

R-19710

Te 616.87-700c.64  
CAF

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Psicología y Psiquiatría

**BENEFICIOS Y RIESGOS DEL USO  
PROLONGADO DEL LITIO EN LAS  
PSICOSIS AFECTIVAS**



Rita Lafont López  
de Medicina  
Madrid, 1991

Colección Tesis Doctorales. N.º 329/91

© Rita Lafuente López

Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1991.

Ricoh 3700

Depósito Legal: M-42086-1991

X-53-002155-1



La Tesis doctoral de D.<sup>ña</sup> Rita Lafuente Lopez

titulada *Beneficios y riesgos del uso prolongado del litio en las personas afectadas*

Director Dr. D. Francisco Alonso Fernandez

fue leída en la Facultad de MEDICINA de la  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día 20 de Marzo de 1991 ante el tribunal constituido  
por los siguientes Profesores:

Presidente Prof. Amador Schmitter Perez

Vocal Prof. Alfredo Calcedo Ordóñez

Vocal Prof. José Rallo Buevas

Vocal Prof. José María Seria Ruiz

Secretario Prof. Carlos Carbonell García

habiendo recibido la calificación de APTO CUM LAUDE

POR UNANIMIDAD (3)

Madrid, a 20 de Marzo de 1991

El Secretario del Tribunal,

*con el número 41*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA Y PSIQUIATRIA

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL USO  
PROLONGADO DEL LITIO EN LAS  
PSICOSIS AFECTIVAS

DIRIGIDA POR EL

PROF. D. F. ALONSO-FERNANDEZ

RITA LAFUENTE LOPEZ

1990



DEPARTAMENTO DE  
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

ALFREDO CALCEDO ORDOÑEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y  
PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COM-  
PLUTENSE DE MADRID

C E R T I F I C A : que el trabajo "Beneficios y riesgos del trata-  
miento con sales de Litio en las psicosis afecti-  
vas", presentado por D<sup>a</sup> Rita LAFUENTE LOPEZ,  
bajo la dirección del Prof. Francisco ALONSO-FER-  
NANDEZ, reúne las condiciones necesarias para  
ser presentado y defendido públicamente como Te-  
sis Doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a diez de Diciembre de -  
mil novecientos noventa.



Fdo. Prof. A. Calcedo Ordoñez



DEPARTAMENTO DE  
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FRANCISCO ALONSO-FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO EMÉRITO DEL DEPARTAMENTO DE  
PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA -  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA : que el trabajo "Beneficios y riesgos del trata-  
miento con sales de litio en las psicosis afec-  
tivas", presentado por D<sup>a</sup> Rita LAFUENTE LOPEZ,  
bajo mi dirección reúne los requisitos neces-  
arios para ser presentado y defendido como Tesis  
Doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a diez de Diciembre de -  
mil novecientos noventa.



Fdo.: Prof. F. Alonso-Fernández

## AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor D. Francisco Alonso-Fernández, Director de la Tesis
- Al Profesor D. Alfredo Calcedo Ordóñez
- Al Profesor D. Juan José López-Ibor Aliño
- Al Profesor D. José Luis Ayuso Gutiérrez
- Al Profesor D. Carlos Carbonell Masía
- Al Profesor D. José María Civeira Murillo
- A la Dra. Dña. María Leonor Montejo Iglesias
- A la Dra. Dña. María del Sagrario Rivero Hernández
- A la Dra. Dña. María Asunción Abril
- A la Dra. Dña. María Angeles Badía Collados
- Al Dr. D. Jesús López Lafuente
- A la Dra Dña Mercedes Martín del Moral
- A D. Rafael García Martín, por su labor estadística
- A los pacientes, en especial los seleccionados para el trabajo.

A mis padres "in memoriam"

A mi familia

# I N D I C E

I	I N T R O D U C C I O N.....	1
1	L A S P S I C O S I S A F E C T I V A S.....	5
1.1	Historia, sinonimia y clasificación.....	5
1.1.2	Depresión endógena/vital y reactiva.....	6
1.1.3	Depresión bipolar y unipolar.....	9
1.1.4	Depresión psicótica y neurótica.....	13
1.1.5	Depresión primaria y secundaria.....	13
1.1.6	Enfermedad depresiva pura/espectro/espóradica.....	16
1.1.7	Fases maníacas o hipertímicas.....	19
1.1.8	Psicosis esquizoafectivas.....	21
1.1.9	Sinonimia de la Psicosis Maníaco Depresiva.....	24
1.1.10	Criterios diagnósticos utilizados.....	25
1.1.10.1	Emil Kraepelin.....	25
1.1.10.2	Clasificación Internacional de Enfermedades (1967)..	25
1.1.10.3	Clasificación Internacional de Enfermedades (1978)..	27
1.1.10.4	Clasificación Internacional de Enfermedades (P.1986)	28
1.1.10.5	Criterios de St Louis (Feighner, 1972).....	29
1.1.10.6	Criterios Diagnósticos para la Investigación (1978)..	29
1.1.10.7	Asociación Psiquiátrica Americana (DSM III) 1980....	29
1.1.10.8	Asociación Psiquiátrica Americana (DSM III R) (1988)	30
1.1.10.9	Examen del Estado Clínico Actual (1974).....	31
1.1.10.10	Criterios Diagnósticos Viena. Berner.....	31
1.1.10.11	Criterios de Taylor y Abrams (1978, 1981).....	31
1.2	Epidemiología de las psicosis afectivas.....	32
1.2.1	Generalidades.....	32
1.2.2	Características sociodemográficas.....	33
1.2.2.1	Sexo.....	34
1.2.2.2	Edad.....	34
1.2.2.3	Estado civil.....	35
1.2.2.4	Clase social.....	35
1.2.2.5	Medio rural y urbano.....	35
1.2.2.6	Ambiente cultural.....	36
1.3	La depresión endógena.....	37
1.3.1	Concepto.....	37
1.3.2	Criterios para su diagnóstico.....	38
1.3.3	Factores genéticos.....	40
1.3.3.1	Marcadores genéticos.....	41
1.3.3.2	Marcadores biológicos de la depresión.....	42
1.3.4	Predictores de recurrencias.....	44
1.3.5	Factores ambientales.....	44

1.3.5.1	Acontecimientos vitales.....	45
1.3.5.2	Las situaciones depresógenas.....	47
1.3.5.3	Factores de vulnerabilidad.....	48
1.4	Aspectos psicológicos: personalidad según.....	50
1.4.1	Hipócrates.....	51
1.4.2	Kretschmer.....	51
1.4.3	Bleuler.....	51
1.4.4	Abraham.....	51
1.4.5	Shimoda.....	51
1.4.6	Tellenbach.....	52
1.4.7	Hirschfeld.....	53
1.4.8	Alonso-Fernández.....	53
1.4.9	Relación con "Personalidad límite".....	53
1.5	Diagnóstico clínico longitudinal (curso).....	53
1.6	Diagnóstico clínico trasversal (cuadro actual).....	54
1.6.1	Manía.....	54
1.6.2	Fase mixta.....	55
1.6.3	Fase esquizomaniaca.....	55
1.6.4	Fase esquizodepresiva.....	55
1.6.5	Depresión.....	55
1.6.5.1	Diagnóstico del síndrome depresivo.....	56
1.6.5.2	Diagnóstico nosológico.....	62
1.7	Tratamiento y profilaxis de las psicosis afectivas.....	64
1.8	Síntesis de criterios diagnósticos.....	64
2	EL LITIO.....	66
2.1	Aspectos históricos.....	66
2.2	Elementos del grupo I A del Sistema Periódico.....	68
2.3	Farmacología del litio.....	70
2.3.1	Generalidades.....	70
2.3.2	Farmacocinética.....	71
2.3.2.1	Liberación.....	71
2.3.2.2	Absorción.....	72
2.3.2.3	Distribución.....	72
2.3.2.4	Metabolismo.....	73
2.3.2.5	Eliminación.....	73
2.3.3	Dosis y control terapéutico.....	75
2.3.4	Efectos colaterales y toxicidad.....	78
2.3.5	Mecanismo de acción.....	81

