

Expertos Invitados

● TRASTORNO BIPOLAR, TRASTORNO DE ANGUSTIA Y BUSQUEDA DE UN MEJOR FENOTIPO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Dean F. MacKinnon

Assistant Professor, Psychiatry

En la búsqueda de las causas biológicas de síndromes psiquiátricos frecuentes como el trastorno bipolar y la esquizofrenia, han surgido numerosas hipótesis prometedoras junto a resultados interesantes; si bien no hay hallazgos de peso adecuadamente verificados que expliquen estos trastornos.

Los resultados poco sólidos detectados en exámenes anatómicos macroscópicos, de los receptores plaquetarios de serotonina o de la regulación del cortisol, pueden ser interpretados por el reconocimiento de la relativa dificultad para acceder a las funciones del cerebro con nuestras herramientas imperfectas. La genética molecular prometió ofrecer una solución que superara esta dificultad. El uso de métodos de enlace genético pareció posible superar las incertidumbres inherentes al uso de métodos indirectos de investigación de sistemas biológicos complejos. Para algunas enfermedades y especialmente para los trastornos mentales, los modelos de variación del ADN compartidos por muchos individuos con el mismo fenotipo o rasgo particular, podrían establecer una explicación molecular para ese rasgo. Si se pudiese encontrar un gen cuya variación llevara a una disfunción demostrable en una proteína, entonces, con la utilización de este enfoque, el camino podría ser orientado desde la causa genética originaria hasta el síndrome clínico. Sin embargo, la dificultad que durante los últimos 30 años han evidenciado los métodos de asociación y enlace para revelar el descubrimiento de dicha causa genética sugiere la existencia de otras fuentes. La experiencia de la psiquiatría genética ha mostrado que éstas, al igual que muchos otros trastornos hereditarios frecuentes, son alteraciones genéticamente complejas. No sólo hay una elevada probabilidad de que las interacciones entre variación genética y desencadenantes ambientales sean elementos necesarios para la expresión de un fenotipo, sino que es sumamente probable –dada nuestra incapacidad para la localización de cualquier variante genética aislada– que existan diferentes variables genéticas que confieran riesgo para la enfermedad mental, y que muchas, si no todas las personas afectadas, hayan heredado más de una de estas variantes genéticas. De esta forma, la combinación de genes que hace que una enfermedad se herede en una familia, puede diferir de la combinación de genes en otra familia; más aun, puede existir heterogeneidad genética aun entre miembros de una misma familia que comparten rasgos complejos.

Más allá de estas observaciones se asume que los trastornos como el trastorno bipolar y la esquizofrenia son en sí mismos entidades complejas desde el punto de vista nosológico. Si es verdad que hay diversas causas para un trastorno, entonces cada trastorno refleja la confluencia de diversos mecanismos patológicos, o la definición diagnóstica del trastorno omite de alguna forma los factores que podrían diferenciar los subtipos en este trastorno; por ejemplo, cuando la definición es demasiado amplia.

Hay numerosos antecedentes de este aspecto en la historia de la medicina y en la genética médica. Para citar un ejemplo simple de nuestro departamento: en la consulta por enfermedad de Huntington, en Johns Hopkins University, en numerosas familias el síndrome clínico de la enfermedad de Huntington fue diagnosticado antes del descubrimiento del fundamento genético

de esta enfermedad. Una vez que la causa genética de la enfermedad de Huntington se conoció, muchos individuos en estas familias fueron sometidos a análisis para determinar la variante genética de la enfermedad y resultó que un número de ellos no presentaron esa variante genética. Se determinó que estaban transmitiendo una mutación diferente que afectaba un sistema distinto en el cerebro.¹ Retrospectivamente fue posible apreciar la existencia de alguna forma ligeramente distinta de la enfermedad en los sujetos afectados de aquellas familias, a diferencia de los pacientes con verdadera enfermedad de Huntington.

Fue posible la identificación de hallazgos neurológicos y cursos de enfermedad levemente diferentes. Antes del descubrimiento del gen huntingtin era imposible determinar con certeza que estos individuos presentaran algo que no fuera la enfermedad de Huntington. En la actualidad, sobre la base de estas leves variaciones clínicas, un especialista en el área puede diagnosticar qué pacientes con pérdida progresiva de la función neurológica probablemente presentan enfermedad de Huntington y quiénes tienen alguna otra entidad. Estas predicciones pueden ser confirmadas por examen de ADN.

