marcadores biológicos o respuesta a fármacos, puede facilitar la delimitación precisa de fronteras diag-

**Tabla 8.3. Problemas metodológicos de los estudios sobre disfunciones cognitivas en la enfermedad bipolar**

1. Estudios poco específicos de rendimiento neuropsicológico centrados en pacientes bipolares
2. Muestras pequeñas o heterogéneas
3. Estudios transversales
4. Resultados no significativos a menudo relacionados con la escasa potencia de las pruebas estadísticas
5. Los criterios de remisión no se describen o son demasiado amplios
6. Con frecuencia no se especifica el estado clínico del paciente
7. Heterogeneidad de diseños e instrumentos, que dificulta la comparación de resultados entre diferentes estudios
8. Ausencia de estudios sobre las disfunciones cognitivas en poblaciones de alto riesgo para el trastorno bipolar
9. Control limitado de las variables clínicas y farmacológicas y su efecto sobre el funcionamiento neuropsicológico

nósticas (o borrarlas definitivamente). La estrategia del DSM-IV en el caso de los trastornos afectivos ha sido incorporar una larga serie de especificaciones, tanto para el episodio como para el curso de la enfermedad, que permiten una mayor definición de la imagen nosológica. Los riesgos de esta táctica residen en que se puede acabar disponiendo de tantas especificaciones como pacientes. No entraremos aquí a analizar, ni mucho menos a comparar, el valor heurístico del DSM-IV y la CIE-10. Pero sus descendientes deberán incorporar algo más que datos clínicos para poder ir más allá durante el próximo siglo. Sin duda, los hallazgos genéticos, neuroanatómico-funcionales y terapéuticos van a modificar el modelo nosológico en un futuro cercano, y, consiguientemente, cabría esperar una mayor precisión terapéutica. Por ejemplo, un mejor conocimiento de la validez diagnóstica del trastorno bipolar tipo III (pacientes depresivos que muestran virajes hipomaniacos al recibir antidepresivos) debería proporcionar mayor confianza a la hora de prescribir, o no, un eutimizante en estos casos. La posible integración en las futuras clasificaciones de las teorías del temperamento afectivo de Kraepelin, rescatadas por diversos autores a lo largo de la historia y más recientemente<sup>42</sup>, es un hecho muy probable,

y del que, desde nuestro punto de vista, deberemos felicitarnos. La psiquiatría podrá, con ello, integrar en parte el modelo dimensional con el categorial sin que se produzcan chirridos desagradables. A pesar de su atractivo, las hipótesis de los defensores del modelo temperamental deberán ser validadas por investigadores independientes. Algunos estudios ya han comenzado a utilizar aspectos temperamentales como eventuales factores pronóstico del diagnóstico y la evolución<sup>43</sup>. El análisis científico de los temperamentos hipertímico, irritable, ciclotímico y depresivo, y cuántos más se quieran postular, conjugando información clínica, psicométrica, bioquímica y genética (sin descuidar la neuroimagen), redundará en un mejor conocimiento del sustrato psicobiológico de la bipolaridad, facilitando un mejor conocimiento y capacidad anticipadora del curso de la enfermedad, sus variantes y la vulnerabilidad de los individuos presumiblemente sanos. Todo ello debería traducirse en factores pronóstico de respuesta terapéutica y en un uso más racional de los fármacos y las técnicas psicológicas.

### **Presente y futuro del tratamiento del trastorno bipolar**

A lo largo de este curso hemos conocido los datos más recientes provenientes de la in-