3	PROFILAXIS CON LITIO EN PSICOSIS AFECTIVAS.....	84
3.1	Relación cronológica de estudios sobre profilaxis.....	84
3.1.1	Años: 1949, 1951, 1954, 1958, 1959 y 1960.....	86
3.1.2	Años: 1963, 1964, 1967 y 1968.....	87
3.1.3	Año : 1970.....	88
3.1.4	Año : 1971.....	89
3.1.5	Año : 1972.....	90
3.1.6	Años: 1973 y 1974.....	91
3.1.7	Años: 1975 y 1976.....	92
3.1.8	Años: 1977, 1978 y 1979.....	94
3.1.9	Año : 1980.....	95
3.1.10	Años: 1981, 1982 y 1983.....	98
3.1.11	Año : 1984.....	99
3.1.12	Año : 1985.....	103
3.1.13	Año : 1986.....	105
3.1.14	Año : 1987.....	113
3.1.15	Año : 1988.....	116
3.1.16	Año : 1989.....	118
3.1.17	Año : 1990.....	123
3.2	Resumen de los trabajos revisados y predictores.....	127
4	SINTOMAS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON LITIO.....	132
4.1	Alteraciones cardiocirculatorias .....	133
4.1.1	En el electrocardiograma.....	133
4.1.2	Tensión arterial.....	133
4.2	Acción hematológica.....	134
4.2.1	Glóbulos blancos.....	134
4.2.2	Glóbulos rojos.....	135
4.2.3	Plaquetas.....	135
4.3	Aparato digestivo.....	135
4.3.1	Gastrointestinales.....	135
4.3.2	Hígado.....	136
4.4	Metabolismo hidrocarbonado y lipídico.....	137
4.4.1	Variaciones ponderales.....	137
4.4.2	Metabolismo lipídico.....	138
4.5	Metabolismo mineral.....	139
4.5.1	Metabolismo del sodio.....	139
4.5.2	Metabolismo del potasio.....	140
4.5.3	Metabolismo del magnesio.....	140
4.5.4	Metabolismo del calcio.....	141
4.6	Efectos renales.....	142

4.6.1	Histológicos.. .. .	142
4.6.2	Poliuria.....	142
4.6.3	Otros problemas renales.....	143
4.6.3.1	Aumento agudo de la creatinina sérica.....	143
4.6.3.2	Síndrome nefrótico.....	143
4.7	Sistema endocrino.....	144
4.7.1	Tiroides.....	144
4.7.2	Paratiroides.....	145
4.7.3	Efectos del litio sobre la insulina.....	145
4.8	Alteraciones dermatológicas.....	146
4.9	Alteraciones neurológicas y musculares.....	146
4.9.1	Efectos neurológicos moderados.....	146
4.9.1.1	Temblor.....	146
4.9.1.2	Otros.....	146
4.9.2	Síntomas neurológicos severos.....	146
4.9.3	Alteraciones electroencefalográficas.....	147
4.10	Efectos psicológicos.....	147
4.11	Teratogenia.....	147
4.12	Dependencia.....	149
4.13	Interacciones.....	149
4.14	Coincidencia con diabetes y parkinsonismo.....	149
4.14.1	Diabetes.....	149
4.14.2	Parkinsonismo.....	150
II	HIPOTESIS Y OBJETIVOS .....	153
III	MATERIAL Y METODO.....	156
1	MUESTRA.....	156
2	OBTENCION DE LA INFORMACION.....	159
3	DISERIO.....	161
4	GRAFICAS.....	163
5	TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	163
5.1	Paquete estadístico.....	163
5.2	Pruebas utilizadas.....	163
5.3	Análisis discriminante.....	164

5.4	Otros cálculos.....	164
6	RELACION DE LAS VARIABLES UTILIZADAS.....	165
7	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	170
8	ESQUEMA GENERAL DEL TRABAJO.....	170
IV	R E S U L T A D O S.....	174
1	DESCRIPCION Y DESARROLLO ESTADISTICO.....	174
1.1	Variables sociodemográficas.....	175
1.1.1	Edad.....	175
1.1.2	Sexo.....	175
1.1.3	Estado civil.....	175
1.1.4	Lugar de nacimiento.....	176
1.1.5	Lugar de residencia.....	176
1.1.6	Estudios.....	176
1.1.7	Nivel socioeconómico.....	177
1.1.8	Situación laboral.....	178
1.1.9	Número de hijos.....	178
1.2	Variables genéticas.....	179
1.2.1	Familiares enfermos psíquicos y diagnóstico.....	181
1.2.2	Suicidios y tentativas suicidas en familiares.....	186
1.2.3	Formas de realizar el suicidio en familiares.....	186
1.3	Variables psicológicas.....	187
1.3.1	Orfandad y dependencia de otra familia.....	187
1.3.2	Catalogación de su infancia.....	190
1.3.3	Prácticas religiosas.....	191
1.3.4	Relación de las fases con factores situacionales....	191
1.3.4.1	Acontecimientos vitales.....	191
1.3.4.2	Factores estresantes.....	191
1.3.5	Autocontrol del tratamiento.....	192
1.3.6	Actitud ante el tratamiento y la enfermedad.....	192
1.3.7	Resultados de las pruebas psicológicas.....	194
1.4	Variables clínicas.....	195
1.4.1	Diagnóstico.....	195
1.4.1.1	Diagnóstico y sexo.....	195
1.4.1.2	Diagnóstico y edad.....	196
1.4.1.3	Diagnóstico e iniciación del tratamiento.....	197
1.4.2	Bipolarización.....	198
1.4.3	Seguimiento clínico.....	200
1.4.3.1	Forma de seguir el tratamiento.....	200

1.4.3.2	Valoración del estado clínico en las entrevistas..	201
1.4.3.3	Valoración clínica de la intensidad de las fases..	205
1.4.3.4	Valoración de las ideas de suicidio.....	205
1.4.4	Ingresos.....	206
1.4.4.1	Ingresos potenciales.....	206
1.4.4.2	Ingresos efectivos.....	207
1.4.4.3	Ingresos realizados sin asistir a consulta.....	207
1.4.4.4	Estimación familiar de los ingresos evitados.....	207
1.4.4.5	Estimación económica sobre ingresos evitados.....	209
1.4.5	Abandono del tratamiento.....	209
1.5	Variables farmacológicas.....	211
1.5.1	Rigor en la toma de medicación y estado clínico.....	211
1.5.2	Relaciones dosis y litemias.....	212
1.5.3	Relaciones entre dosis y duración del tratamiento...	218
1.6	Efectividad del tratamiento. Criterios de eficacia....	221
1.6.1	Número de ingresos.....	222
1.6.1.1	Número de ingresos totales.....	222
1.6.1.2	Número de ingresos por depresión.....	227
1.6.1.3	Número de ingresos por manía.....	228
1.6.2	Duración media de los ingresos. ....	226
1.6.2.1	Duración media de los ingresos totales.....	226
1.6.2.2	Duración media de los ingresos por depresión.....	227
1.6.2.3	Duración media de los ingresos por manía.....	228
1.6.3	Número de fases tratadas ambulatoriamente.....	229
1.6.3.1	Número de fases totales tratadas ambulatoriamente.	229
1.6.3.2	Número de depresiones tratadas ambulatoriamente...	231
1.6.3.3	Manías o hipomanías tratadas ambulatoriamente....	232
1.6.4	Variación en la intensidad de las fases. ....	234
1.6.4.1	Variación en la intensidad de las depresiones....	234
1.6.4.2	Variación en la intensidad de las manías.....	234
1.6.4.3	Valoración familiar del cambio en la intensidad...	236
1.6.5	Valoración de la forma de comienzo de las fases....	236
1.6.6	Toma de conciencia del comienzo de las fases.....	237
1.6.7	Adaptación interfase antes y durante el tratamiento.	237
1.6.8	Valoración de la eficacia por el enfermo y familia..	237
1.6.9	Valoración de la eficacia por el médico.....	238
1.6.10	Relación de la efectividad y los diagnósticos.....	239
1.6.10.1	Número de ingresos y diagnóstico.....	239
1.6.10.2	Duración de ingresos y diagnóstico.....	241
1.6.10.3	Número de fases y diagnóstico.....	242
1.6.10.4	Intensidad y diagnóstico.....	244

1.6.10.5	Intentos de suicidio y diagnóstico.....	246
1.6.10.6	Requerimiento de terapia electroconvulsiva.....	248
1.6.11	Valoración de la eficacia a través del tiempo.....	248
1.6.12	Análisis discriminante. Predictores.....	251
1.7	Síntomas adversos y asociación con otros trastornos...	256
1.7.1	Náuseas y vómitos.....	256
1.7.2	Tránsito intestinal.....	257
1.7.3	Polidipsia y poliuria.....	257
1.7.4	Temblor.....	258
1.7.5	Reversibilidad del temblor.....	258
1.7.6	Mareos.....	259
1.7.7	Astenia.....	259
1.7.8	Diskinesias.....	260
1.7.9	Disminución de memoria.....	260
1.7.10	Alteraciones de la creatividad.....	261
1.7.11	Parkinsonismo.....	261
1.7.12	Variaciones ponderales.....	262
1.7.13	Coincidencia con diabetes.....	263
1.7.14	Alteraciones dermatológicas.....	263
1.7.15	Hipertensión.....	264
1.7.16	Alteraciones del electrocardiograma.....	264
1.7.17	Alteraciones del electroencefalograma.....	265
1.7.18	Patología tiroidea.....	266
1.7.19	Patología paratiroidea.....	266
1.7.20	Calcemia.....	266
1.7.21	Alteraciones del sodio.....	267
1.7.22	Alteraciones del potasio.....	267
1.7.23	Alteraciones del colesterol.....	267
1.7.24	Alteraciones del ácido úrico.....	268
1.7.25	Pruebas hepáticas.....	268
1.7.26	Glóbulos rojos.....	268
1.7.27	Glóbulos blancos.....	269
1.7.28	Plaquetas.....	269
1.7.29	Función renal.....	269
1.7.30	Magnesio en sangre.....	270
1.7.31	Fósforo.....	270
1.7.32	Lipoproteínas, ácidos grasos.....	270
1.7.33	Teratogenia.....	270
1.7.34	Interacciones.....	270
2	GRAFICAS E HISTORIAS DE LA EVOLUCION DE ALGUNOS CASOS...	271
2.1	Gráficas.....	276
2.2	Historias.....	296
V	DISCUSION.....	306
VI	CONCLUSIONES.....	334
VII	BIBLIOGRAFIA.....	340
VIII	ANEXOS.....	358

I

I N T R O D U C C I O N

# I INTRODUCCION

## CONSIDERACIONES GENERALES

Una de las aspiraciones de la Medicina es la de prevenir la aparición de las enfermedades. En aquellos trastornos de curso crónico recidivante, intenta evitar las recaídas o que éstas sean menos intensas y frecuentes.

