

LA MANÍA DISFÓRICA

González-Pinto, A; Pérez de Heredia, J.L.; Lalaguna, B.; Mosquera, F.; Gutierrez, M.; Figuerido, J.L.; González, R.; Fernandez de Corres, B.*

Los estados mixtos, o manías disfóricas, pueden ser definidos de un modo muy general como un estado en el que coexisten, simultáneamente, síntomas depresivos y maníacos. Fueron descritos por Emil Kraepelin (1) en su tratado de psiquiatría. En la descripción del cuadro clínico Kraepelin hacía referencia a que algunos de estos estados mixtos tenían una evolución crónica, habiendo una gran dificultad para realizar un diagnóstico correcto. De acuerdo a sus descripciones, los trastornos disfóricos aparecen con frecuencia en las últimas fases de la enfermedad, y son formas de mal pronóstico. Hoy en día, son cuadros diferenciados tanto en el DSM IV (2) como en la CIE 10 (3). Debido a la complejidad de su presentación clínica, todavía se cuestiona si son estados de transición de manía a depresión o viceversa, si están asociados con ciclaciones ultrarrápidas, si son la sobreposición de dos tipos de psicopatología y psicopatogenia: la maníaca y la depresiva, o si son formas graves de manía. De hecho, en la clasificación de Carlson y Goodwin de las fases de la manía, la fase tres, es decir, la más grave, se caracteriza por la aparición de síntomas psicóticos incongruentes, desorganización conductual e irritabilidad y sintomatología depresiva (4).

El grupo de trabajo más interesado actualmente en el estudio de estos trastornos es el de la Doctora Susan McElroy en Ohio, USA. Este grupo inició en 1992 un proyecto de estudio de la manía, que se engloba dentro del proyecto de estudio de primeros episodios psicóticos de la Universidad de Cincinnati. En 1992 realizó la puesta al día más completa sobre la patología mixta. Analizaron de forma sistemática 17 estudios referentes al trastorno publicados entre 1969 y 1992, y propusieron, basándose en los criterios de manía y depresión mayor del DSM IV, hacer el diagnóstico de manía disfórica posible (un síntoma depresivo presente), probable (dos síntomas depresivos presentes) y segura (tres síntomas depresivos presentes), (5). Debemos tener en cuenta que una gran parte de los pacientes maníacos que requieren hospitalización psiquiátrica tienen síntomas depresivos concomitantes. En Alava hemos podido comprobar que el 46% de los pacientes tienen dos o más síntomas depresivos asociados. Los cuadros mixtos, aunque las distintas definiciones de los manuales diagnósticos dificultan la comparación de unos estudios con otros, son formas especialmente graves de trastorno bipolar con peor evolución (6), y mayor número de hospitalizaciones (7).

Existen dificultades para el diagnóstico de estos cuadros, sobre todo al inicio de la enfermedad, ya que la coexistencia de síntomas maníacos con depresivos, conforma enfermedades, que a pesar de su gravedad, pueden tener la apariencia de cuadros neuróticos. Esto hace que el tratamiento, ya de por sí difícil, se complique aún más, con la consiguiente merma en la adaptación socio-laboral, riesgo de suicidio, y cronificación de los síntomas.

C LÍNICA Y EVOLUCIÓN

Las cifras de prevalencia según las diferentes definiciones van del 5 al 70 % según los estudios, con una media del 31% para el conjunto de las muestras estudiadas. Se han propuesto algunas variables premórbidas, mórbidas y evolutivas asociadas a este trastorno.

Entre las premórbidas destacan el sexo, la edad, los antecedentes familiares, y los trastornos neurológicos. La mayor parte de los estudios encuentran un predominio femenino, y en cuanto a la edad de comienzo los adolescentes estarían especialmente expuestos (8). Dell Osso (9) encuentra más depresiones entre los familiares de pacientes con síntomas mixtos que entre los familiares de pacientes

con síntomas puros; y una elevada prevalencia de patología neurológica, como las alteraciones electroencefalográficas, antecedentes de crisis convulsivas, lesiones o sufrimiento perinatal y traumatismos craneoencefálicos (6).