investigación con los nuevos antipsicóticos, los nuevos antiepilépticos, y la aplicación de técnicas psicológicas fundamentadas en su eficacia empírica en el trastorno bipolar. También hemos advertido la necesidad de investigar mejor el uso de antidepresivos para mejorar el pronóstico de la enfermedad. No insistiremos en ello aquí, aunque las fuentes de progreso más probables son las mencionadas, además de las propias de un mejor uso de los tratamientos clásicos, que paradójicamente ahora estamos conociendo mejor gracias a su utilización como comparadores en los ensayos clínicos con los nuevos compuestos. Por ejemplo, se ha confirmado la eficacia a corto y largo plazo del litio en los estudios con lamotrigina y con topiramato, y la conveniencia de litemias estables en un reanálisis de un estudio previo<sup>44</sup>. Otras novedades, tal vez no revolucionarias pero sí importantes en la práctica clínica, serán las nuevas formulaciones y formas galénicas de los fármacos existentes: la risperidona de liberación retardada en inyecciones quincenales, que parece ser muy bien tolerada y puede resultar muy útil en pacientes mal cumplidores, y que será el primer antipsicótico atípico disponible en esa presentación; la olanzapina y la ziprasidona inyectables de acción rápida; la olanzapina de liberación retardada, en fase III de investigación; la ziprasidona de liberación retardada; y formulaciones líquidas o en sobres, o formas orales de liberación prolongada de algunos antiepilépticos, como lamotrigina, oxcarbacepina y topiramato. Cabe destacar como gran novedad la eficacia, demostrada en ensayo clínico con un tamaño del efecto muy pronunciado, de la quetiapina en el tratamiento de la depresión bipolar, lo que abre nuevas perspectivas para el uso de este compuesto más allá de la fase maniaca, sin riesgo de virajes de uno u otro signo.

Las compañías farmacéuticas han descubierto en el trastorno bipolar un nuevo y provechoso mercado, y ello constituye una magnífica noticia, porque supone una inversión de recursos nunca vista hasta ahora,

que sin duda dará sus frutos a corto o largo plazo. Existe un número importante de moléculas potencialmente antipsicóticas, que citamos en la tabla 8.4. Básicamente, explotan tres mecanismos de acción<sup>45</sup>: acción combinada sobre receptores D2 y otros receptores no dopaminérgicos, como la mayoría de los antipsicóticos atípicos disponibles en la actualidad; acción dopaminérgica sobre otros receptores distintos de los D2 y, por último, acción sobre otros receptores como los glutamatérgicos, sigma, neurotensina, serotoninérgicos, muscarínicos y cannabinoides. Huelga decir que muchos de los compuestos citados en la tabla no llegarán a las manos de los médicos; muchos de ellos fracasarán en fases preliminares, y sólo unos pocos han conseguido o van a conseguir alcanzar las fases II y III de investigación. Lo mismo ocurre con los anticomiciales en investigación, que incluimos en la tabla 8.5, aunque algunos de éstos se hallan en fases más avanzadas de estudio para la epilepsia. La pregabalina y la retigabina no se mencionan porque ya se comentan en el capítulo de antiepilépticos, dado que ya se han iniciado estudios en pacientes bipolares. Tampoco mencionamos las benzodiacepinas, aunque una de ellas, clonacepam, con demostrado efecto antiepiléptico agudo (no tan claramente profiláctico), ha sido estudiada en la manía con resultados al parecer positivos<sup>46</sup>. En la práctica, clonacepam se usa por lo general como tratamiento coadyuvante de la ansiedad, la agitación o el insomnio, y raramente en monoterapia a corto o largo plazo. También loracepam se usa con frecuencia de la misma manera. Otro antiepiléptico clásico recientemente recuperado como posible antimaniaco es la fenitoína<sup>47</sup>.

Aparte de los antipsicóticos y los antiepilépticos que están en fases tempranas de estudio, existen fármacos con acción antidepresiva que podrían resultar interesantes para el tratamiento y la prevención de fases depresivas, sobre todo si se demuestra un bajo potencial de inducción de viraje. Entre

**Tabla 8.4. Nuevos antipsicóticos potenciales en vías de investigación**

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

**Tabla 8.5. Nuevos antiepilépticos en investigación**

Carabersat
CGX1007
Fluorofelbamato
Harkoseride
Licarbacepina
Losigamona
Safinamida
SPD-421
Talampanel
Valrocemida

ellos se encuentran los antagonistas del factor liberador de corticotropina, los antagonistas de la sustancia P, los antiglucocorticoides (como el ketoconazol), y los agonistas glutamatérgicos, entre otros.