El primer paso para realizar esta tarea es el conocimiento de los factores etiológicos, disposicionales, desencadenantes o favorecedores, que intervienen en los procesos morbosos para tratar de controlarlos.

Muchas de las enfermedades psíquicas, entre ellas las Psicosis Afectivas, siguen un patrón evolutivo crónico con recidivas.

El interés que estas enfermedades despiertan se explica desde la propia clínica. En la depresión, el sufrimiento humano puede alcanzar tan altas cotas que llevan a buscar o desear la muerte. En la fase hipertímica, el descontrol afectivo repercute profundamente en el comportamiento del sujeto.

La repetición de las fases tiene influencias negativas sobre el propio paciente, quien se siente desprotegido ante la

aparición de las mismas, además de graves repercusiones familiares, laborales, sanitarias y económicas.

Por otra parte, el hecho de que con frecuencia estos padecimientos, en sus formas menos típicas, no sean valorados inicialmente por el psiquiatra, pone de relieve la conveniencia de una labor formativa básica para los profesionales de la Medicina.

Para el tratamiento de las fases de la enfermedad se han conseguido fármacos eficaces cuyo número aumenta cada día. Para prevenir la aparición de las mismas se han empleado diversos normotímicos, entre los que figuran las sales de litio.

Aunque la acción preventiva de este fármaco parece probada, se mantienen discordancias en torno a su efectividad en los distintos subgrupos diagnósticos dentro de las Psicosis Afectivas. Se hace notar, también, una falta de información sobre aspectos tan fundamentales como el mantenimiento de la efectividad profiláctica a largo plazo o el momento y la forma de suspender el tratamiento, dado que hay muy pocos estudios prospectivos prolongados.

Además, las sales de litio, como todo medicamento, tienen efectos colaterales adversos que conviene controlar. Tras muchos años de empleo se acumulan las alteraciones psicofísicas atribuibles al uso continuado de las mismas. Todo ello plantea la necesidad de llevar a cabo estudios de seguimiento de larga

duración en pacientes sometidos a esta terapia con el fin de valorar los beneficios y los riesgos que conlleva.

Una tendencia generalizada de la extensa bibliografía actual sobre el empleo de litio, es la búsqueda de factores predictores de eficacia, con el fin de seleccionar mejor su empleo. Se han tenido en cuenta variables sociodemográficas, psicológicas, clínicas, factores hereditarios y ambientales y, con el apoyo estadístico, se pretende construir el "modelo ideal" de paciente cuyas características aseguren el éxito terapéutico.

Resulta imposible recopilar todas las variables que configuran ese "modelo", pero el esfuerzo por lograrlo nos llevará a un acercamiento a él, lo que equivaldrá a una mejor indicación terapéutica. Eso será suficiente.

Una especial predilección por este tema y la amplia casuística que ofrece el Hospital Clínico de San Carlos, han permitido realizar un seguimiento personal de cien enfermos con Psicosis Afectivas durante un período entre diez y veinte años. Los resultados pretenden ser una orientación para la práctica clínica ya que valoran los aspectos positivos y negativos de la terapia preventiva con sales de litio.

### 1.1 Historia, Sinonimia y Criterios de Clasificación

El término Psicosis Afectiva es el utilizado en la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en las revisiones de 1967 (CIE-8 / ICD-VIII) y 1978 (CIE-9 / ICD IX).

#### 1.1.1 Historia

Desde la antigüedad se conoce la existencia de trastornos afectivos. A los griegos se debe la denominación de "melancolía" para señalar el trastorno depresivo, que creían debido a un exceso de bilis negra. También se habían percatado de la influencia estacional. Hipócrates consideraba la manía y la melancolía como alteraciones propias de la primavera.

Areteo de Capadocia (50 d.de C.), hace una descripción de la melancolía que se acepta casi hasta finales del siglo XIX.

En el siglo XIX, los franceses Falret y Baillarger, basándose en la alternancia de fases depresivas y maníacas, describieron la PSICOSIS CIRCULAR y la de DOBLE FORMA. Posteriormente, Kraepelin, fundándose a la vez en datos etiológicos, constitucionales y evolutivos, establecía la entidad nosológica denominada PSICOSIS MANIACO DEPRESIVA. Esta quedaba caracterizada por una etiología genéticoconstitucional y un cuadro clínico que oscilaba entre fases depresivas y maníacas.

Corresponde por tanto a KRAEPELIN (1899) la agrupación de los trastornos afectivos circulares en una entidad nosológica llamada PSICOSIS MANIACO DEPRESIVA.

Se entiende por **f a s e**, la forma de curso donde la permanencia del trastorno psicopatológico, entre un mes y varios años, se asocia al final con una remisión bastante completa. A Jaspers se debe el empeño en diferenciar las fases de los **e p i s o d i o s**, cuya duración es entre horas y días y de los **b r o t e s**, que dejan secuelas irreversibles en la personalidad. Esta distinción se está olvidando entre los anglosajones que hablan de episodios depresivos en lugar de fases.

### 1.1.2 Depresión ENDOGENA /VITAL y REACTIVA

A principios del siglo XX, Max Scheler, en su fenomenología, considera los sentimientos como "estados del yo" y los agrupa, con arreglo a un criterio estratificado, en cuatro clases:

- 1 - Sensoriales
- 2 - Vitales
- 3 - Psíquicos o del yo
- 4 - Espirituales o de la personalidad.

- 1) Los sentimientos sensoriales son los más próximos a la corporalidad. Un ejemplo es el dolor.
- 2) Los sentimientos vitales surgen de la propia corporalidad del ser, de su interior, de su fondo endotímico "fluyen como el sudor, por todos los poros del cuerpo" ( López-Ibor 1963 ): "su carácter vital se muestra en su autonomía y espontaneidad. La tristeza vital emerge del propio enfermo, sin hallarse motivada por ningún acontecimiento exterior. La otra forma de tristeza (reactiva) sí depende de la noticia triste. El can-

sancio depende del sobreesfuerzo, pero el cansancio o fatiga vital depende del estado del ser, sin que haya mediado esfuerzo anterior ni otra causa productora de fatiga. El enfermo de esta clase se levanta ya fatigado por la mañana, tras el reposo nocturno".

3) Los sentimientos anímicos son sentimientos dirigidos (Lersch). Son formas sentimentales reactivas ante el mundo exterior.

Para Scheler, la diferencia entre éstos y los vitales, es esencial, sin tránsitos posibles.

Para López Ibor (1963): "Se trata de diferencias conceptuales y la vida se niega a estas tajantes distinciones".

"La transición entre la capa vital y la anímica, tiene un enorme interés psicopatológico. Con respecto a la tristeza, nos encontramos con el ponerse triste, sentimiento reactivo anímico; el estar triste, sentimiento vital endógeno, y el ser triste, que denota un matiz constitucional de la personalidad. Aquí está la diferencia entre depresión REACTIVA, depresión ENDOGENA y psicópata constitucional".

"El interés aumenta cuando se estudian las relaciones recíprocas entre estos estados. Existe un tipo especial - la reacción cristalizada - que consiste en lo siguiente: existen estados vitales en los que la acción de una emoción - sentimiento anímico - imprime un determinado sentido. Por ejemplo, una emoción triste causa una tristeza que - s o b r e - v i v e al motivo ocasional. Esta supervivencia se halla determinada porque la tristeza, que al principio parecía provocada, en el fondo era una - t r i s t e z a v i t a l -. Los sentimientos vitales del ser se encontraban en un

estado de aparente equilibrio. La emoción triste provoca la CRISTALIZACION AFECTIVO-VITAL. De ahí su supervivencia, que hará que se encuentre desligada totalmente del motivo provocador".

