



## TRASTORNOS BIPOLARES (Definición)

PROL©2016

## Sintomatología de la Manía Pura o Mixta

### Ánimo y comportamiento maniaco

- Euforia
- Grandiosidad
- Logorrea
- Impulsividad
- Incremento en la libido
- Inquietud motora
- Disminución en la necesidad de dormir

### Síntomas psicóticos

- Delirios
- Alucinaciones
- Hiperactividad sensorial

### Afecto y comportamiento negativo o disfórico

- Depresión
- Ansiedad
- Irritabilidad
- Hostilidad
- Violencia o Suicidio

### Síntomas cognoscitivos

- Fuga de ideas
- Distrabilidad
- Pobre introspección
- Desorganización
- Inatención
- Confusión

## Manía

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000; 2. Ghaemi SN. Primary Psychiatry. 2001;(8):28-34

PFOL©2016

## Episodio Maníaco Mixto

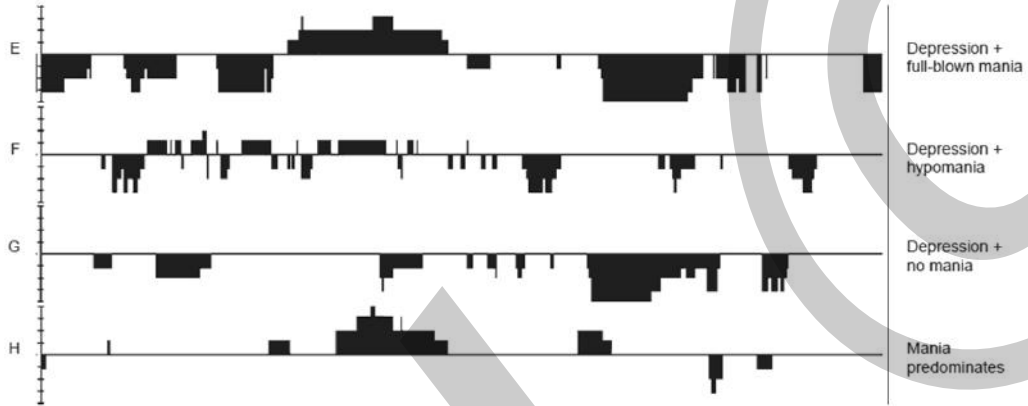
- Los estados mixtos incluyen elementos de síndromes maniacos y depresivos.
- El paciente reporta mayor severidad, calidad de vida más baja, menor funcionamiento social
- La descripción clínica puede incluir:
  - Irritabilidad marcada y desasosiego constante
  - Ansiedad (suele ser una de las principales quejas)
  - Disforia o ira
  - Excitación sexual inapropiada
  - Ideas o actos suicidas
  - Insomnio

Young RC, et al. Br J Psychiatry. 1978;133:429-435; Shah NN, et al. Psychiatr Q. 2004;75(2):183-196

PFOL©2016

## Patrones de la Enfermedad en 258 Pacientes Bipolares (1 Año de Seguimiento)

Group II: Episodically Ill (40.7%)

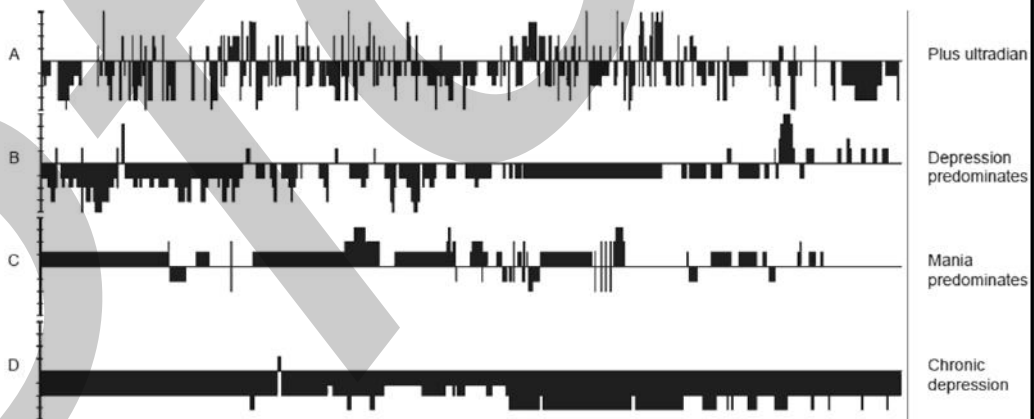


Post RM et al. J Clin Psychiatry 2003;64:680-690

PFOL©2016

## Patrones de la Enfermedad en 258 Pacientes Bipolares (1 Año de Seguimiento)

Group I: > 3/4 Year Ill (26.4%)



Post RM et al. J Clin Psychiatry 2003;64:680-690

PFOL©2016

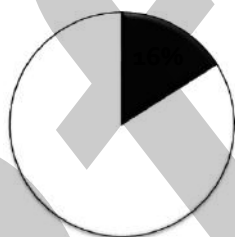
## Trastorno Bipolar de Ciclado Rápido

- $\geq 4$  episodios/año (no desencadenados por antidepresivos)
- Se requiere un período de 2 meses de eutimia sin cambio de polaridad
- Género (mujeres) 70%
- Subtipo (Bipolar II) 82%
- Inicio temprano, curso continuo 23%
- Pobre respuesta al litio (magnitud) 16-18%
- Pobre respuesta a la carbamazepina

Wehr, et al. Am J Psychiatry. 1988;145:179-189; Kukopulos. Pharmacopsychiatry. 1980;13:156; Dkuma. Neuropsychobiology. 1993;27:138.