Por último, se está estudiando intensamente el mecanismo de acción del litio y otros estabilizadores para comprender mejor cuáles serían las dianas biológicas para el desarrollo de nuevos eutimizantes<sup>48</sup>. La moderna investigación sobre el litio está proporcionando conocimientos valiosos para comprender los mecanismos neurobiológicos de la regulación del estado de ánimo y para investigar nuevos tratamientos basados más en la fisiopatología que en la serendipidad. Actualmente está claro que el

trastorno bipolar es un síndrome que agrupa una serie de trastornos neuropsiquiátricos que tienen en común alteraciones en la neurotransmisión, cambios en las vías de transducción de la señal, anomalías en la expresión génica y, probablemente, lesión neuronal progresiva<sup>23</sup>. Por consiguiente, los efectos clínicos de los estabilizadores del humor requieren tratamiento crónico, que actuará a través de una cascada de mecanismos intracelulares, desde la regulación de la transducción de la señal hasta la expresión génica. Es probable que alteraciones en genes comunes, como los responsables de la neuroprotección, constituyan el mecanismo fisiopatológico último que se traduzca en el síndrome bipolar, y por eso los nuevos tratamientos deberán dirigirse a impedir la muerte neuronal y a facilitar la neuroplasticidad y la resiliencia celular<sup>49</sup>. Los nuevos fármacos deberán ser capaces, como el litio, de incrementar el volumen de la sustancia gris cerebral<sup>50</sup>.

Muchas sustancias se han propuesto como tratamientos alternativos para el trastorno bipolar (tabla 8.6), pero muy pocas de ellas han pasado la prueba de un ensayo comparativo. Algunos de estos tratamientos son técnicas novedosas, otros son tratamientos clásicos recuperados, como la terapia electroconvulsiva de mantenimiento<sup>32</sup>.

**Tabla 6. Otros tratamientos ensayados o en vías de investigación para el trastorno bipolar, con grados de evidencia muy variable**

Tamoxifeno
Nuevos inhibidores de la fosfatidilcina
Inositol
Inhibidores de la recaptación del inositol
Magnesio
Inhibidores selectivos de la glucosa-sintasa-cinasa-3
BBDP001
Inhibidores de la ciclooxigenasa-2
Antagonistas del calcio (verapamilo y nimodipino)
Pramipexol
Tiroxina
Triyodotironina
Donepecilo
Calcitonina
Estimulación magnética transcraneal
Estimulación del nervio vago
Fototerapia
Ácidos grasos omega-3 (ácido eileicosapentanoico)
Complejos polivitamínicos y minerales en altas dosis
Magnetoterapia
Psicocirugía
Rubidio
Clonidina
Donepecilo

La novedad más llamativa, aunque todavía es prematuro decir que vaya a suponer un cambio importante para el futuro, es la posibilidad de utilizar como estabilizadores del humor ciertas sustancias alimentarias como los ácidos grasos omega-3, que en un ensayo clínico comparativo con placebo se mostraron eficaces para prevenir recaídas, tal como ilustra la figura 8.2<sup>51</sup>. Aunque el ensayo tiene ciertas limitaciones metodológicas, resulta intrigante la conexión entre

estas sustancias, el mecanismo de acción de los eutimizantes más utilizados y las alteraciones de los lípidos descritas en algunos pacientes suicidas<sup>52</sup>. Dentro del capítulo de los nutrientes y sustancias «naturales», también se han comunicado resultados positivos en un estudio abierto con un preparado de vitaminas y minerales en dosis muy altas<sup>53</sup>. Una técnica que ya hemos mencionado, la estimulación magnética transcraneal, podría resultar efectiva y extraordinariamente inocua<sup>54</sup>, aunque por ahora no hay resultados espectaculares en cuanto a eficacia. Alejándonos algo más mediante la especulación sobre futuros tratamientos, debe citarse el desarrollo de las técnicas de psicocirugía, que podrían convertirse en una alternativa válida, no limitada a los casos desesperados, sin que supongan mermas relevantes en la autonomía y calidad de vida de los pacientes que las reciban.