En casi todos los modelos estratificados de personalidad figura la VITALIDAD, la encrucijada entre el cuerpo y la mente. Para Novalis: "la costura entre el alma y el cuerpo".

"La cohabitación de trastornos primarios corporales y psíquicos en el cuadro depresivo constituye el resultado lógico de su sede vital, ya que la vitalidad es la cuna de la vida primordial (psíquica y corporal)," Alonso Fernández (1988).

4) Los sentimientos espirituales o de la personalidad.

Surgen del punto mismo en donde emanan los actos espirituales. Ya no son estados del yo. Son ya modos de ser, en lugar de modos de estar. En ellos se juega el valor de la misma persona.

En 1920, Kurt Schneider, siguiendo la clasificación de Scheler, considera la DEPRESION ENDOGENA como un trastorno primario de la capa de los sentimientos vitales y habla de DEPRESION VITAL y de TRISTEZA VITAL. Representa una forma especial de tristeza, de humor sombrío, enclavado en la esfera de la vitalidad del sujeto, que ha tomado carta de autonomía con relación a las incidencias de la vida, (aunque vulgarmente no se ha considerado así). El contrapunto de la tristeza vital, sería la TRISTEZA REACTIVA, la motivada por los acontecimientos de la vida (life events), que es un sentimiento motivado e incluido en los sentimientos psíquicos o del yo.

"La totalidad semiológica de la depresión se resume presentándola como una depresión vital" Alonso-Fernández (1988).

El propio K. Schneider señala la posibilidad de una vitalización secundaria.

Weitbrecht acepta el mecanismo de la vitalización, es decir, la transformación de un sentimiento psíquico en vital, y además considera la existencia de depresiones endógenas provocadas por acontecimientos penosos. En las distimias endo-reactivas se establece una alianza entre lo endógeno y lo reactivo. Con estas interpretaciones, los límites entre los dos conceptos, se relativizan.

### 1.1.3 DEPRESION BIPOLAR Y DEPRESION UNIPOLAR

En 1957, Leonhard clasificó las entonces llamadas "psicosis afectivas endógenas" en una forma b i p o l a r, cuya evolución se caracteriza por la alternancia entre fases maníacas y depresivas, y una forma u n i p o l a r, donde toda la psicopatología reside en el polo depresivo. Esta clasificación evolutiva, ha sido adoptada por la OMS (1978) y por la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III).

Con las aportaciones de Angst (1966, 1980), Ferris (1966) y Winokur (1969, 1981, 1983) se consolida la subdivisión evolutiva de las psicosis depresivas recurrentes en DEPRESIONES UNIPOLARES y BIPOLARES, al quedar demostrado que sólo en las primeras, existe un predominio femenino, mientras que el registro de suicidios, de cuadros depresivos en total y de depresiones unipolares, es más elevado entre los parientes de

primer grado del paciente depresivo bipolar, confirmando esta patología familiar, el mantenimiento de la depresión bipolar en la línea de la transmisión genética de la psicosis maniaco-depresiva.

Sin embargo, según Alonso Fernández (1988), "los argumentos no son demasiado firmes, ya que los propios autores, destacan la frecuencia de depresivos unipolares entre los parientes de primer grado de pacientes bipolares. Ello sugiere que algunos depresivos unipolares pertenecen a la estirpe genética de los depresivos bipolares".

"Ante la dicotomía DEPRESION BIPOLAR - UNIPOLAR surgen, entre los autores, tres enfoques distintos: 1º, el de identificar esta dicotomía como una bipartición de las depresiones, que tiene un carácter primordialmente evolutivo, enriquecido con datos diferenciales epidemiológicos, genéticos y clínicos; 2º, el de extrapolar esta distinción al plano etiológico-nosográfico, equiparando la depresión bipolar a la endógena y la unipolar a la no endógena y 3º, el de rechazarla, al no disponerse de suficientes datos para negar que el curso unipolar pueda ser sólo la apariencia de un curso realmente bipolar, unas veces no diagnosticado y en otras ocasiones inédito por falta de tiempo para manifestarse".

"Adoptamos el enfoque primero, que es el único que se mantiene fiel a la experiencia clínica. El segundo enfoque supone una extrapolación sin demasiado fundamento. Si bien es cierto, que todas las depresiones bipolares son endógenas, las unipolares, en cambio, se distribuyen en distintas clases. Sólo se admite que una depresión unipolar es endógena cuando se

asocia con una depresión bipolar en el círculo de parientes de primero y segundo grado".

"Taylor y Abrams (1980) rechazan esta clasificación evolutiva. No consideran bien demostrada la mayor eficacia del litio frente a la depresión bipolar. Para ellos, el criterio diagnóstico que sustenta la clasificación no es muy firme. Se basa en un criterio positivo para la depresión bipolar y en uno negativo para la depresión unipolar."

"La aparición de un episodio de manía se acepta como un marcador biológico de depresión bipolar, porque la manía de evolución unipolar es muy rara; el diagnóstico de depresión unipolar no puede establecerse hasta que aparezca la tercera fase depresiva, sin ningún precedente o acompañamiento de fase maníaca o hipomaníaca".

"Ferris (1966) propuso ese criterio negativo, basándose en que la mayor parte de depresivos bipolares (84 % según Dunner, 1976; el 90 % según Johnson y Hunt) tienen una fase maníaca entre sus tres primeras fases psicopatológicas. Antes de esa confirmación debe hablarse de "depresión no diferenciada".

"Además, la presunción de unipolaridad o bipolaridad puede apoyarse en rasgos etiológicos y clínicos, ya que la mayor parte de las D. endógenas son bipolares y todas las D. situacionales, sintomáticas y neuróticas, son unipolares. Entre el diagnóstico de la categoría fundamental de depresión y el diagnóstico evolutivo, existe una cierta interdependencia. Para su enjuiciamiento global hay que apoyarse, según los casos, en los datos etiológicos, en los sintomáticos o en los evolutivos. El diagnóstico de tipo y subtipo debe ser afrontado

conjuntamente".

"Quedamos siempre sometidos a la eventualidad de tener que cambiar en cualquier momento el diagnóstico de DEPRESION UNIPOLAR POR EL DE DEPRESION BIPOLAR. Ello se basa en que, en los cursos bipolares, suele presentarse el primer episodio maniaco dentro de los seis meses subsiguientes a la hospitalización por un episodio depresivo, y en otros datos análogos".

"El diagnóstico de depresión unipolar adjudicado equivocadamente a partir de la tercera fase a cursos bipolares inéditos es probablemente inferior al 5 % (Dunner, 1976)".

" EL DIAGNOSTICO DE DEPRESION UNIPOLAR ES SIEMPRE PROVISIONAL.

El 90 % de los depresivos son unipolares y el 10 % son bipolares. Los unipolares constituyen un grupo mucho más heterogéneo por sus características nosológicas y etiológicas".

"El diagnóstico evolutivo de depresión unipolar, con un criterio nosográfico, se basa en: la incidencia de al menos tres fases depresivas sin ninguna maniaca o hipomaniaca; la ausencia de rasgos de personalidad ciclotímica y la carencia de familiares de primero y segundo grado afectados de psicosis circular. Así se combina la catalogación evolutiva (primer criterio), con la etiológica (segundo y tercer criterio)".

"Entre las dos formas de depresión hay rasgos diferenciales epidemiológicos, genéticos y sintomáticos, siendo la diferencia más profunda la referida al sexo. En tanto la depresión bipolar afecta por igual a hombres y mujeres, la unipolar femenina triplica a la masculina".

#### 1.1.4 DEPRESION PSICOTICA Y DEPRESION NEUROTICA

Sintomatológicamente, la depresión neurótica sería el contrapunto de la depresión con síntomas psicóticos. Pero se ha tratado de aclarar si existe una continuidad en la sintomatología de las dos formas. El grupo londinense de Maudsley se inclina por una distribución unimodal con continuidad entre ambos polos; el grupo escocés de Newcastle considera la distribución bimodal.

Aunque Winokur y Pitts (1964) recomiendan abandonar el término de "depresión neurótica", la forma de depresión primaria que, según ellos, corresponde al "espectro depresivo", caracterizado por acompañarse de familiares de primer grado afectos de depresión, alcoholismo o personalidad antisocial, coincide, según Perris (1983), con la depresión neurótica de otros autores, tanto por las características de su personalidad premórbida, como por su perfil sintomatológico.

#### 1.1.5 DEPRESION PRIMARIA Y DEPRESION SECUNDARIA

Se debe esta catalogación al grupo norteamericano de San Luis, (citada en criterios de clasificación). Hace primordial referencia a la ETIOLOGIA según sea derivada de otro trastorno (2a), o no sea derivada de ningún otro trastorno (1a).