PROL©2016

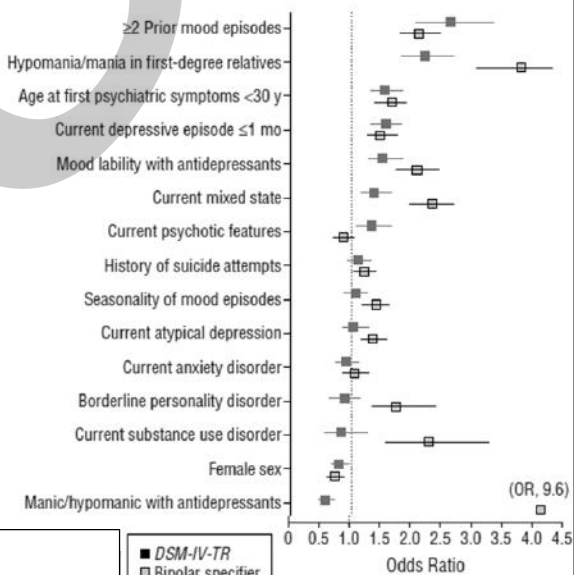
## Estudio BRIDGE (Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education) – 18 Países (n= 5635)



**DSM-IV**  
 ■ Bipolar  
 □ Unipolar

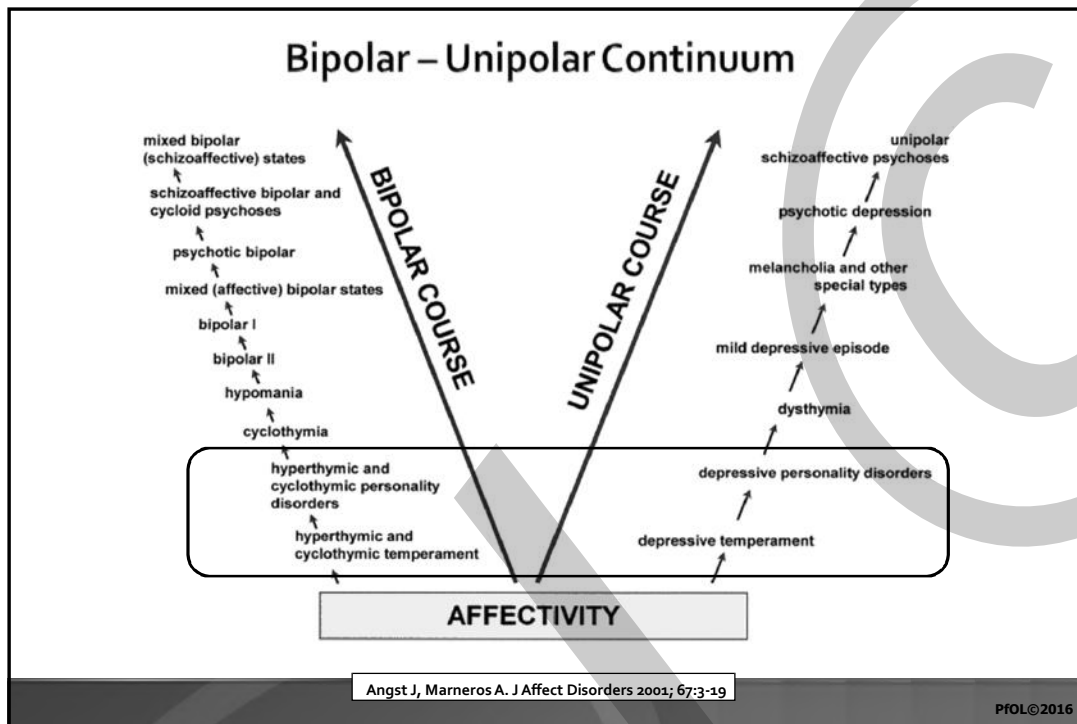


**HCL-32**  
 ■ Bipolar  
 □ Unipolar



Angst J et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:791-799;  
 Bschorf T et al. J Affect Disord 2012; 142:45-52

■ DSM-IV-TR  
 □ Bipolar specifier



### Depresión Bipolar vs Unipolar: Características Diferenciadoras

	Bipolar	Unipolar
<b>Historia de manía o hipomanía</b>	Si	No
<b>Temperamento</b>	Ciclótico, irritable	Distímico
<b>Diferencias de sexo</b>	No	Mujeres > Hombres
<b>Edad de inicio</b>	Adolescencia (< 25 a.)	Adulthood
<b>Aparición del episodio</b>	Usual/ abrupta	Insidiosa
<b>Duración de las depresiones</b>	Cortas	Varias semanas
<b>Número de episodios</b>	Numerosos (> 5)	Pocos
<b>Episodios posparto</b>	Más común	Menos común
<b>Episodios psicóticos</b>	Más común	Menos común
<b>Comportamiento suicida</b>	Más común	Menos común
<b>Respuesta a ADs</b>	Refractariedad	Adecuada
<b>Sueño</b>	Hipersomnia > insomnio	Insomnio > hipersomnia
<b>Historia Familiar de TB</b>	Alta	Baja
<b>Tipo de depresiones</b>	Usual/ atípicas	Atípicas o melancólicas

