

Bipolaridad tipo III en niños: Una situación no diagnosticada

Juan Carlos Martínez A.^{1,2}, Claudia González L.^{1,2},
Cristián Sotomayor F.³

Resumen

Introducción: Los antidepresivos se han asociado a viraje desde depresión a hipomanía o manía. **Objetivo:** Dar a conocer el viraje farmacológico y su implicancia en el diagnóstico de la bipolaridad tipo III. **Metodología:** Se revisa la literatura, presentando una actualización sobre la manía e hipomanía farmacógena y sus implicancias para la clínica. **Resultados:** El viraje por antidepresivos es mayor en depresión bipolar, con el uso de tricíclicos y depende directamente del tiempo de la terapia antidepresiva. **Conclusión:** Los unipolares que viran con antidepresivos serían más bien bipolares que no han desarrollado aún la otra fase de modo espontáneo. El viraje farmacológico es el mejor predictor para el desarrollo de enfermedad bipolar con una especificidad del 100%, por lo que se les denomina "pseudounipolares", englobándolos dentro del espectro bipolar como "bipolares tipo III".

(Palabras clave: antidepresivos, viraje farmacológico, bipolaridad tipo III).

Rev Chil Pediatr 75 (5); 420-424, 2004

Type III bipolar disorder in children: an infrequent diagnosis

Introduction: Antidepressants have been associated with the induction of hypomania and mania. **Objective:** to actualise the concept of pharmacological switch to hypomania and its relevance in bipolar type III depression. **Methodology:** Medline search using the key words antidepressives, pharmacological switch, type III bipolarity. **Results:** The antidepressant associated mania occurs more frequently in bipolar depression, the use of tricyclic antidepressants and the duration of treatment. **Conclusions:** Unipolar patients who switch to a bipolar illness with the use of antidepressants, and who have not developed a bipolar phase spontaneously before are called pseudo-unipolar and are classified within the spectrum of type III bipolar disorder. Pharmacological switch is the best predictor for the development of bipolar illness with a 100% specificity.

(Key words: antidepressants, pharmacological switch, type III bipolar disorder).

Rev Chil Pediatr 75 (5); 420-424, 2004

1. Hospital Félix Bulnes Cerda, Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil.
2. Instituto Neuropsiquiátrico de Chile.
3. Becado de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 19 de abril de 2004, devuelto para corregir el 21 de junio de 2004, segunda versión el 2 de agosto de 2004, aceptado para publicación el 10 de agosto de 2004.

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los desórdenes psiquiátricos están presentes en un tercio de los niños británicos¹; sin embargo, y a pesar de esta alta prevalencia, es extremadamente raro que los médicos pediatras reciban algún tipo de entrenamiento en éste tipo de trastornos², pese a lo cual en no raras ocasiones, recurren al uso de psicotrópicos. Sin ir más lejos, Jensen y cols, revelaron que el año 1995, 300 000 niños que visitaron a su médico de cabecera, recibieron la prescripción de un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)². Así mismo, 58% de los pediatras reconoce haber indicado a lo menos una vez en el año un ISRS para el manejo de la depresión³ y 9% reconoce que haber usado recurrentemente dichos fármacos para manejar a sus pacientes depresivos⁴.

Dentro de los antidepresivos, en los niños y adolescentes, los más usados son los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, por su efectividad en la enuresis nocturna, en el déficit atencional con hiperactividad y en la depresión, aunque su utilidad en éste último trastorno ha sido cuestionada^{1,5-8}; le siguen en orden de frecuencia de uso, la amitriptilina, la desipramina y la nortriptilina^{6,8}. Otro grupo de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), también han sido utilizados en la edad infanto-juvenil, destacando entre estos, la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, el citalopram y la fluvoxamina⁶⁻⁸.

Dentro de los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos destacan sequedad bucal, visión borrosa, constipación, náusea, hipotensión ortostática, mareo, sedación o insomnio, pérdida o ganancia de peso, y taquiarritmias que pueden ser graves e incluso mortales^{7,8}. Por su parte, los ISRS producirían cefalea, náusea, mareo, insomnio, anorexia, intranquilidad, adormecimiento y temblor; todos los cuales son transitorios y no requieren de la suspensión del tratamiento⁷.