Esta distinción etiológica fue sustituida por el grado de pureza del cuadro clínico, estableciéndose como depresión primaria el cuadro clínico compuesto exclusivamente por una depresión, y como secundaria, aquella precedida o acompañada por

otras alteraciones psiquiátricas (síndrome orgánico cerebral, esquizofrenia, neurosis, trastornos de personalidad, alcoholismo, etc).

La escuela de San Luis recomienda la clasificación primaria/secundaria como segundo paso diagnóstico, que debe darse tras el primero, que sería el de diagnóstico de depresión. En un tercer momento habría que aclarar, en el caso de la depresión secundaria, si es somatógena o si se asocia con otro cuadro psiquiátrico y, en el de la depresión PRIMARIA, si es ENDOMORFICA (unipolar o bipolar) o EXOMORFICA (distribuida por su etiología en reactiva, neurótica y por agotamiento, y por su sintomatología, en los tipos incluidos en los sistemas tipológicos estadísticos).

Según algunos autores, la depresión primaria, contrariamente a la secundaria, muestra un alto índice de no supresión al test de la dexametasona y de reducción de la latencia del sueño paradójico. La depresión secundaria casi nunca aparece en los enfermos bipolares.

Para Alonso Fernández (1988), el concepto de depresión primaria y secundaria es válido, pero la terminología inadecuada. Serían más apropiados los términos de pura y asociada o impura. Así se podrían descartar las secundarias o impuras de los trabajos de investigación.

La equivalencia de esta terminología se resume en el siguiente cuadro y se explica a continuación (Alonso-Fernández, 1988).

Cuadro 1 (I)

Correspondencia entre las depresiones primaria y secundaria y las entidades de la división tetrapartita de las depresiones

SINDROME DEPRESIVO	Depresión Primaria	Depresión endógena (sin patología concomitante psiquiátrica ni orgánica)
		Depresión situacional (sin patología concomitante psiquiátrica ni orgánica)
	Depresión Secundaria	Depresión neurótica
		Depresión sintomática
		Depresión endógena (asociada o complicada con otras alteraciones psíquicas o corporales)
		Depresión situacional (asociada o complicada con otras alteraciones psíquicas o corporales)

Algunos autores afirman que todas las depresiones endógenas son primarias, lo que parece exagerado, y que las depresiones no endógenas pueden ser primarias o secundarias, lo que parece más claro.

La clasificación, además de tener interés en la investigación, lo tiene en el tratamiento. En las depresiones secundarias, los riesgos de encronización, suicidio y muerte por otras causas, son más altos. En los aspectos clínicos se diferencian muy poco: en la impura o secundaria abundan las molestias somáticas, la ansiedad, los actos suicidas, las ilusiones y las alucinaciones, en tanto que en la depresión pura, el único dato de prevalencia sólido es la inhibición psicomotora.

Los autores que prefieren basarse en la alternativa bipolaridad/unipolaridad presentan las depresiones bipolares como primarias, y distribuyen las unipolares en primarias y secundarias.

---

---

SINDROME  
DEPRESIVO

DEPRESION BIPOLAR -> Siempre depresión primaria  
-> Depresión primaria  
DEPRESION UNIPOLAR -> Depresión secundaria

---

---

Cuadro 2 (I).  
Carácter primario de la D. bipolar y subdivisión de la D. unipolar en primaria y secundaria (Alonso Fernández, 1988).

El marcador biológico que ha acreditado capacidad para discriminar la depresión primaria (unipolar y bipolar) es el acortamiento del sueño paradójico.

De todas formas, algunos autores como Coryell (1985) no admiten con demasiada seguridad el carácter primario de la depresión bipolar, puesto que algunas alteraciones propias de las secundarias como el trastorno obsesivo-compulsivo y la personalidad antisocial, las encuentran con mayor frecuencia en las depresiones bipolares II que en las I y en las no bipolares.

#### 1.1.6. ENFERMEDAD DEPRESIVA PURA/DEL ESPECTRO DEPRESIVO/ ESPORADICA

Winokur, del grupo norteamericano de Iowa, toma por base la constelación psiquiátrica familiar para subclasificar la

depresión unipolar primaria, es decir, la enfermedad depresiva pura (enfermedad depresiva, por tratarse de depresión unipolar, y pura, por su carácter de depresión primaria). Con ello logra una sistemática del síndrome depresivo, una vez excluido del mismo la depresión secundaria y sobre todo la depresión endógena bipolar.

Basándose en la historia psiquiátrica familiar, queda distribuida la depresión UNIPOLAR PRIMARIA en tres series homogéneas (Winokur, 1974):

1. La ENFERMEDAD DEPRESIVA PURA familiar, en la cual existe al menos un pariente de primer grado con depresión y ningún pariente de primer grado con personalidad antisocial, alcoholismo o manía.
2. La ENFERMEDAD DEL ESPECTRO DEPRESIVO o espectro de la enfermedad depresiva, en cuya familia hay al menos un pariente de primer grado con personalidad antisocial y/o alcoholismo, con o sin presencia de algún sujeto con depresión, pero sin existir ningún pariente de primer grado maníaco.
3. La ENFERMEDAD DEPRESIVA ESPORADICA, definida por una historia familiar sin parientes de primer grado afectados de alcoholismo, personalidad antisocial, depresión o manía.

En el desarrollo de estas ideas se admite implícitamente la existencia de un lazo genético del "espectro depresivo" con el alcoholismo y la personalidad antisocial, supuesto que resulta discutible. Mientras la depresión familiar se distribuye por cuadro clínico y etiología entre la situacional y la endógena, la enfermedad del espectro depresivo coincide en muchos rasgos con la depresión neurótica (Alonso Fernández, 1988).

La categorización nosográfica multiaxial de las depresiones se atiene hoy al establecimiento de relaciones entre los ejes sintomatológico y evolutivo. Alonso Fernández (1989).

Entre las tres subformas "a" y las "b" del cuadro que aparece a continuación, se establece cierta correspondencia: las endógenas suelen manifestarse por un cuadro típico y completo con una evolución bipolar, y las depresiones no estrictamente endógenas, por un cuadro larvado o atípico con una evolución unipolar. La correspondencia no es más que aproximada. Las mayores excepciones son evolutivas. La depresión endógena y típica adopta muchas veces un curso unipolar, dato comprobado en gemelos homocigóticos de pacientes unipolares.

En un estudio danés, 7 pacientes bipolares de un total de 25, tenían un gemelo monocigótico con depresión unipolar, cuyo curso, en cinco de ellos, había ya cumplido las tres fases para descartar la depresión bipolar.

#### Triple bipartición de las depresiones

Bipartición Etiológica	Bipartición Sintomatológica	Bipartición Evolutiva
a) Depresión endógena	a) Cuadros completos y típicos	a) Evolución bipolar
b) Depresión no endóg.	b) Cuadros larvados y atípicos	b) Evolución unipolar

#### Cuadro 3 (I)

Hoy, la exigencia nosográfica apoyada por la clínica, permite subdividir la antigua depresión NO ENDOGENA, en depresión SITUACIONAL, SINTOMATICA Y NEUROTICA con peculiaridades en su curso evolutivo.

Cuadro 4 (I) Evolución propia de las cuatro enfermedades depresivas. Alonso Fernández (1988)

Enfermedad	Evolución
Depresión endógena	Bipolar multifásica
Depresión situacional	Unipolar y multifásica
Depresión sintomática	Unipolar y unifásica
Depresión neurótica	Unipolar encronizada
Bipolar: curso con fases depresivas e hipertímicas	
Unipolar: curso únicamente con fases depresivas	
Unifásica: una sola fase	
Multifásica: varias fases.	

### 1.1.7 Referencias a las fases MANIACAS O HIPERTIMICAS

Paykel ha citado casos de Manía Recurrente. Son muy poco frecuentes. Pertenecen al círculo maníaco depresivo y, probablemente en la evolución, desarrollarán alguna fase depresiva.

Por tanto, los cuadros en los que aparece manía o hipomanía como único tipo de fase hasta el momento de valorarlo, o alternando con cuadros depresivos (que es lo habitual), pertenecen al círculo de la psicosis maníaco depresiva sin más conjeturas.

La dificultad aparece en el polo depresivo debido a la heterogeneidad del síndrome depresivo.

Hay depresiones dentro de la psicosis maníaco depresiva; hay depresiones endógenas, cuya relación con el círculo maníaco depresivo es estrecha, pero que no alternan evolutivamente con manías; hay depresiones situacionales, sintomáticas y neuróticas, que no tienen relación aparente con la manía.

Los pacientes bipolares, Dunner et al. (1976), se pueden distribuir en dos subgrupos: DEPRESION BIPOLAR I, con fases maníacas, el 3 %; y DEPRESION BIPOLAR II, con fases maníacas ligeras o hipomaníacas, por las que no necesitan ingresar, representan el 7 % restante.

Atendiendo a la frecuencia de las fases, se ha destacado un grupo de pacientes llamados "cicladores rápidos". Son aquellos que tienen 3 - 4 o más fases en el año (según autores). Parece que este grupo responde peor a la profilaxis con litio.