No obstante, en un estudio diseñado específicamente para investigar la existencia de patología concomitante, Strakowski (10) no halla diferencias en la comorbilidad psiquiátrica y médica existente entre los episodios maníacos puros y los estados mixtos, en ambos casos cercana globalmente al 50% .

En cuanto a las variables mórbidas son pacientes con un mayor riesgo de suicidio, abuso de sustancias y ansiedad durante los episodios. La existencia de estados mixtos se ha relacionado con una mayor comorbilidad con el abuso de tóxicos, fundamentalmente alcohol (11).

Los estados mixtos disfóricos tienen una particular tendencia a presentar síntomas psicóticos graves (9). La recuperación después de un episodio mixto tiende a ser más lenta, con un mayor riesgo de recaídas que requieren hospitalizaciones con más frecuencia (12,13). Además los estados mixtos se asocian a una peor evolución y a un mayor riesgo de suicidio (6).

En un estudio realizado por nuestro grupo en Alava con 60 pacientes maníacos, encontramos que hay un claro predominio de mujeres, y que los pacientes con síntomas depresivos asociados son más graves, y requieren estancias hospitalarias más prolongadas (14).

RELACIÓN CON LA CIRCULACIÓN RÁPIDA

Hasta el DSM-III-R (15), los criterios clínicos de episodio mixto sugerían una asociación clara con ciclaciones rápidas del humor. Posteriormente, se ha observado que los cicladores rápidos muestran menos disforia, psicosis y ansiedad durante los episodios que los pacientes con síntomas mixtos (16). Además

la correlación positiva de los síntomas mixtos se establece con la mayor intensidad de un episodio maníaco y con la mayor necesidad de hospitalización, y no con la mayor rapidez de las ciclaciones. Así los criterios diagnósticos de la APA (Asociación Americana de Psiquiatría) en el DSM IV (2) son más restrictivos y excluyen a los cicladores rápidos de los estados mixtos, que pasan a formar una categoría aparte.

TRATAMIENTO ESTABILIZADORES DEL HUMOR

La respuesta al litio es significativamente peor en los estados mixtos (11). Los tratamientos combinados, como la asociación de litio y carbamacepina, son más eficaces (8). Aunque no existen ensayos clínicos en que se compare eficacia de valproato y litio en estados mixtos (de hecho los ensayos clínicos en manía son casi inexistentes), existen datos que apuntan a que los pacientes con sintomatología depresiva asociada al episodio maníaco responde mejor al valproato (17). La rapidez de acción del valproato en episodios maníacos es similar a la de los antipsicóticos y superior al litio (18). La estancia media de los pacientes maníacos tratados con valproato es significativamente menor que los tratados con litio, pero similar a los tratados con la asociación litio-carbamacepina (19).

De acuerdo al documento de consenso americano para el tratamiento del trastorno bipolar, el fármaco de primera elección en los episodios mixtos es el valproato, aunque el litio o la carbamacepina podrían utilizarse en base a los antecedentes previos y el perfil de efectos secundarios valorado individualmente en cada paciente. En segunda línea se situaría la combinación de sales de litio y valproato. Siempre que fuera necesario una rápida estabilización de la manía severa, el valproato es el fármaco de elección de primera línea. Los niveles terapéuticos de valproato en sangre se alcanzan rápidamente con una pauta de dosis de ataque (20 mg/kg/día). Entre los efectos

secundarios de este fármaco están el temblor, la sedación, la diarrea, el aumento de peso, las náuseas, la pérdida del cabello, y la discreta elevación de las pruebas de función hepática (20).

ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son utilizados con frecuencia como coadyuvantes para el tratamiento del trastorno bipolar. Los neurolepticos convencionales tienen problemas severos que no debemos obviar: 1) pueden desencadenar síntomas depresivos tanto si los utilizamos de forma aguda como si se utilizan a largo plazo; 2) los paciente bipolares son más sensibles que los esquizofrénicos para el desarrollo de discinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales; 3) la asociación del litio con los antipsicóticos aumenta los efectos secundarios de estos últimos, y 4) la agitación psicomotriz, muy frecuente en la manía, es un factor de riesgo para el desarrollo de un síndrome neuroleptico maligno. Sin embargo es necesario en muchas ocasiones el empleo de antipsicóticos a dosis bajas, e incluso en ocasiones su utilización como único tratamiento en pacientes malos cumplidores de tratamientos estabilizadores (18). En este sentido el estudio del papel de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar es esencial. La clozapina, el antipsicótico atípico tipo, puede ser un estabilizador del humor. Ha demostrado tener un efecto antimaniaco, ser eficaz en trastornos mixtos y en cicladores rápidos sin síntomas psicóticos. Incluso se ha propuesto que la clozapina tenga un efecto antidepresivo ligero (21;18). No se conoce bien el mecanismo timoléptico de la clozapina, pero el bloqueo de los receptores 5-HT₂ podría jugar un papel en sus propiedades antidepresivas.

En un estudio prospectivo realizado por Battagay (22), la tasa de respuesta a la clozapina en las manías mixtas es del 70%. Suppes (23), encuentra un 86% de respuestas favorables sin hospitalizaciones posteriores. La dosis media eficaz es de 500 mg/día. En prin-

cipio el fármaco puede utilizarse en monoterapia, aunque no se han encontrado potenciación de los efectos secundarios en la asociación con valproato (24).

El efecto de la risperidona en la manía ha sido menos estudiado, aunque se ha descrito que es un tratamiento eficaz en los estados maniacos puros y mixtos. La mayoría de los estudios abiertos con risperidona la utilizan asociada a estabilizadores del humor con dosis entre 1 y 6 mg al día obteniendo buenos resultados (25). Sin embargo, cuando se utiliza sin estabilizadores y a dosis altas se ha descrito en muestras muy pequeñas que puede desencadenar cuadros maniacos debido a sus propiedades antidepresivas (26). Aunque estas descripciones no pasan de ser anecdóticas, se debería investigar más sistemáticamente el papel de la risperidona en la manía.

Se conocen pocos datos sobre el efecto timoléptico de otros antipsicóticos atípicos. Datos preliminares sobre la olanzapina sugieren que además de efectos antipsicóticos, este fármaco podría tener propiedades antimaniacas y antidepresivas (27). Se han descrito mejorías espectaculares en varios pacientes con manía disfórica sin síntomas psicóticos al añadir olanzapina al tratamiento estabilizador previo (28).

Un estudio cuidadoso del perfil timoléptico de los nuevos antipsicóticos ayudará a conocer su papel en el tratamiento del trastorno bipolar y aumentará nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad y su relación con la Esquizofrenia (18).

ANTIDEPRESIVOS

En principio la manía disfórica no debe ser tratada con antidepresivos. La administración de antidepresivos en depresiones bipolares es capaz de producir estados mixtos. Se recomienda la utilización de un estabilizador del humor de forma concomitante en pacientes bipolares deprimidos para evitar la aparición de estos estados, y utilizar inhibidores de

recapatación de serotonina en caso necesario, ya que inducen con menor frecuencia virajes mixtos en pacientes tratados por depresión bipolar.