En los textos de psicofarmacología, se tiende a excluir dentro de los síntomas adversos, el viraje farmacológico de eutimia o depresión a hipomanía o manía franca, secundario al uso del antidepresivo. Esto pese a la gran importancia que cobra reconocer un hecho como éste, tanto para el tratamiento como para el pronóstico del paciente.

OBJETIVO

El propósito de este trabajo es dar a conocer la existencia del viraje farmacológico y su adecuada interpretación, como consecuencia del uso de antidepresivos, desde el ánimo normal o depresivo, a la hipomanía o manía.

METODOLOGÍA

Con esta finalidad se efectuó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y se seleccionaron y analizaron las 32 publicaciones que, a juicio de los autores, aportaban la información más relevante sobre epidemiología y características de la enfermedad bipolar en niños; viraje farmacológico en relación al tipo de depresión, tipo de antidepresivo y duración de la terapia. Para esto utilizamos palabras claves como antidepresivos, viraje farmacológico, bipolaridad tipo III y manía.

RESULTADOS

Epidemiología y características de la enfermedad bipolar en la infancia

La prevalencia de la enfermedad bipolar fluctúa entre el 0,4–2%, con tasas similares para la adolescencia y la adultez⁹⁻¹². Clásicamente esta patología se divide en bipolaridad tipo I (fases maníacas y fases depresivas) y en bipolaridad tipo II (fases hipomaniacas y fases depresivas)¹³.

Según el DSM-IV, la hipomanía se caracteriza por un período diferenciado durante el cual el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y es claramente diferente del estado de ánimo habitual. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido síntomas como: autoestima exagerada, disminución de la necesidad de dormir, más hablador de lo habitual o verborreico, fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado, distraibilidad, aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora, implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto riesgo potencial para producir consecuencias graves, siendo estos cambios observables por los demás¹³. La hipomanía se diferencia de la manía en

que la primera no es tan grave como para provocar un deterioro importante social o laboral ni para requerir hospitalización¹³.

Reichart y Nolen⁹, entrevistaron a 325 psiquiatras de niños y adolescentes y se les preguntó cuantos niños bipolares menores de 13 años diagnosticaron durante el último año, detectándose una prevalencia de 0,001%, cifra muy inferior al 0,1% sugerido para el grupo etario entre 9 y 13 años. La primera explicación para este pobre reconocimiento está en lo complejo que resulta éste diagnóstico inclusive para los especialistas, ya que los niños, por lo general, no presentan los síntomas maníacos del adolescente y adulto. En estos, la manía se caracteriza más bien por hiperactividad, irritabilidad, "pataletas", temperamento difícil y labilidad anímica, entre otros⁹. Por dicha sintomatología, resulta difícil poder distinguirla de un trastorno conductual y especialmente de un déficit atencional con hiperactividad (DAH); de hecho, en los Estados Unidos, el 91% de los niños bipolares cumplen todos los criterios para un DAH⁹, lo que viene a confirmar lo fácil que resulta la confusión. Por otra parte, es muy probable que se planteen los diagnósticos de trastorno depresivo con déficit atencional e hiperactividad (como comorbilidad), más que enfermedad bipolar con sus fases depresivas y maníacas⁹. Ello llevará de modo equivoco, a tratar al paciente con antidepresivos y psicoestimulantes, en vez de hacer uso de algún estabilizador del ánimo, situación que dista mucho de ser benigna.

Viraje farmacológico a manía

La eficacia y seguridad de los antidepresivos en depresión unipolar ha sido claramente estudiada, sin embargo, no ha podido ser establecida en depresión bipolar¹⁴. Por el contrario, son muchas las evidencias que indican que el uso de fármacos antidepresivos se asocian a viraje desde depresión a hipomanía o manía (hipo/manía), a estados mixtos y a la inducción de ciclos rápidos¹⁵⁻³¹.

Según Reichard, de 228 niños menores de 13 años que recibieron antidepresivos durante el último año, 4,4% (n = 10) viraron a hipomanía, lo que correspondía al 26% de los niños diagnosticados durante ese período de tiempo como bipolares⁹.