La acción estabilizadora del litio se ha utilizado bastante con fines clasificatorios. Se admite que es más efectivo en la depresión bipolar que en la unipolar, y dentro de aquella, más en la bipolar II. Las depresiones bipolares que peor responden al litio son los cuadros muy intensos con recurrencias fuertes y una historia familiar abundante en casos bipolares. Algunos cuadros unipolares aparentes son debidos a una observación insuficiente o breve que no ha podido captar pequeñas elevaciones del humor. Podrían agruparse con el término "pseudounipolares" (Alonso Fernández, 1988).

En 1981, Angst, propone sustituir la clasificación de bipolares I y bipolares II, introducida por Dunner (1976), por la siguiente: el nuclear bipolar, caracterizado por padecer episodios de manía y depresión, que han requerido hospitalización; el maníaco prevalente, con algún episodio maníaco que precisó hospitalización y episodios depresivos leves; y el depresivo prevalente, que ha tenido algún episodio depresivo

tratado en hospitalización y en el otro polo sólo episodios hipomaniacos. En tanto que en el grupo bipolar nuclear hay un predominio masculino, en el depresivo prevalente predomina la población femenina. "Hay una mayor penetración de la disposición maniaca entre los sujetos masculinos" (Angst, 1986).

#### 1.1.8 LOS TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS

El concepto de psicosis esquizoafectiva se debe a Kasanin, en 1933. Con él se refería a un grupo de casos atípicos, caracterizados por la coexistencia de esquizofrenia y depresión. Anteriormente, en la psiquiatría alemana, se hablaba de PSICOSIS MIXTA, para referirse a la coexistencia de psicosis manícodepresiva y esquizofrenia. Battegay (1986) equipara las psicosis esquizoafectivas a las mixtas. Parris (1986), recuerda su afinidad con las psicosis atípicas y las psicosis marginales de Kleist, y particularmente con las psicosis cicloides de Kleist y Leonhard.

Actualmente, el campo de los trastornos esquizoafectivos se ha dilatado tanto que desborda el sector de las psicosis mixtas clásicas y adquiere un carácter heterogéneo.

Bajo el nombre de PSICOSIS ESQUIZOAFECTIVAS se agrupan hoy una serie de cuadros clínicos heterogéneos integrados por una asociación transversal o longitudinal de síntomas depresivos o maniacos y esquizofrénicos, lo cual no significa que se trate siempre de una coexistencia de depresión uní o bipolar y esquizofrenia, como postulaba Kasanin. Su núcleo está inte-

grado por la agrupación tradicional de las psicosis mixtas, conceptuadas como una combinación longitudinal o transversal de esquizofrenia y psicosis circular. En torno a ese núcleo se disponen los grupos de asociación de la esquizofrenia con la depresión situacional postpsicótica y con la depresión sintomática neuroléptica, en definitiva también psicosis mixtas o asociadas. Finalmente, la periferia está ocupada por los trastornos esquizoafectivos espúreos o aparentes, donde se integran ciertas esquizofrenias atípicas, depresiones atípicas, sobre todo paranoides y psicosis cicloides. Estas se distinguen de todas las anteriores por no adscribirse a la estirpe manícodepresiva ni a la esquizofrénica. Dentro de las psicosis cicloides sobresale, por su entidad nosológica las psicosis de la motilidad (Alonso Fernández, 1988). Para Perris (1986), esta serie de las psicosis cicloides posee independencia dentro de los trastornos esquizoafectivos.

Una de las modificaciones del DSM-III R con respecto a la revisión anterior, DSM-III, es que el "trastorno esquizoafectivo", adquiere criterios diagnósticos de pleno derecho.

Angst (1986), aporta algunas de las características: "Los trastornos esquizoafectivos son sin duda heterogéneos". Sus tasas de mortalidad y suicidio son elevadas, quizá tanto como en los trastornos afectivos. Pero aún no se conocen bien las diferencias entre los índices de suicidio de los esquizomanía-

cos y de los esquizodepresivos. El valor mediano del número de episodios agudos durante 25 años es de 6 a 7. El influjo de la época del año es muy débil o nulo. En este aspecto los trastornos esquizoafectivos se asemejan a la esquizofrenia.

Marneros y Tsuang (1986) resumen su experiencia terapéutica: el 80 % de los esquizomaniacos pueden beneficiarse de la acción preventiva y terapéutica del litio y, aunque esta proporción es semejante a los maníacos puros, la calidad de la mejoría es menos clara que en ellos; los episodios esquizodepresivos responden bien a los neurolépticos y al electrochoque, pero pobremente a los antidepresivos tricíclicos salvo en el 40 % de los casos. Aunque no hay investigación suficiente sobre la eficacia de la terapia de línea doble (neurolépticos y antidepresivos), hay muchos clínicos que la adoptan.

### 1.1.9 SINONIMIA HISTORICA DE LAS PSICOSIS MANIACO DEPRESIVAS

La variedad etiopatogénica, clínica y evolutiva de las alteraciones afectivas es tal, que no hay acuerdo unánime ni para su denominación ni para su clasificación. Ello obliga a recordar algunas denominaciones que han tenido o tienen vigencia y a tener en cuenta los principales criterios de clasificación actuales.

Cuadro 5 (1)

Denominación	Año	Autor
Locura intermitente	1845	Griessinger
Locura circular	1851	Falret
Locura de doble forma	1854	Baillarger
Locura de doble forma	1890	Magnan
Locura maniacodepresiva	1899	Kraepelin
Psicosis timopática	1924	Bunke
Psicosis ciclotímica	1932	Schneider
Alteración psíquica maníacodepresiva o ciclotímica	1953	Gruhle
Ps. afectivas endógenas	1955	Bleuler
Ps. afectiva bipolar	1957	Leonhard
Ps. Fasofrénica	1958	Kleist
Ps. endógenas fásicas	1961	Weitbrech
Ps. fasotímicas	1968	Alonso Fernández
Ps. afectivas	1975	CIE-8 OMS
Trast. afectivos mayores	1980	DSM-III APA
Trast. bipolar	1987	CIE-10 borrador
Ps. endógena	1988	Alonso Fernández

Tomado de Conde López y Santiago-Juarez López, 1984, ampliado por Martín del Moral, 1989

## 1.1.10 CRITERIOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS

### 1.1.10.1 Emil Kraepelin

#### I. Criterio etiológico

"Su aparición no está relacionada generalmente con circunstancias externas", y por tanto es endógena

#### II. Criterio sintomatológico

- . Estados maniacos
- . Estados depresivos
- . Formas mixtas.

"En las que aparecen simultáneamente signos de manía y melancolía, sin que pueda clasificarse en ninguna de ellas"

#### III. Curso de la enfermedad

"Como regla general... (consiste en) crisis independientes más o menos delimitables las unas de las otras y del estado normal de salud";

- . episódico
- . con remisiones
- . eventualmente con recaídas

"Que pueden o no parecerse unas a otras; de hecho, a menudo, representan cuadros totalmente antitéticos": monopolar, bipolar.

El diagnóstico es tanto más seguro cuanto más se aproxima el cuadro a los síntomas y el curso típico, ya que no se ofrecen criterios formales para la decisión.

Kraepelin se proponía: "delimitar enfermedades que tuvieran en común, la causa, la sintomatología, el curso y la evolución" de entre todo el conjunto de cuadros que forman las enfermedades mentales.

### 1.1.10.2 Clasificación Internacional de Enfermedades, 8ª edición

CIE-8, OMS (1967) equivale a ICD-VIII  
(En relación con las psicosis afectivas)

#### PSICOSIS (290-299)

Trastorno mental en el cual el menoscabo de la función mental ha alcanzado un grado tal que interfiere marcadamente con la introspección y la capacidad para afrontar algunas demandas ordinarias de la vida o para mantener un adecuado contacto con la realidad. No es un término exacto o bien definido. Excluye el retraso mental (310-315).

295 Esquizofrenias  
(Sólo los cuadros en relación con la afectividad)

- 295.7 Psicosis mixta (Esquizofrenia-P.M.D.)  
295.8 Episodios depresivos o hipertímicos en un esquizofrénico.

296 Psicosis Afectivas

- 296.0 Melancolía en la edad involutiva  
296.1 P.M.D., tipo maniaco (PMD=psicosis maníacodepresiva)  
296.2 P.M.D., tipo depresivo  
296.3 P.M.D., tipo circular.

Incluye una psicosis afectiva que ha aparecido tanto en la forma maniaca como en la depresiva, ya sea de manera alternada o bien separadas por un intervalo de normalidad. La fase maniaca es mucho menos frecuente que la depresiva.