En comparación con el trastorno bipolar, comprender la enfermedad de Huntington es simple y directo. Desde la primera publicación de un estudio de enlace genético del trastorno bipolar, hace más de 30 años,² miles de individuos con trastorno bipolar y sus familiares han sido objeto de análisis de sus respectivos genotipos. Queda en claro que no hay un único gen que permita explicar el trastorno bipolar familiar. No obstante, existen *loci* genéticos de interés, algunos replicados y otros genes candidatos prometedores.^{3,4} Sin embargo, con nuestras definiciones diagnósticas actuales, no puede determinarse en qué medida los resultados discrepantes son función de la heterogeneidad genética, del poder estadístico inadecuado o de la posibilidad de que aparezcan resultados falsos positivos.

Constituiría un gran avance en la definición de hipótesis genéticas del trastorno bipolar si se pudiese identificar una característica de algunos pacientes con trastorno bipolar que los diferencie de otros y que esté asociada con una variante genética en un *locus* específico en aquellos pacientes. Para diferenciar los subtipos de enfermedad una característica ideal debería ser clara e inequívoca, presente en algunos individuos y ausente en otros (a diferencia de un fenotipo de comportamiento como el alcoholismo, cuya gravedad es variable e implica aspectos volitivos) y no ser esencial de la enfermedad. En nuestro análisis de las entrevistas y los datos diagnósticos de numerosos centenares de individuos indagados para el primer estudio que asoció el trastorno bipolar con el factor genético en la Johns Hopkins University encontramos que el trastorno de angustia fue tan solo una característica.

Si bien la asociación entre el trastorno de angustia y los trastornos depresivos mayores es conocida desde hace tiempo, los primeros informes que anunciaron que el trastorno de angustia constituye una condición comórbida del trastorno bipolar comenzaron a surgir hace aproximadamente 10 años. Un grupo italiano⁵ informó la elevada incidencia de un espectro de trastornos bipolares en la consulta de trastornos de ansiedad, mientras que Chen⁶ examinó datos del *Epidemiologic Catchment Area* (una numerosa muestra poblacional de cinco ciudades de EE.UU.) y descubrió una incidencia de 20% de trastorno de angustia en individuos con trastorno bipolar. A lo largo de los años, otros investigadores presentaron pruebas positivas de la asociación entre trastorno de angustia y trastorno bipolar en estudios epidemiológicos^{7,8} y clínicos.^{9,10}

El índice de comorbilidad de angustia y trastorno bipolar en la mayoría de estos estudios es comparable al índice de comorbilidad de los trastornos de angustia que hallamos en cada serie de datos analizada de las familias con trastorno bipolar. En el análisis de las 57 familias estudiadas para la determinación de asociación con trastorno bipolar en la *Johns Hopkins University* encontramos que si los casos índices con diagnóstico de trastorno bipolar estaban afectados por trastorno de angustia, entonces existía un índice significativamente elevado de crisis de angustia entre hermanos diagnosticados con trastorno bipolar, niños y padres de ese caso índice.¹¹ Este hallazgo fue verificado con una serie de datos grande obtenida de un estudio conjunto de asociación con el trastorno bipolar.¹² En la última investigación se aplicó el análisis de la regresión logística para considerar otros factores que pudieran influir sobre los índices de angustia en las familias, como el sexo y los trastornos bipolares subdiagnosticados (por ej.: bipolar tipo I vs. tipo II). La existencia de riesgo familiar de angustia fue un factor de predicción significativo de trastorno de angustia comórbido. En la tabla 1 se observa un análisis actualizado sobre una serie grande de individuos, todos estudiados en la *Johns Hopkins University*. Esta información incluye todos los individuos del primer estudio y un subgrupo del segundo, sumados a individuos de familias investigadas en años posteriores a la finalización de estos dos estudios.

Tabla 1: Análisis del diagnóstico y características clínicas en el caso índice y familiares, por diagnóstico de angustia en el caso índice				
Caso índice	Sin trastorno de angustia		Trastorno de angustia	
	Edad temprana de aparición*	132	62%	62
Cambios rápidos	65	38%	47	70% p<0.00001
Intento de suicidio definido	60	27%	30	40% ns
Abuso de sustancias o dependencia	96	43%	38	50% ns
Familiares	Caso Índice sin angustia		Caso Índice con angustia	
Bipolar I	226	36%	80	36%
Bipolar II con depresión recurrente	207	33%	84	37%
Esquizoafectivo, tipo bipolar	9	1%	0	0%
Depresión mayor, recurrente	182	29%	61	27% ns**
Alteración de angustia	98	17%	52	25% p<0.01
Edad temprana de aparición*	310	55%	126	63% ns
Cambio rápido	109	32%	67	54% p<0.00002
Intento definido de suicidio	114	19%	43	20% ns
Uso de sustancias y dependencia	230	39%	89	43% ns