Las tasas de hipo/manía por viraje con antidepresivos varían según: a) el tipo de

depresión que manifieste el paciente al momento del viraje, b) clase de antidepresivo utilizado y c) tiempo de duración del tratamiento antidepresivo.

a) Viraje según tipo de depresión al momento del viraje.

En depresión unipolar, los antidepresivos producen una tasa de viraje de 4,9% a hipomanía y de 1,0% a manía, con un total del 5,9%; el viraje con placebo va desde un 0,21% a un 0,9%¹⁵; en depresión bipolar, el viraje es de un 17,3% a hipomanía y de un 25% a manía, con un total del 42,3%; con placebo se produce viraje en un 42%¹⁵. Peet (1994) encontró en depresivos bipolares I y II, tasas de viraje 7 a 15 veces más altas que en depresivos unipolares¹⁸.

b) Viraje según tipo de antidepresivo utilizado.

La probabilidad de viraje depende también del tipo de antidepresivo utilizado¹⁸⁻²², para ambos tipos de depresión (unipolar-bipolar). Las tasas de viraje serían de 33,7% a 50% con tricíclicos, aproximadamente 12% con ISRS (12% venlafaxina, 10% sertralina, 7% fluoxetina, 2% paroxetina) y de 0 a 11% con bupropión^{20,32}. En depresión unipolar los tricíclicos incrementarían en tres veces el riesgo de viraje a manía comparado con el placebo; en cambio, el riesgo con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no sería superior al placebo (menor al 1%)¹⁵.

c) Viraje según duración de la terapia.

Mientras más tiempo se prolongue la terapia antidepresiva, mayor es la probabilidad de viraje a hipo/manía; autores como Altshuler²⁴ y Joffe²⁵, atribuyen con mayor seguridad el viraje a los antidepresivos cuando este ocurre dentro de las ocho semanas desde el inicio del tratamiento farmacológico; luego de ese período de tiempo, sugieren que el viraje podría ser secundario al curso natural fásico de la enfermedad bipolar^{24,25}.

La hipo/manía farmacológica y algunas características específicas del cuadro depresivo previo al viraje (instalación aguda, retardo psicomotor y síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo), mostraron una alta especificidad y tasa de confianza para predecir desarrollo de bipolaridad del 100% y del 80%, respectivamente³⁰. Estas cifras coinciden con lo encontrado en un estudio prospectivo con 205 pacientes en

tratamiento por depresión mayor, en el cual el viraje al otro polo por antidepresivos, demostró 100% de especificidad para un posterior desarrollo de enfermedad bipolar³¹.

Akiskal propone el viraje farmacológico como el mejor predictor para futura enfermedad bipolar, de hecho, 90% de los pacientes catalogados como depresiones unipolares, que viraron a hipo/manía por el uso de antidepresivo, habrían presentado de igual forma una hipo/manía de modo espontáneo al cabo de unos 3 a 4 años³⁰.

Algunos autores señalan, que aquellos pacientes con depresión unipolar que presentan antecedente previo de hipomanía inducida por fármacos, historia familiar de bipolaridad, temperamento difícil (hipertímico o ciclotímico), instalación aguda del cuadro, comienzo precoz de la enfermedad (edad menor de 25 años), síntomas atípicos de depresión (enlentecimiento psicomotor, hipersomnia, hiperfagia, síntomas psicóticos, etc) y patrón estacional; tienen mayor incidencia de viraje a hipo/manía^{15,16,30}.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis de la literatura sugiere por tanto, que los unipolares que viran con los antidepresivos serían más bien bipolares que no habrían desarrollado hasta ese momento la fase hipo/maníaca. Por eso, Akiskal les denomina "pseudo-unipolares", englobándolos dentro del espectro bipolar como "bipolares tipo III".

Así, a la hora de usar antidepresivos, se debe estar atentos ante un posible viraje a hipo/manía, principalmente en aquellos pacientes depresivos unipolares que presentan algunas de las características señaladas como predictoras de viraje.

El viraje desde depresión a hipomanía o manía, tendría una alta especificidad para el diagnóstico de bipolaridad y se presentaría en aquellos pacientes que aún no han presentado la fase maníaca de la enfermedad.

Realizar el diagnóstico de bipolaridad tipo III, en quienes ha presentado viraje, permitirá un manejo farmacológico más adecuado, repercutiendo en el pronóstico del paciente.