Incluye

Psicosis afectiva bipolar  
Ciclotimia  
Reacción maniaco-depresiva, circular

296.8 Otras

Incluye  
Depresión agitada  
Psicosis maniaco-depresiva mixta:  
mixta  
perpleja  
Reacción maniaco-depresiva  
mixta  
perpleja

296.9 Sin especificar

El Glosario Internacional caracteriza las psicosis afectivas, no sólo por su presentación psicopatológica típica, es decir, transversalmente, sino también según su curso típico, es decir, longitudinalmente. La polaridad es un criterio dominante pero el criterio general de psicosis es dominante sobre el de polaridad. Los criterios de clasificación de las psicosis afectivas están lógicamente estructurados e interrelacionados de una manera jerarquizada: es decir, hay un eje de intensidad (psicosis), un eje sintomatológico de alcance general (alteración afectiva) y un eje temporal (episódico), en los peores casos de curso recurrente. En la diferenciación permitida por el uso del cuarto dígito, el criterio para la polaridad (monopolar versus bipolar/circular) domina sobre los criterios sintomatológicos (depresión versus manía) y el criterio temporal (sólo para la diferenciación de acuerdo a la edad de inicio). Cuando los criterios para la esquizofrenia coexisten con los de las psicosis afectivas, no se consideran atribuibles a esta última, sino a la esquizofrenia.

El concepto de psicosis afectiva en la 8ª revisión de la ICD, es un reflejo de las doctrinas imperantes en el campo de las psicosis afectivas en el momento que se llevó a cabo. Esto se evidencia en la significación otorgada al criterio de polaridad (Leonhard 1958, 1957), en la edad de inicio para la diferenciación de las formas depresivas y en la rigidez de la hipótesis de la endogeneidad. Berner et col (1986).

### 1.1.10.3 Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión. CIE-9 (1978) - ICD IX

#### 296 Psicosis afectivas

Excluye: depresión neurótica (300.4)  
excitación reactiva (298.1)  
psicosis reactivodepresiva (298.0)

- 296.0 Psicosis maniaco-depresiva, tipo maniaco
- 296.1 Psicosis maniaco-depresiva, tipo depresivo
- 296.2 Psicosis maniaco-depresiva circular, fase maníaca
- 296.3 Psicosis maniaco-depresiva circular, fase depresiva
- 296.4 Psicosis maniaco-depresiva circular mixta
- 296.5 Psicosis maniaco-depresiva circular fase no especificada.
- 296.6 Psicosis maniaco-depresiva de otro tipo y del no especificado
- 296.8 Otras (excluye psicosis afectiva psicógena)
- 296.9 Sin especificación

En esta revisión se intenta la diferenciación a través del cuarto dígito de una forma más sistemática. Este dígito toma en consideración, tanto para las psicosis maníacas como para las depresivas, el estado actual (maniaco .0 y .2; depresivo .1 y .3; mixto .4) y además la polaridad de los cuadros (monopolar .0 y .1; bipolar/circular .2 .3 y .4). Así, los criterios sintomatológicos y de polaridad poseen un peso idéntico.

Otra modificación consiste en abandonar la consideración de la edad de inicio en la psicosis depresiva.

El hecho de que en la 9ª revisión los criterios transversal y longitudinal o de curso (polaridad) se mantengan con un peso similar, permite la constitución de cuatro grupos formalmente similares (manía monopolar, depresión monopolar, manía bipolar, depresión bipolar) a los que se añade otro quinto, mixto, que necesariamente se sitúa entre las formas bipolares. En comparación con la 8ª revisión, se produce una reducción de ejes (de tres a dos, ya que se abandona el de intensidad). Estos ejes sintomatológico y de curso (temporal) ya no se relacionan entre sí de una manera jerarquizada; todos tienen un peso igual.

Los trastornos afectivos abarcan, en esta 9ª revisión, un área más amplia. Sin embargo, siguen excluyéndose las psicosis en cuyo desencadenamiento puede haber jugado un papel predominante el ESTRES, aunque el cuadro clínico sea similar a los

demás. De este modo se mantiene la hipótesis inflexible de la endogeneidad. Otros cambios reflejan una cierta evolución de los conceptos predominantes sobre las psicosis afectivas. Tal evolución se produjo como resultado de la investigación sobre ACONTECIMIENTOS VITALES que se llevó a cabo en el período transcurrido entre las dos revisiones.

Se quitó importancia al criterio de polaridad debido a su variabilidad a lo largo del tiempo (monopolar respecto a bipolar); por ej. comparando el epigrafe 296.2 de la 8ª revisión "depresión incluida en los límites de una psicosis maníacodepresiva" con el 296.1, de la 9ª revisión "DEPRESION ENDOGENA, SOLAMENTE MONOPOLAR HASTA ESTE MOMENTO". Berner (1986)

#### 1.1.10.4 Clasificación Internacional de Enfermedades (Proyecto) CIE-10 (Borrador, versión española) (1986)

F 30-F 35 Trastornos afectivos (del ánimo, del humor)

F 30 Episodio maníaco

F 31 Episodio depresivo

F 31.0 Episodio depresivo grave

F 31.1 Episodio depresivo leve

F 32 Trastorno afectivo bipolar

F 32.0 T. afectivo bipolar en la actualidad Maníaco

F 32.1 T. afectivo bipolar en la actualidad Depresivo

F 32.2 T. afectivo bipolar en la actualidad Mixto

F 32.3 T. afectivo bipolar en la actualidad en remisión.

F 33 Trastorno afectivo recurrente

F 33.0 T. afectivo recurrente grave

F 33.1 T. afectivo recurrente leve

F 33.2 T. afectivo recurrente variable

F 34 Estados afectivos persistentes

F 34.0 Ciclotimia

F 34.1 Distimia

F 35 Otros trastornos afectivos

F 35.1 Otros episodios afectivos

F 35.2 Otros trast. afectivos recurrentes

F 35.3 Otros estados afectivos persistentes

F 36 TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS

F 36.0 Trastorno esquizomaniaco

F 36.1 Trastorno esquizodepresivo

## F 39 Trastornos afectivos sin más especificación

En este proyecto, hay que destacar que el Trastorno esquizoafectivo, al igual que en el DSM-III-R, adquiere criterio diagnóstico de pleno derecho.

### 1.1.10.5 Criterios de St Louis (Feighner et col, 1972)

- . Depresión primaria
- . Depresión secundaria
- . Manía

### 1.1.10.6 Criterios diagnósticos para la investigación (RDC) (Spitzer et col. 1978)

Clasifica las psicosis afectivas:

- . Trastorno maniaco. Engloba el cuadro mixto (m y d)
- . Trastorno hipomaniaco
- . Tr. depresivo bipolar con manía (BIPOLAR I)
- . Tr. depresivo bipolar con hipomanía (BIPOLAR II)
- . Tr. depresivo mayor y subtipos
- . Tr. esquizoafectivo
  - maniaco
  - depresivo

Entre los criterios de Feighner (1972) y los de Spitzer (1978) existe una amplia coincidencia, puesto que el segundo adoptó los del primero con pequeñas modificaciones y una apertura algo mayor, al no excluir, por ejemplo, ciertas depresiones asociadas con el alcoholismo u otras drogodependencias.

El RDC es el sistema diagnóstico utilizado por el National Institute of Mental Health Clinical Research Branch Collaborative Program on the Psychology of Depression.

Estos criterios se desarrollaron como parte de un proyecto multicéntrico sobre la psicobiología de los trastornos depresivos (Maas y col., 1980). Mediante la incorporación de criterios de exclusión y la introducción de nuevas categorías, como la Esquizoafectiva, los RDC son capaces de mantener una definición restrictiva de la depresión y, aún así, clasificar a la mayoría de los pacientes, Berner (1986).

Los norteamericanos trataron de mejorar el diagnóstico con arreglo a un procedimiento estrictamente descriptivo y lineal y elaboraron el DSM-III.

### 1.1.10.7 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (1952); DSM-II y DSM III (1968) y (1980).

Se cita sólo la revisión, (DSM-III R), ya que los cambios en las enfermedades se refieren a que "los trastornos afectivos" se contemplan como "trastornos del estado de ánimo"; se

han modificado criterios diagnósticos (como en el caso de la melancolía), y se resalta "el trastorno esquizoafectivo".

#### 1.1.10.8 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Tr. Mentales DSM-III R APA (1988)

Trastornos del estado de ánimo (trastornos psicóticos del estado de ánimo, antes trastornos afectivos)

##### . Episodio maníaco

- 1) Leve; 2) Moderado; 3) Grave, sin síntomas psicóticos; 4) Grave con síntomas psicóticos (congruentes/no); 5) En remisión parcial; 6) En remisión completa; 0) No especificado.

##### . Episodio depresivo mayor (síndrome depresivo mayor)

- 1) Leve; 2) Moderado; 3) Grave, sin síntomas psicóticos; 4) Grave con síntomas psicóticos (congruentes/no); 5) En remisión parcial; 6) en remisión completa; 0) No especificado.

Debe especificarse si es de "tipo melancólico"

También debe valorarse el patrón estacional.