* edad de aparición 20 años de edad o mayores

** grado de libertad= 3

Existe un índice significativamente más elevado de trastorno de angustia entre familiares bipolares y unipolares de casos índices bipolares con trastorno de angustia, aun después de haber incluido cautelosamente en la categoría "no angustia" los casos índices que tenían crisis de angustia pero que no reunían todos los criterios de trastorno de angustia.

La hipótesis de que la angustia representa un subtipo genético de trastorno bipolar ha sido utilizada en diferentes estudios genéticos. En un subgrupo de las familias que investigamos, en quienes previamente se identificó la vinculación del trastorno de angustia con una región del brazo largo del cromosoma 18,¹³ el trastorno de angustia en el caso índice de la familia diferenció entre aquellos que tenían el enlace con el cromosoma 18 y los que no lo tenían, y en los casos índices que no presentaron angustia.¹⁴ Otro grupo consideró el trastorno de angustia en individuos con trastorno bipolar para el análisis estratificado de tres genes candidatos y halló que, por lo menos en un caso, la señal de enlace fue mejorada con su realización, lo cual sostiene el concepto que la angustia es un marcador de heterogeneidad genética en el trastorno de angustia.¹⁵ Un trabajo de la *Columbia University* en Nueva York, aún no publicado pero presentado en forma de póster, demuestra que el trastorno bipolar en individuos de un estudio de enlace de trastorno de angustia, ejerce influencia en los hallazgos genéticos.

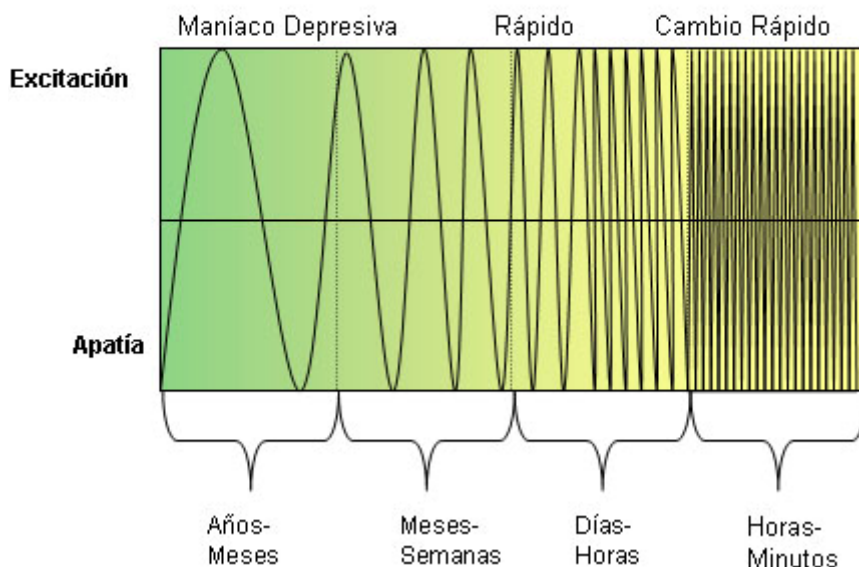
A pesar que estos hallazgos son prometedores para sostener las bases genéticas para la angustia y la comorbilidad bipolar, no explican de qué forma la ansiedad y los cambios del estado de ánimo pueden estar relacionados. Para comprender esa relación es necesario evaluar otras variables clínicas supuestamente relacionadas con el fenotipo ansiedad-bipolar. ¿Qué clase de factores podrían estar relacionados con ambos trastornos? ¿Dónde pueden entrecruzarse la angustia y los trastornos bipolares?

Una forma de encarar esta cuestión es apartarse de la sintomatología, ya que los síntomas de los trastornos bipolar y de angustia son específicos para cada entidad, para mirar más de cerca el curso de la enfermedad. Tanto el trastorno de angustia como el bipolar son entidades transitorias que tienden a comenzar en la adultez joven, si bien en ocasiones se observan en la infancia.