REFERENCIAS

- 1.- *Bramble D*: The use of psychotropic medications in children: a British view. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 169-79.

- 2.- *Jensen PS, Bhatara VS, Vitiello B, Hoadwood K, Fiel M, Burke LB*: Psychoactive medication prescribing practices for U.S. children: Haps between research and clinical practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 557-65.
- 3.- *Rushton JL, Clark SJ, Freed GL*: Pediatrician and family physician prescription of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatrics* 2000; 105: 82.
- 4.- *Rushton JL, Clark SJ, Freed GL*: Primary care role in the management of childhood depression. A comparison of pediatricians and family physicians. *Pediatrics* 2000; 105: 957-62.
- 5.- *Wolraich ML*: The use of psychotropic medications in children: an American view. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 159-68.
- 6.- *García R*: Psicofarmacología clínica en el niño y en el adolescente. En: Silva H ed. *Psicofarmacología clínica*, Santiago: Editorial Mediterráneo, 2003; 286-320.
- 7.- *Trott E*: La psicofarmacología infantil. En: Rodríguez-Sacristán J ed. *Psicopatología del niño y del adolescente*, Sevilla: Publicaciones de la Universidad de Sevilla, 1998; 1403-36.
- 8.- *Toro J*: Antidepresivos. En: Toro J ed. *Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia*, Barcelona: Masson 1998; 39-119.
- 9.- *Reichart CG, Nolen WA*: Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants?, an hypothesis. *J Affect Disord* 2004; 78: 81-4.
- 10.- *Geller B, Fox LW, Clark KA*: Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12- years-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 461-8.
- 11.- *Toro J*: Trastornos bipolares en niños y adolescentes. En: Vieta E, Gastó C ed. *Trastornos bipolares*, Barcelona: Springer - Verlag Ibérica, 1997; 496-511.
- 12.- *El-Mallakh RS, Cicero D, Holman J, Robertson J*: Antidepressant exposure in children diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: (Suppl 1): 35.
- 13.- *American Psychiatric Association*: Trastornos del estado de ánimo. En: *American Psychiatric Association. ed. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4th edition (DSM-IV). Washington DC: Masson, 1994; 323-99.
- 14.- *El-Mallakh R, Karippot A*: Use of antidepressants to treat depression in bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 580-4.
- 15.- *Benazzi F*: Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: A 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997; 46: 73-7.
- 16.- *Akiskal H, Hantouche E, Allilaire J, et al*: Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III):

- a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65-74.
- 17.- *Bottlender R, Rudolf D, Straub A, Möller H*: Mood-stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79-83.
- 18.- *Peet M*: Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-50.
- 19.- *Stoll A, Mayer P, Kolbrener M, et al*: Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1642-5.
- 20.- *Bottlender R, Rudolf D, Straub A, Möller H*: Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 296-300.
- 21.- *Sachs G, Lafer B, Stoll A, et al*: A double blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-3.
- 22.- *Rif S, El-Mallakh R*: Bupropion manic induction during euthymia, but not during depression. *Bipolar Disord* 2001; 3: 159-60.
- 23.- *Post R, Altshuler L, Frye M, et al*: Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001; 3: 259-65.
- 24.- *Altshuler L, Post R, Leverich G, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L*: Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-8.
- 25.- *Joffe R, MacQueen G, Marriott M, Robb J, Begin H, Young L*: Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 427-30.
- 26.- *Prien R, Kupfer D, Mansky P, et al*: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, meprobamate, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
- 27.- *Quitkin F, Kane J, Ramos-Lorenzi J, Nayak D*: Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 902-7.
- 28.- *Nemeroff Ch, Evans D, Gyulai L, et al*: Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906-12.
- 29.- *Strober M, Carlson G*: Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three-to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 5, abstract.
- 30.- *Akiskal H*: El espectro clínico predominante de los trastornos bipolares. En: Vieta E, Gasto C. ed. *Trastornos Bipolares*, Barcelona: Editorial Springer -Verlag Ibérica, 1997; 194-212.
- 31.- *Steven CD, Alan CS*: Mixed mania: apparent induction by a tricyclic antidepressant in five consecutively treated patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 60-2.
- 32.- *Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK*: Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5: 421-33.

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.