CONCLUSIONES

La manía disfórica es un cuadro de gran complejidad psicopatológica, y especial gravedad, en el que coexisten síntomas maníacos y depresivos. Representan alrededor de un tercio de las manías, y se caracterizan por la elevada presencia de síntomas psicóticos, comor-

bilidad con alcohol y otras sustancias, mayor prevalencia femenina y mayor riesgo de suicidio. La recuperación de los episodios es más lenta, y el pronóstico es peor que en la manía pura. El tratamiento es más complejo que el de la manía pura. Existen indicios prometedores sobre la eficacia de el valproato y los tratamientos combinados, así como de los nuevos antipsicóticos, en esta peculiar enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kraepelin E. 1920. Die Erscheinungsformen des Irreseins. Z ges Neurol Psychiatr, 62, 1-29. Translated by H Marshall in Themes and Variations in European Psychiatry. Hirsch and Shepherd eds. Univ Press of Virginia, Charlottesville, 1974.
- 2.- DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. De. Masson, Barcelona, 1995.
- 3.- CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Criterios Diagnósticos de Investigación. De. Meditor, Madrid, 1994.
- 4.- Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:221-228.
- 5.- McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faeda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 1633-44.
- 6.- Schweizer E, Dever A, Clary C. Suicide upon recovery from depression: A clinical note. J Nerv Ment Dis 1988; 176: 633-636.
- 7.- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 238-245.
- 8.- Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Sources of lithium resistance in mixed mania. Psychopharmacol Bull 1986; 22:613-620.
- 9.- Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, akiskal HS. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci 1991; 240: 234-39.
- 10.- Strakowski Sm, Tohen M, Stoll AL, Faeda GL, Goodwin DC. Comorbidity in mania at first hospitalization. Am J Psychiatry 1992; 149: 554-556.
- 11.- Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, et al. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1062-1066.
- 12.- Prien RF, Himmelhoch JM Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. J Affect Disord 1988; 15: 9-15.
- 13.- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. J Nerv Ment Dis 1993; 181: 238-245.
- 14.- Gonzalez Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Pez Heredia JL, Figuerido JL, Elizagarate E, Gutierrez M. Diferencias entre la manía disfórica y la manía pura. Revista electrónica psiquiatría.com Vol 2 n° 3, Septiembre, 1998.
- 15.- DSM-III-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. De. Masson, Barcelona, 1987.
- 16.- Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, Cwdry R. Dysphoric mania: a clinical and biological correlates. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 353-358.
- 17.- Bowden CL, Jamicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calbrese JR, Goodnick PJ, Small JG, Rush AJ, Kimmel SE, Risch SC, Morris DD. Relation of serum valproate concentration to response in mania. Am J Psychiatry 1996; 153:765-770.
- 18.- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennet JA, Strakowsky SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. J Clin Psychiatry 1996; 57:142-146.
- 19.- Fyre MA, Altshuler LL, Szuba MP, Finch NN, Mintz J. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. J Clin Psychiatry 1996; 57: 17-22.
- 20.- Frances A. Protocolos de consenso de expertos. Tratamiento del trastorno bipolar. J Clin Psychiatry 1996; 57Suppl12A: 15-18.
- 21.- Zárata CA, Tohen M, Banov MD. Is clozapine a mood stabilizer? J Clin Psychiatry 1995; 56: 108-112.
- 22.- Bategay R, Cotar B, Fleischlauer J. Results and side effect of treatment with clozapine (Leponex). Compr Psychiatry 1977; 18: 423-428.
- 23.- Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. Biol Psychiatry 1994; 36:338-340.
- 24.- Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorri F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. J Clin Psychiatry 1994; 55:255-257.
- 25.- Keck PE, Wilson DR, Strakowski Sm. Clinical Predictors of acute risperidone response in Schizophrenia, schizoaffective disorders and psychotic mood disorders. J Clin Psychiatry 1995; 56: 466-470 .
- 26.- Dwight MM, Keck PE Jr, Stanto SP. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. Lancet 1994; 344: 554-555.
- 27.- Beasley C, Tran P, Tamura G. Olanzapine versus haloperidol: results of the multicenter international trial. American College of Neuropsychiatry; December 15; San Juan , Puerto Rico.
- 28.- Ketter TA. Rapid efficacy of olanzapine augmentation in nonpsychotic bipolar mixed states. J Clin Psychiatry 1998; 59: 83-85.

* Servicio de Psiquiatría del Hospital Santiago Apostol. Vitoria-Gasteiz.