Akiskal HS. J Affect Disord. 2005;84:107-115; Tamayo JM et al. Curr Psychiatry Rev 2013;9:3-20

PFOL©2016

# TRASTORNOS BIPOLARES (Epidemiología)

PFOL©2016

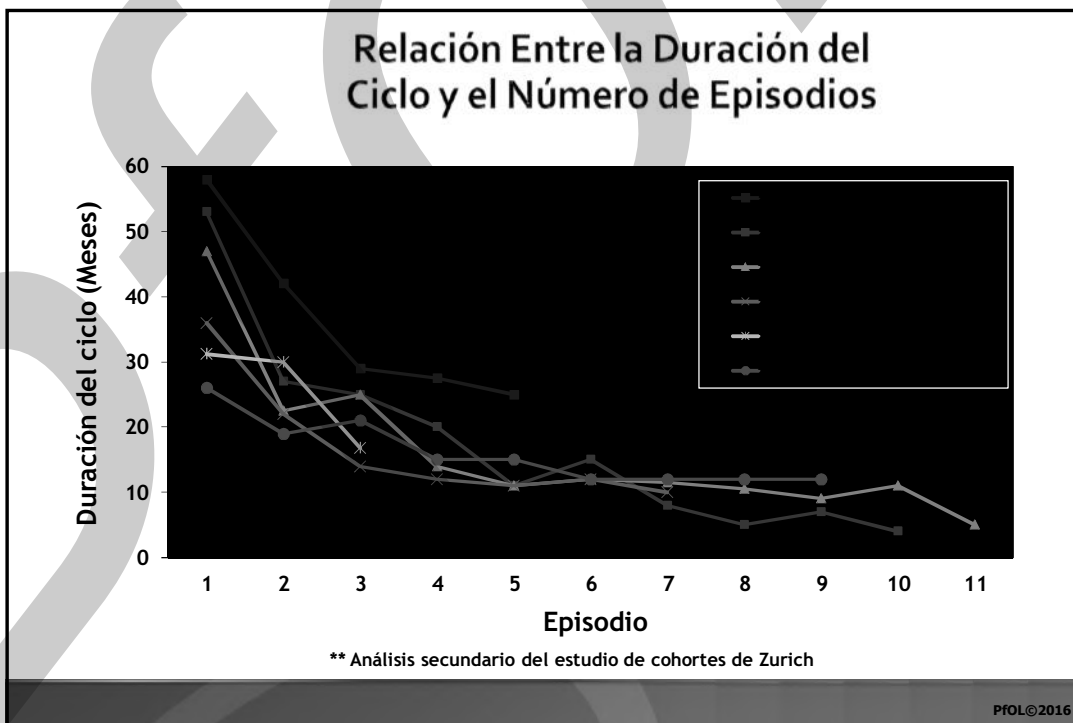
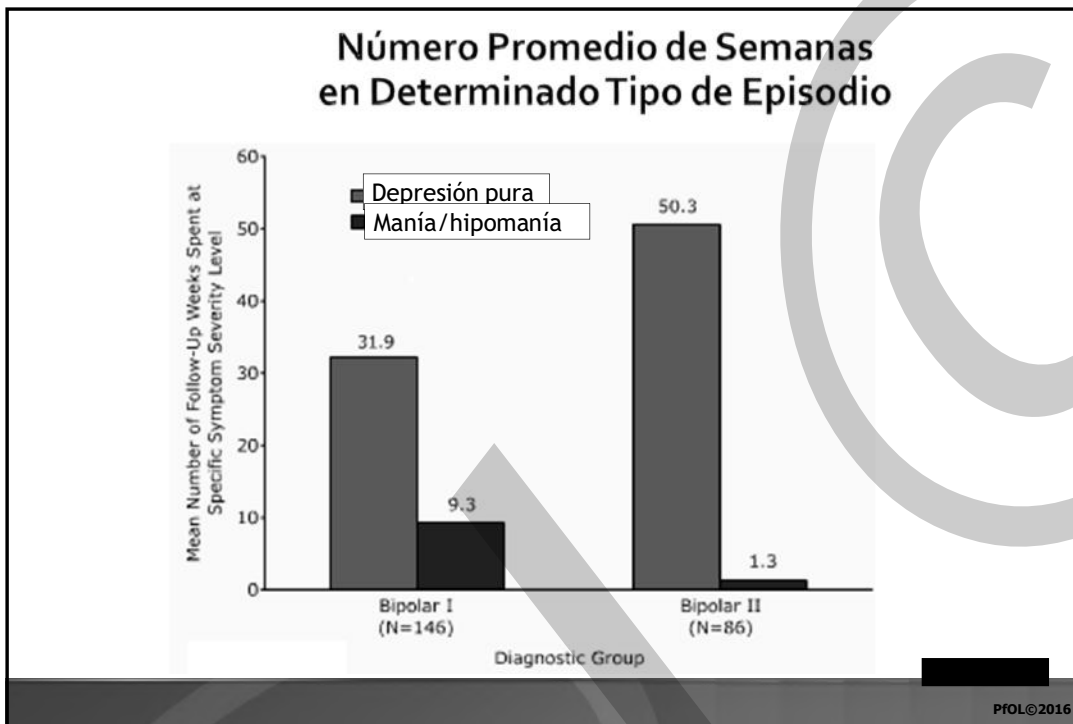
## Prevalencias a lo Largo de la Vida de los Grupos de Espectro Bipolar Según el National Comorbidity Survey