## Presente y futuro de las técnicas psicológicas en el trastorno bipolar

Es necesario realizar más estudios metodológicamente rigurosos que confirmen la eficacia de las intervenciones psicológicas en esta enfermedad. Actualmente, todavía se cae en exceso en abordajes dicotómicos, desde posiciones reduccionistas tanto en el ámbito del biologicismo como del psicologismo. Ciertas intervenciones psicológicas, básicamente psicoeducativas pero también combinadas con elementos cognitivos y conductuales, están comenzando a ser evaluadas y perfeccionadas para demostrar su eficacia y obtener de ellas el máximo provecho<sup>55</sup>. Además de los ensayos de Perry y cols.<sup>56</sup> y de Colom y cols.<sup>57</sup>, que demuestran la eficacia profiláctica de la psicoeducación combinada con medicación, deberán realizarse estudios comparativos de eficacia de diversas psicoterapias en el tratamiento de la depresión bipolar leve y moderada<sup>58,59</sup>, sobre todo si no se consigue encontrar un antidepresivo con baja capacidad inductora de viraje. Posiblemente se desarrollarán téc-

nicas de rehabilitación neuropsicológica para luchar contra los sutiles, aunque cualitativamente graves, déficit que presentan estos pacientes, que, contra lo que se creía, van más allá de las fases agudas<sup>31,33,60</sup>.

## Conclusiones

A lo largo de esta pequeña obra hemos intentado delimitar la situación actual respecto a una larga serie de tratamientos, farmacológicos, físicos y psicológicos, que se han comenzado a ensayar, como nunca en la historia, en el tratamiento de los trastornos bipolares. El futuro es sin duda prometedor, pero hace falta que muchas de las esperanzas depositadas en los tratamientos que se mencionan sean confirmadas en ensayos clínicos rigurosos. Conocer las novedades es muy importante, y estar abierto a ellas demuestra vocación y sensibilidad, pero nunca hay que olvidar que el tratamiento de elección debe ser el mejor probado por la evidencia científica e, inexcusablemente, por la experiencia clínica, y que cada paciente debe ser tratado de forma individual, atendiendo a sus necesidades y características propias, que hacen de él un ser único e irremplazable. El brillo de las nuevas estrellas en el firmamento de los nuevos fármacos y técnicas no debe ensombrecer los largos años de experiencia con fármacos como el litio, que sigue siendo, hoy por hoy, una piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad. Pero es igualmente importante que los médicos aprendan a utilizar los nuevos fármacos con pericia para ofrecer un mejor presente y futuro a nuestros pacientes. ■

## Bibliografía

- González-Pinto A, Gutiérrez M, Mosquera F y cols. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50: 41-44.
- Vieta E, Colom F, Martínez-Arán y cols. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 87: 245-248.
- Vieta E. La investigación psiquiátrica en España: luces y sombras. *Med Clin* 1999; 112: 737-738.
- Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nature Genet* 1996; 12: 351-353.
- Fañanás L, Gutiérrez B. Etiopatogenia: Genética. En: Vieta E, Gastó C, eds. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997; 38-72.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F y cols. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 2-18.
- Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2000; 114: 391-406.
- Bellivier F, Leroux M, Henry C y cols. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett* 2002; 334: 17-20.
- Mendlewicz J, Massat I, Souery D. Molecular genetic aspects of affective disorders. En: Saiz J, Ayuso JL, Montejo J, eds. *Avances en psiquiatría* 1998. Grupo Aula Médica, 1998; 11-29.
- Wang JF, Young LT. Differential display PCR reveals increased expression of 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase by lithium. *FEBS Lett* 1996; 386: 225-229.
- Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC y cols. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 101-111.
- Escamilla MA, Batki S, Reus VI y cols. Comorbidity of bipolar disorder and substance abuse in Costa Rica: pedigree-and population-based studies. *J Affect Disord* 2002; 71: 71-83.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P y cols. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 942-947.
- Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD y cols. Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 954-961.
- Cowan WM, Kopnick KL, Hyman SE. The Human Genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 1-50.