Ambos pueden incluir cambios rápidos en el afecto. En el trastorno de angustia el cambio es extremadamente rápido y el resultado es ansiedad intensa. En el trastorno bipolar la aparición de la enfermedad puede variar, pero existe un subgrupo de sujetos que experimentan cambios muy rápidos en el estado de ánimo, de elevado a bajo y con repeticiones cíclicas, a veces en un mismo día.^{16,17}

Los sujetos con esta forma extremadamente rápida de cambios cíclicos (en ocasiones denominados cambios cíclicos "ultrarrápidos" o "ultradianos" en la literatura, pero denominados por mí "cambios rápidos") representan la asociación en el espectro de agudeza (por ej.: rapidez de aparición de los síntomas) entre angustia y enfermedad maniaco depresiva como es generalmente concebida. Las crisis de angustia se desarrollan en general en pocos minutos, con rápidos cambios a lo largo de horas o días y trastornos maníacos o episodios de depresión, a lo largo de días o semanas. Sin embargo, nosotros no sostenemos que los trastornos bipolares y de angustia existan en el mismo espectro de síntomas sino a lo largo de un espectro de rapidez de aparición de los síntomas. A pesar de todo, existe cierta superposición de los trastornos afectivos, concebidos ampliamente en un intervalo entre la "excitación", estado de elevada activación observada en caso de miedo, ansiedad, agitación y manía, *versus* "apatía", estado de reducido compromiso de energía, evidenciado en ciertos estados de depresión, desesperanza y falta de voluntad. Nuestra consideración es que deben existir genes que gobiernan la modulación del afecto y cuando se produce disfunción, pueden hacerlo a lo largo de una variedad de síndromes. En diferentes puntos a lo largo del espectro de agudeza, diversas experiencias subjetivas de la oscilación entre "excitación" y "apatía" pueden ser percibidas como manía, depresión, estados mixtos o ansiedad. En nuestros datos, alrededor del 40% de los sujetos diagnosticados con trastorno bipolar han experimentado cambios rápidos del estado de ánimo en algún momento durante su enfermedad. La evaluación del cambio rápido fue efectuada con cuestionarios autoadministrados. A todos los individuos se les ofreció una entrevista diagnóstica y respondieron la siguiente pregunta: "¿Experimentó la sensación de oscilar rápidamente entre sentirse con buen estado de ánimo, normal y deprimido?". Los individuos que respondieron "sí" a esta pregunta tendieron a presentar el inicio del trastorno bipolar a edad más temprana, a mayor proporción de angustia y de abuso de sustancias como comorbilidad; refirieron con mayor frecuencia hipersensibilidad a los antidepresivos y mayor predisposición a presentar intentos de suicidio, en comparación con los individuos con trastorno bipolar sin los denominados cambios rápidos.¹⁸ Si los mismos mecanismos que regulan los cambios agudos en el afecto se interrumpen tanto en la angustia como en las formas rápidamente cambiantes del trastorno bipolar, esto podría verse reflejado en la evidencia de la existencia de un gen común a ambos trastornos. Este gen podría, esencialmente, desplazar a los individuos con cierta vulnerabilidad a la inestabilidad afectiva hacia la derecha a lo largo del espectro, como se muestra en la figura 1.

Figura 1: Ilustración del concepto de un espectro de estados afectivos que comprenden desde la apatía hasta la excitación, a lo largo de un eje de agudeza de aparición de los síntomas, que comprende desde la clásica enfermedad maniaco depresiva a las alteraciones de angustia



A fin de confirmar la hipótesis respecto de que los miembros de una familia en riesgo de angustia, estarían también en riesgo de cambios rápidos, dividimos al grupo de familias según el grado de

riesgo de angustia en esa familia; por ej., la existencia de más de una persona afectada *versus* ninguna persona en la familia con trastorno de angustia como comorbilidad. Se compararon los índices de cambios rápidos en familias con riesgo elevado de angustia *versus* aquellas sin riesgo de angustia. La aplicación de grupos similares de datos conjuntos utilizados en la segunda investigación familiar de angustia¹² mostró que los resultados confirmaron esta hipótesis.¹⁹ No sólo se asoció el trastorno de angustia con los cambios rápidos, sino que también la existencia de un miembro de la familia con trastorno de angustia incrementó el riesgo de esa persona para los cambios rápidos, aun en caso de que esa persona no presentara trastorno de angustia. La tabla 1 ilustra también este concepto y demuestra que "cambios rápidos", fue la variable analizada, más fuertemente asociada con trastorno de angustia, en el caso índice.