Prevalencia a lo largo de la vida (N=5,692)	%
TDM solo	10.2%
TDM con manía	0.7%
TDM con hipomanía	1.6%
TDM con hipomanía subumbral	6.7%
<b>Espectro bipolar</b>	<b>9.0%</b>

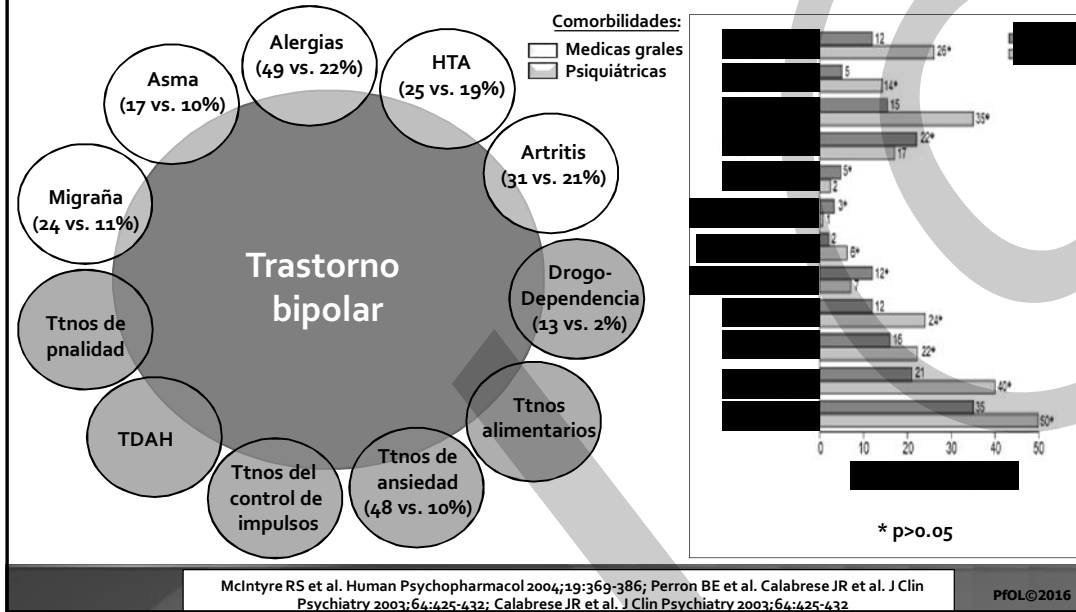
- Cerca del 40% de los sujetos con antecedentes de TDM tienen historia de hipomanía subumbral.
- Este subgrupo exhibe un edad de inicio más temprana, más episodios de depresión, y altas tasas de comorbilidad.