16. Jones I, Scourfield J, Mc Candles F y cols. Attitudes towards future testing for bipolar disorder susceptibility genes: a preliminary investigation. *J Affect Disord* 2002; 71: 189-193.
17. Sobczak S, Honig A, Nicolson NA y cols. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 834-842.
18. Post RM, Weiss SRB. Kindling and stress sensitization. En: Young LT, Joffe RT, eds. *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*. Nueva York: Marcel Dekker, 1997; 93-126.
19. Post RM, Frye MA, Leverich GS y cols. The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS Spectrums* 1998; 3: 66-86.
20. Wang JF, Li PP, Warsh JJ y cols. Signal transduction abnormalities in bipolar disorder. En: Young LT, Joffe RT, eds. *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*. Nueva York: Marcel Dekker, 1997; 41-80.
21. Vieta E, Gastó C, Martínez de Osaba MJ y cols. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 205-211.
22. Vieta E, Martínez-de-Osaba MJ, Colom F y cols. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing-hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999; 29: 971-978.
23. Corbella B, Vieta E. Molecular targets of lithium action. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 1-25.
24. Post RM, Weiss SRB, Chuang DM, Ketter TA. Mechanisms of action of carbamazepine in seizure and affective disorders. En: Joffe RT, Calabrese JR, eds. *Anticonvulsants in mood disorders*. Nueva York: Marcel Dekker, 1994; 43-92.
25. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Supl 1: S1-S7.
26. Montejo J, Ayuso-Gutiérrez JL. Estacionalidad del trastorno bipolar. En: Vieta E, Gastó C, eds. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997; 291-311.
27. Brainard GC. The healing light: interface of physics and biology. En: Lam RW, ed. *Seasonal affective disorder and beyond*. Washington: American Psychiatric Press, 1998; 1-44.
28. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4: 105-116.
29. Dean B. Changes in the molecular structure of the brain in bipolar disorder: findings using human postmortem brain use tissue. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 125-132.
30. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC y cols. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41-46.
31. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E y cols. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 39-46.
32. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. Chronicity, milder forms, and cognitive impairment in bipolar disorder. En: Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N, eds. *Bipolar Disorder. WPA Series. Evidence and experience in psychiatry*, vol. 5. Chichester: Wiley, 2002; 182-184.
33. Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 7-12.
34. Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A y cols. Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas Esp Psiquiatría* 2000; 28: 231-238.
35. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Supl 14: 27-33.
36. Shi L, Juárez R, Namjoshi MA y cols. Olanzapine versus haloperidol as initial treatment plus open-label olanzapine treatment in bipolar I disorder: prospective comparison of clinical and work functional outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* (en prensa).
37. Drevets WC, Price JL, Simpson JR y cols. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.
38. Benabarre A, Vieta E, Martín F y cols. Clinical value of Tc99m HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *J Psychiatry Res Neuroimag* (en prensa).

39. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 315-326.
40. Goodwin GM. Clinical and biological investigation of mania following lithium withdrawal. En: Manji HK, Bowden CL, Belmaker RH. *Bipolar medications: mechanisms of action*. Washington: American Psychiatric Press, 2000; 343-356.
41. Vieta E. Diagnosis and classification of psychiatric disorders. En: Sussman N, ed. *Anticonvulsants in Psychiatry*. Londres: The Royal Society of Medicine Press, Round table series 64, 1999; 3-8.
42. Akiskal HS. El espectro clínico predominante de los trastornos bipolares. En: Vieta E, Gastó C., eds. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997; 194-212.
43. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ y cols. Switching from «unipolar» to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123.
44. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA y cols. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. *POSTGRAD Med* 2000; N.º esp.: 1-104.
45. Bolos J. Current strategies for the development of novel antipsychotic drugs. *Mini Rev Med Chem* 2003; 3: 24-155.
46. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 451-466.
47. Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y y cols. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry* 2000; 25: 321-324.
48. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 41: S107-S119.
49. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G y cols. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578-593.
50. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P y cols. Increased gray matter volume in lithium treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002; 329: 243-245.
51. Stoll AL, Severus E, Freeman MP y cols. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 407-412.
52. Sáiz PA, Cocaña I, Tascón B y cols. Lípidos y conducta parasuicida. *Psiquiatr Biol* 1994; 1: 9-14.
53. Kaplan BJ, Simpson SJ, Ferre RC y cols. Effective mood-stabilization with a chelated mineral supplement: an open trial in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 936-944.
54. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y y cols. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1.608-1.610.
55. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A y cols. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 1998; 67: 3-9.
56. Perry A, Tarrrier N, Morris R y cols. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *Br Med J* 1999; 318: 149-153.
57. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A y cols. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in remitted bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-407.
58. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? *Bipolar Disord* 2001; 3: 11-22.
59. Scott J. Cognitive therapy for depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 101-113.
60. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M y cols.