Existen asimismo aplicaciones clínicas para esta investigación. Nuestros datos demuestran una incidencia elevada de comportamiento suicida cuando los individuos con trastorno bipolar tienen angustia, cambios rápidos o ambas características. El conocimiento acerca del agrupamiento de estos fenómenos contribuye a la evaluación clínica de los pacientes al inducir a los médicos para que pregunten a sus pacientes con trastorno bipolar respecto del padecimiento de crisis de angustia, y también contribuyen a prestar especial atención a los comportamientos suicidas y parasuicidas en sujetos bipolares que presentan angustia o cambios rápidos del estado de ánimo. Para estos pacientes, la recuperación puede incluir algún otro factor además del solo incremento de la cantidad de tiempo necesario para estar libre de depresión; esto puede contemplar la reducción de la ansiedad, de la inestabilidad en el estado de ánimo y de otros comportamientos como abuso de sustancias y autoagresión, los cuales son adoptados por los pacientes como intentos desesperados para controlar la inestabilidad y la ansiedad.

Las categorías diagnósticas ideadas por generaciones anteriores para mejorar la confiabilidad de los diagnósticos han sido invaluable al poner en acción el campo de la investigación psiquiátrica con la realización de estudios conducidos en diversos centros con diferentes grupos de pacientes y entre pacientes con igual diagnóstico. No obstante, el costo de este progreso ha permitido la clasificación de estas categorías bajo la forma del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*,²⁰ con la consiguiente disminución del interés por el cuestionamiento de la validez de las fronteras diagnósticas establecidas.²¹ El legado de esta validez diagnóstica cuestionable puede observarse en la larga lista de publicaciones de estudios prometedores pero escasamente validados, correlatos biológicos de trastornos psiquiátricos. Al centrar la atención en las diferencias y semejanzas entre las categorías diagnósticas pretendemos ayudar a investigadores y clínicos a minimizar el efecto de la incertidumbre diagnóstica, inherente en la actualidad a la confiabilidad y validez de la investigación biológica y el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, Willour V, Holmes SE, Franz ML, Callahan C, Hwang HS, Troncoso JC, Ross CA: A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann.Neurol.* 2001; 50:373-380.
2. Reich T, Clayton PJ, Winokur G: Family history studies: V. The genetics of mania. *Am J Psychiatry* 1969; 125:1358-1369.
3. MacKinnon DF, Jamison KR, DePaulo JR: Genetics of manic depressive illness. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20:355-73:355-373.
4. Potash JB, DePaulo JR, Jr.: Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar.Disord.* 2000; 2:8-26.
5. Savino M, Perugi G, Simonini E, Soriani A, Cassano GB, Akiskal HS: Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1993; 28:155-163.
6. Chen YW, Dilsaver SC: Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am.J.Psychiatry* 1995; 152:280-282.
7. Birmaher B, Kennah A, Brent D, Ehmann M, Bridge J, Axelson D: Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youths? *J.Clin.Psychiatry* 2002; 63:414-419.
8. Goodwin RD, Hoven CW: Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J.Affect.Disord.* 2002; 70:27-33.
9. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, Cassano GB, Grochocinski VJ, Kostelnik B, Kupfer DJ: Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2002; 59:905-911.

10. Henry C, Van den BD, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M: Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J.Clin.Psychiatry* 2003; 64: 331-335.
11. MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, DePaulo JR: Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 90-95.
12. MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, Potash JB, Simpson SG, Gershon E, Nurnberger J, Reich T, DePaulo JR: Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 30-35.
13. Stine OC, Xu J, Koskela R, McMahon FJ, Gschwend M, Friddle C, Clark CD, McInnis MG, Simpson SG, Breschel TS, Vishio E, Riskin K, Feilotter H, Chen E, Shen S, Folstein S, Meyers D, Botstein D, Marr T, DePaulo JR: Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1384-1394.
14. MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, DePaulo JR: Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 829-831.
15. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, Gonnelli C, Goldman D, Cassano GB: Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 23-29.
16. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR: Rapid cycling manic depressive patients. *Compr.Psychiatry* 1977; 18: 561-566.
17. Kramlinger KG, Post RM: Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 314-323.
18. MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon E, Nurnberger JI, Jr., Reich T, DePaulo JR: Rapid switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2003; 60: 921-928.
19. MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon ES, Nurnberger JI, Jr., DePaulo JR, Jr.: Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder. *Am.J.Psychiatry* 2003; 160: 1696-1698.
20. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
21. *Descriptions and Prescriptions: Values, Mental Disorders, and the DSMs* Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2002.