Angst J et al. Am J Psychiatry 2010. In press

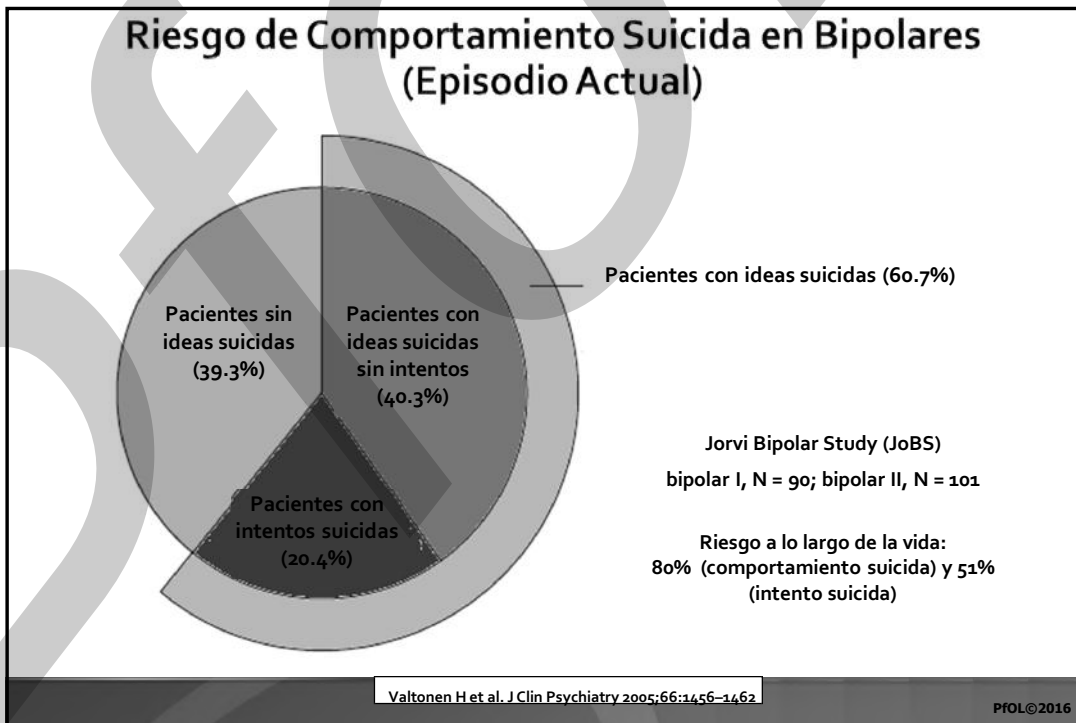
PFOL©2016



## Comorbilidades... La Multidimensionalidad del Trastorno Bipolar



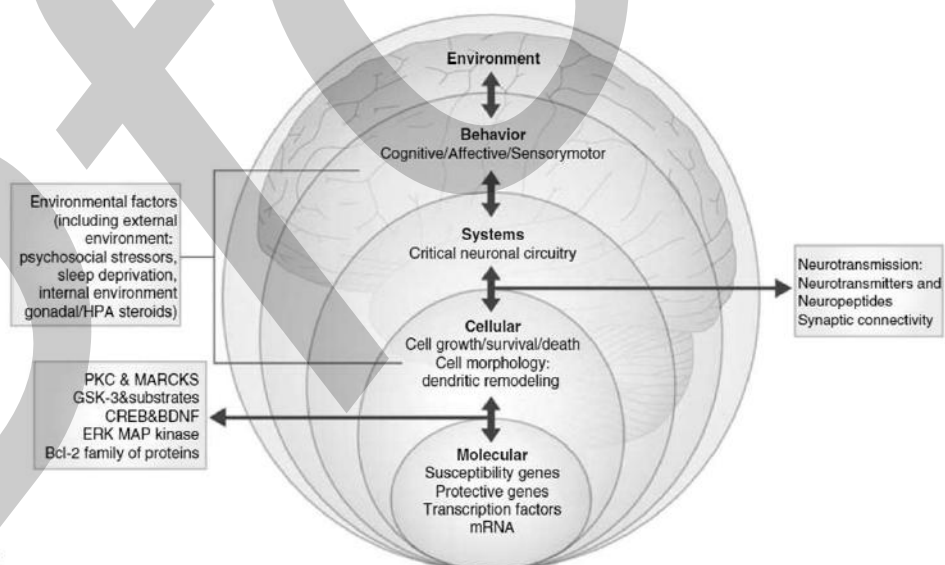
## Riesgo de Comportamiento Suicida en Bipolares (Episodio Actual)



# TRASTORNOS BIPOLARES (Etiopatogenia)

PFOL©2016

## Patofisiología del Trastorno Bipolar



Schloesser RJ et al. Neuropsychopharmacol 2008;33:110-133

PFOL©2016

## La Heridabilidad del Trastorno Bipolar y su Relación Genética con el Trastorno Unipolar

Table 1. Probandwise Concordance for Unipolar (UPD) and Bipolar (BPD) Affective Disorder (AD)

Proband Diagnosis	Co-Twin Diagnosis							
	Monozygotic				Dizygotic			
	N	UPD, %	BPD, %	Total AD, %	N	UPD, %	BPD, %	Total AD, %
BPD	30	26.7	40	66.7	37	13.5	5.4	18.9
UPD	68	44.1	1.5	45.6	109	20.2	0.0	20.2

Table 3. Within-Pair Concordances and Correlations in Liability, Within and Across Disorders

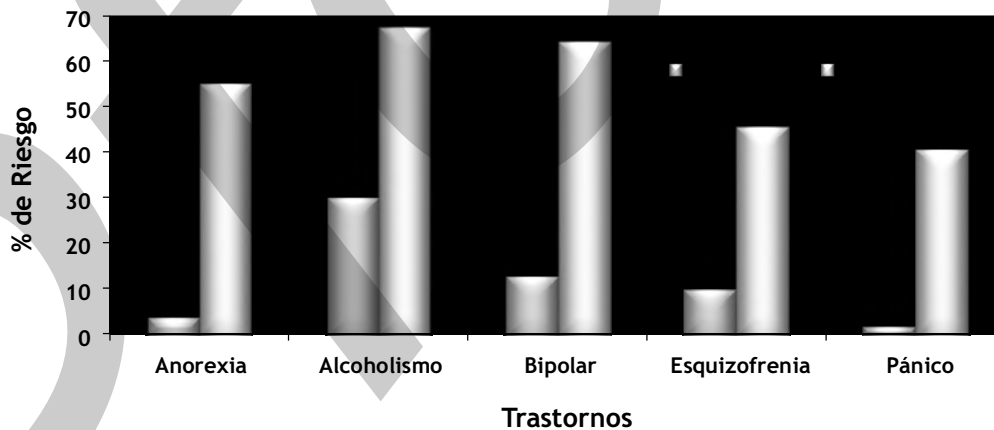
Diagnosis		No. (%) of Subjects Total		Correlation in Liability (95% CI)	
Proband	Co-twin	Monozygotic	Dizygotic	Monozygotic	Dizygotic
Depression	Depression	43 (48)/89	27 (20)/134	0.76 (0.65-0.85)	0.37 (0.23-0.50)
Mania	Mania	12 (40)/30	2 (5)/37	0.85 (0.73-0.93)	0.41 (0.12-0.63)
Depression	Mania	8 (10)/79	2 (1)/134		
Mania	Depression	15 (50)/30	7 (19)/37	0.56 (0.44-0.66)	0.23 (0.08-0.37)

Abbreviation: CI, confidence interval.

MacGuffin et al. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:497-502.

PFOL©2016

## Tasas de Concordancia en Mellizos para Diferentes Trastornos



Estudios familiares: Parientes de 1er grado

\* Riesgo bipolar = 6.5% (controles = 1%) \* Riesgo unipolar = 10% (controles = 5%)

Berrettini WH. Neuropsychopharmacology 1999;21:1-2

PFOL©2016

## Localizaciones Genómicas Replicadas en Pacientes con Trastorno Bipolar

Localización Genómica	Reporte Inicial	Confirmaciones Independientes
18p11.2	Berrettini et al., 1994 (38) and 1997 (39)	Stine et al., 1995 (40); Nothen et al., 1999 (41); Turecki et al., 1999 (42)
21q22	Straub et al., 1994 (44)	Detera-Wadleigh et al., 1996 (45); Smyth et al., 1996 (46); Kwok et al., 1999 (47); Morissette et al., 1999 (48)
22q11-13	Kelsoe et al., 2001 (49)	Detera-Wadleigh et al., 1997 (50) and 1999; (51)
18q22	Stine et al., 1995 (40)	McInnes et al., 1996 (52); McMahon et al., 1997 (53); De Bruyn et al., 1996 (54)
12q24	Morissette et al., 1999 (48)	Ewald et al., 1998 (56); Detera-Wadleigh et al., 1999 (51)
4p15	Blackwood et al., 1996 (57)	Ewald et al., 1998 (58); Nothen et al., 1997 (59); Detera-Wadleigh et al., 1999 (51)

Entre los genes afectados se encuentran: SLC6A4, TPH2, DRD4, SLC6A3, DAOA, DTNBP1, NRG1, DISC1 y BDNF.

Berrettini W. Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress. Ch. 71: 1028, 2009; Serretti A & Mandelli L. Mol Psychiatry 2008;13:742-771

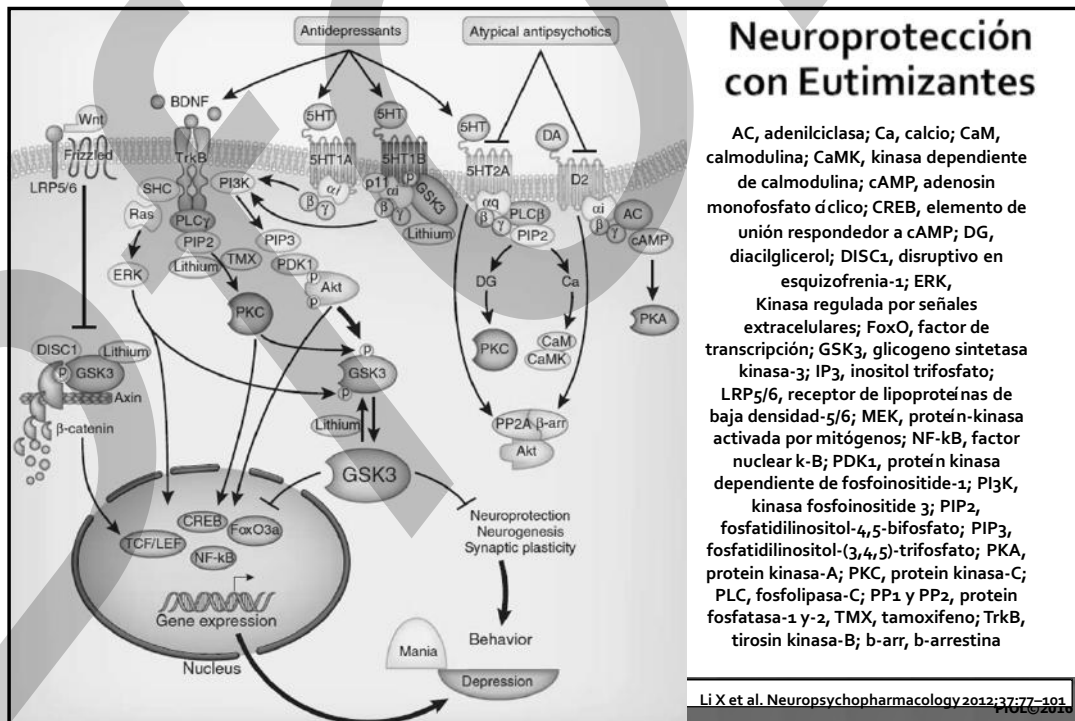
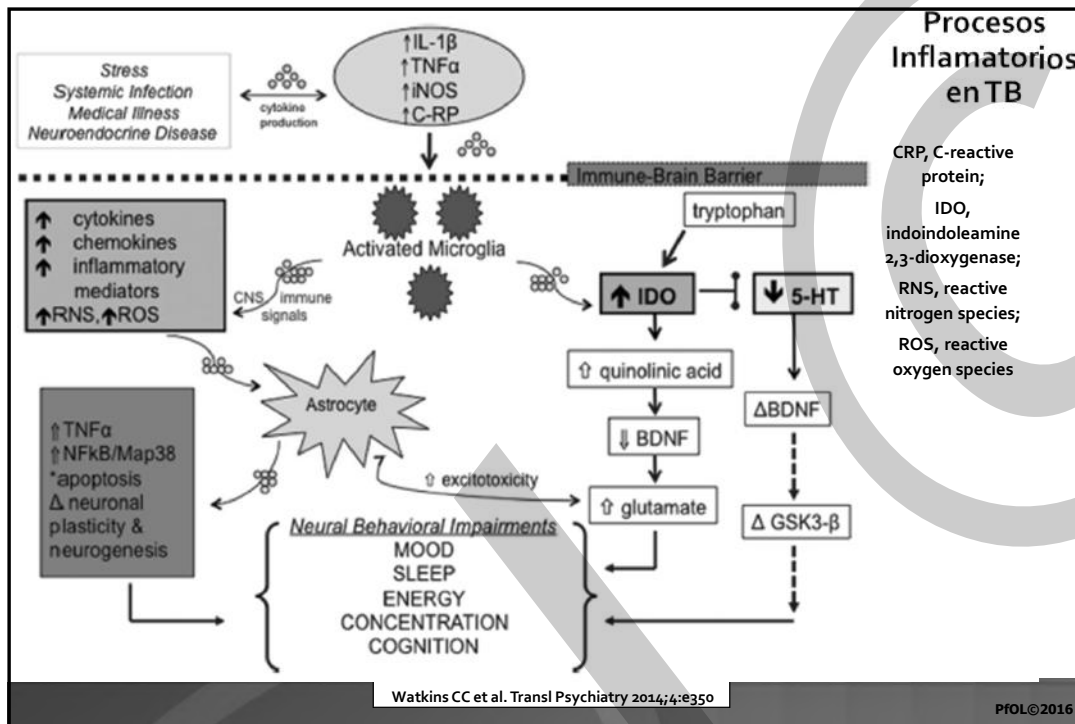
## Estudios GWAS de Vías Asociadas con Trastorno Bipolar

Vía - señal	p-value Inicial	Genes Involucrados	p-value réplica
Fosfolipasa C	0.005	PLCE1, ITPR2, PLCG2, CREBBP, MEF2C, ARHGEF3, GNG2, PLD1	0.005
Cardíaca $\beta$ -Adrenérgica	0.02	AKAP12, PDE7B, CACNA1C, GNG2, PPP2R5E	0.001
r. Glutamato	0.03	GRM7, GRM1, GNG2	0.01
CRF	0.04	GLI3, ITPR2, PLCG2, MEF2C	0.001
Endotelina 1	0.04	PLCE1, ITPR2, PLCG2, PLA2R1, PLD1	0.02
Hipertrofia Cardíaca	0.045	PLCE1, PLCG2, CREBBP, CACNA1C, MEF2C, GNG2	0.02

Vías involucradas en la predisposición genética a TB: regulación hormonal, canales de Ca<sup>++</sup>, sistemas de 2os mensajeros, glutamato y desarrollo neuronal

Nurnberger JI et al. JAMA Psychiatry 2014;71:657-664

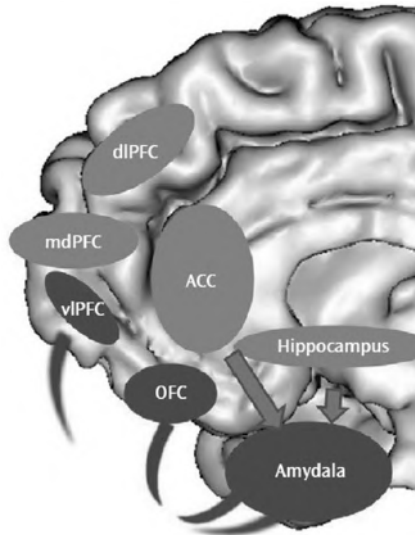
PROL©2016



### Neuroprotección con Eutimizantes

AC, adenilciclasa; Ca, calcio; CaM, calmodulina; CaMK, quinasa dependiente de calmodulina; cAMP, adenosin monofosfato cíclico; CREB, elemento de unión respondedor a cAMP; DG, diacilglicerol; DISC1, disruptivo en esquizofrenia-1; ERK, Kinasa regulada por señales extracelulares; FoxO, factor de transcripción; GSK3, glicogeno sintetasa quinasa-3; IP3, inositol trifosfato; LRP5/6, receptor de lipoproteínas de baja densidad-5/6; MEK, proteína-quinasa activada por mitógenos; NF-kB, factor nuclear k-B; PDK1, proteína quinasa dependiente de fosfoinosítide-1; PI3K, quinasa fosfoinosítide 3; PIP2, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; PIP3, fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato; PKA, proteína quinasa-A; PKC, proteína quinasa-C; PLC, fosfolipasa-C; PP1 y PP2, proteínas fosfatasa-1 y -2, TMX, tamoxifeno; TrkB, tirosina quinasa-B; b-arr, b-arrestina

## Cambios Funcionales y Estructurales en Trastorno Bipolar (Procesamiento de Emociones)

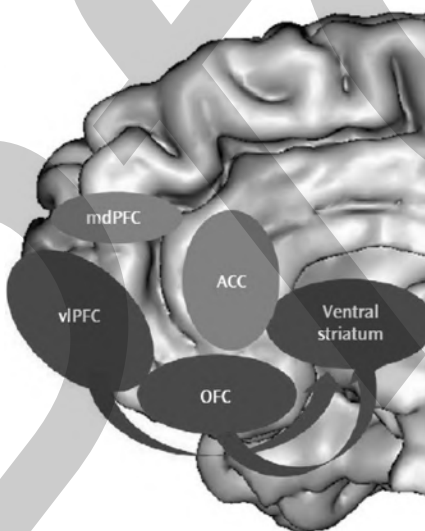


- 1) ↑ actividad de la amígdala
- 2) ↓ actividad de vIPFC y OFC
- 3) ↓ conectividad CPF y amígdala
- 4) ↓ sust. Gris en CPF, amígdala e hipocampo
- 5) ↓ anisotropía fraccional sust. Blanca CPF – regiones temporales anteriores

Phillips ML & Swartz HA. Am J Psychiatry 2014;171:829-843

PFOL©2016

## Cambios Funcionales y Estructurales en Trastorno Bipolar (Procesamiento de Recompensas)

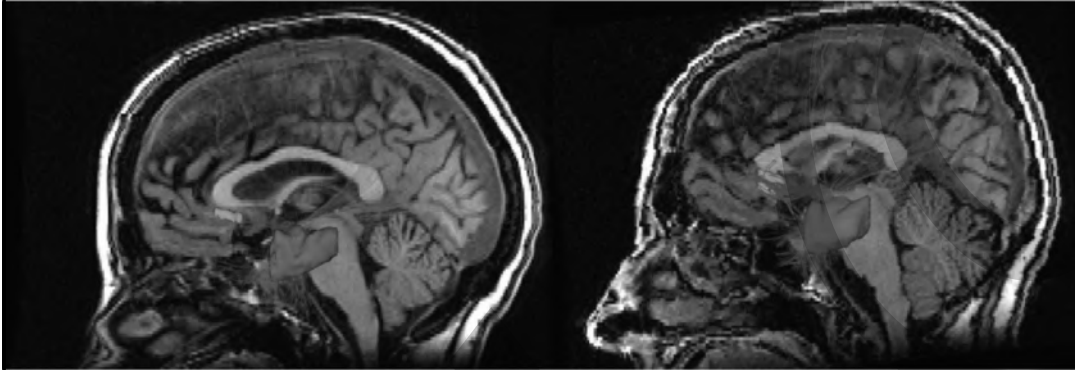


- 1) ↑ actividad del estriado ventral (n. Acc), vIPFC y OFC
- 2) ↑ conectividad CPF y estriado ventral
- 3) ↓ sust. Gris en CPF y estriado ventral

Phillips ML & Swartz HA. Am J Psychiatry 2014;171:829-843

PFOL©2016

## Trastorno Bipolar: Tractografía por Difusión de Tensión. Incremento de la Conectividad



Sujeto sano

Sujeto con Trastorno Bipolar

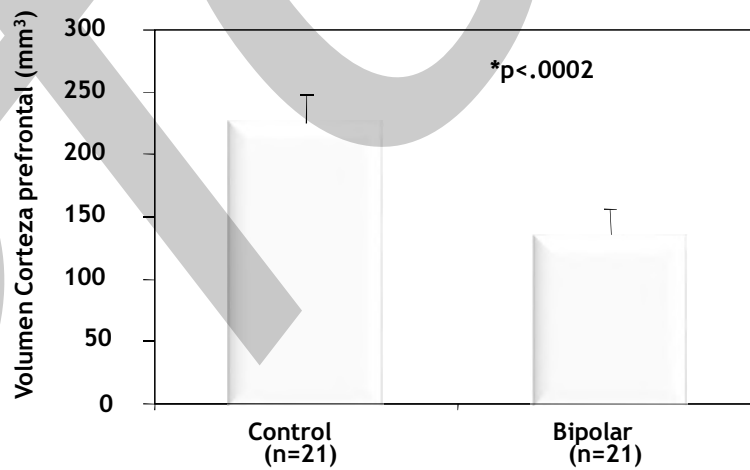
Se observa una mayor densidad y adelgazamiento de las fibras del complejo amígdalo-hipocámpal (en rojo)

Houenou J et al. . Mol Psychiatry 2007;12:1001-10

PFOL©2016

## Pérdida Permanente de la Sustancia Gris en Pacientes Bipolares

-40% menos sustancia gris que el grupo control\*



Drevets WC, et al. Nature. 1997;386(6627):824-827.

PFOL©2016

## Cambios Estructurales en Trastorno Bipolar