##### Trastornos bipolares

296.6x	Tr. bipolar, mixto
296.4x	Tr. bipolar, maníaco
296.5x	Tr. bipolar, depresivo
301.13	Ciclotimia
296.70	Tr. bipolar no especificado

##### Trastornos depresivos

296.2x	Depresión mayor, episodio único
296.3x	Depresión mayor recurrente
300.40	Distimia (o neurosis depresiva)
311.00	Tr. depresivo no especificado

Trastornos psicóticos no clasificados en otros apartados.

##### 295.70 Trastorno esquizoafectivo

Tipo bipolar (síndrome maníaco previo o actual)  
Tipo depresivo (sin sd. maníaco previo o actual)

Es un sistema diagnóstico que nace como un instrumento para incrementar la fiabilidad diagnóstica y hacer así posible el entendimiento entre investigadores. Se fundamenta en una mezcla de criterios sintomáticos y evolutivos.

1.1.10.9 Examen del Estado Clínico Actual (PSE) Sistema CATEGO (1974)

- . Clase M +. Psicosis afectivas maníaca y mixta
- . Clase D +. Psicosis depresiva
- . Clase R +. Depresión retardada

El sistema CATEGO es un programa de computadora construido para clasificar a los pacientes psiquiátricos con trastornos funcionales en una de las diversas "clases clínicas" que han sido propuestas para la investigación.

1.1.10.10 Criterios Diagnósticos de Viena (Síndrome axial endogenomórfico ciclotímico de Berner) (1965, 1969, 1982)

- . Síndrome axial endogenomórfico-depresivo
- . Síndrome axial endogenomórfico-maniaco
- . Síndrome axial endogenomórfico-disfórico
- . Síndrome axial endogenomórfico de los estados mixtos inestables

De estos criterios merece destacarse la especial referencia a los estados mixtos inestables. Los estados disfóricos podrían constituir una forma especial de las psicosis afectivas.

1.1.10.11 Criterios de Taylor y Abrams (1978, 1981)

- . Manía
- . Depresión endógena

Esencialmente empíricos y orientados hacia la tesis de la endogeneidad "depresión endógena". No se incluyen los indicadores pronósticos ni los criterios temporales ni los datos genéticos. La presencia de los criterios para la manía o la depresión endógena excluyen el diagnóstico de esquizofrenia, al contrario de lo que ocurre en el principio jerárquico de Jaspers, en el que prevalece la esquizofrenia sobre los trastornos afectivos. En consecuencia, no se formulan criterios para el trastorno ESQUIZOAFECTIVO.

## 1.2 Epidemiología de las psicosis afectivas

### 1.2.1 Generalidades

En la actualidad, la depresión es un grave problema sanitario de la sociedad. Se acepta como denominador epidemiológico común, la observación de que entre el 20 y el 25 % de las personas nacidas va a ser afectado en algún momento de la vida por un cuadro depresivo.

En la población general mayor de 15 años la prevalencia puntual global de la depresión, oscila entre el 4,3 y el 5,7 % (Weissman, 1978, 1981) o el 5 % (Alonso Fernández, 1978) y el 8 % (Wing et al, 1981). Anteriormente las cifras eran menores.

El mapa de la psicosis maniaco depresiva (depresión bipolar) se distingue por su mayor frecuencia en el sur de Alemania, Inglaterra, Dinamarca y Grecia, y su menor frecuencia en el norte de Alemania, Escocia, Noruega y Finlandia. La frecuencia puntual de la psicosis maniaco depresiva varía entre el 0,4 y el 1 %, en distintos países. Estas variaciones pueden explicarse por factores genéticos, relacionados con la raza, la región, entre los cuales Mendlewicz (1982) destaca los efectos de la casta, las diferencias en el fondo étnico y la diferente tasa de consanguinidad.

La frecuencia de la depresión ha aumentado en Europa Occidental y en los Estados Unidos en las últimas décadas, si bien se ha mantenido prácticamente inamovible la morbilidad puntual para la depresión bipolar o circular. En 1950 había en España, por cada enfermo depresivo bipolar, tres depresivos unipolares. En 1978, la proporción es de 1 a 11. Parece explicarse por diversos factores depresógenos existentes en la so-

ciedad. Alonso-Fernández, (1988).

En un trabajo realizado por Jiang ZN et al, en el hospital Nº 3 del Municipio de Foushan, Prov. de Cantón, en China, con el fin de estudiar las diferencias de la morbilidad de la depresión en China y en el extranjero se controlaron, durante un año (desde abril de 1983 a marzo de 1984), los pacientes depresivos que fueron hospitalizados. Para su diagnóstico y seguimiento se utilizaron las escalas de Bech y de Hamilton. Al mismo tiempo, se controlaron 46 casos de esquizofrénicos hospitalizados en enero del 84, como puntos de referencia. Los criterios diagnósticos proceden del DSM-III. Se registraron 86 casos de depresión bipolar, diagnosticados con arreglo a los criterios del DSM-III, durante ese período. Ese grupo de pacientes supone el 7 % de la totalidad de los enfermos mentales que quedaron hospitalizados en el citado tiempo de estudio.

Los autores consideran un fenómeno peculiar que ha llamado la atención a los psiquiatras chinos y a los occidentales, la baja incidencia de la depresión bipolar en China. No obstante, el uso de litio se está generalizando en ese país.

### 1.2.2 Características sociodemográficas de la depresión

La frecuencia de la depresión varía según el sexo, la edad, el estado civil, la clase social, la raza, el medio y el ambiente cultural.

### 1.2.2.1

#### Sexo

La prevalencia de la depresión es dos o tres veces superior en la mujer. Sólo en la depresión bipolar o ciclotímica se mantiene la proporción 1:1.

No basta una explicación genética, que afectaría más a la bipolar; pero no puede descartarse la intervención del cromosoma X en la etiología endosituacional propia de las depresiones unipolares, lo que explicaría el predominio femenino.

Se dispone también, para explicar el fenómeno, de una serie de argumentos fisiológicos (períodos premenstrual y postparto son especialmente propicios); psicológicos (rasgos de personalidad) y sociales (rol social de la mujer que la hace más vulnerable al estrés).

Varios estudios longitudinales señalan que en los últimos años se está produciendo un acercamiento entre las tasas de morbilidad masculina y femenina. Parece que se puede relacionar con los cambios en el papel social que la mujer desempeña.

### 1.2.2.2

#### Edad

Afecta a todas las edades. Desde Kielholz (1966), se admite que la depresión endógena está más concentrada en los jóvenes (entre 20 y 25 años) y la no endógena se atiende a una distribución bicorne algo más tardía, con un pico a la edad de 30 años y otro a los 45. En general, la depresión es más precoz en la mujer que en el hombre.

La edad de comienzo es más temprana en la bipolar que en la unipolar. En la depresión bipolar la edad media de comienzo en la mujer es de 21,1 años, y en el hombre, de 29,1 años (Loranger y Levine, 1978). En la depresión unipolar, la edad media de la primera fase depresiva corresponde a los 39 años, en la mujer, y a los 49 años, en el hombre (Perris, 1966).

#### 1.2.2.3 Estado civil

Las personas divorciadas o separadas, muestran la tasa más alta de depresión, y las que nunca se han casado o se mantienen casadas, las más bajas (Weissman y Myers, 1978). Los depresivos bipolares no se atienen a ningún esquema marital preciso.

#### 1.2.2.4 Clase social

Parece que la depresión alcanza una frecuencia más alta entre el estrato social más bajo. En los bipolares, la situación es inversa. De aquí que se haya relacionado la personalidad ciclotímica como factor positivo de convivencia que contribuye al ascenso social.

#### 1.2.2.5 Medio rural y urbano

Aparecen cifras más altas de depresivos en la población urbana que en la rural, aunque no está bien confirmado. Este dato, no es válido para bipolares.

La hipótesis usual es que la residencia urbana con su sobrecarga de estrés, implica un mayor riesgo para aquellos trastornos psíquicos especialmente abiertos a la inducción del estrés, como son la depresión y la neurosis. Alonso Fernández (1988).

#### 1.2.2.6 Ambiente cultural

Se admite que la depresión es una enfermedad pancultural y que no es menos frecuente en Africa que en los países occidentales (Vadher y Ndetei, 1981. Citados por Alonso Fernández en La depresión y su diagnóstico, 1988)). Lo que suele variar es su expresión clínica.

No obstante, hay factores dentro de cada organización social que deben influir en la aparición o desencadenamiento de las depresiones o, por el contrario, en la contención de las mismas. Esos factores pertenecen a órdenes distintos: religioso, cultural, laboral, familiar, apoyo social objetivo o subjetivo. Los cambios en algunos de esos factores, por ejemplo la procedencia de una familia armónica con buen nivel socioeconómico y el paso a otra conflictiva o de más bajo nivel, pueden influir en la aparición de la enfermedad. El cambio de un medio rural a urbano, la emigración a países con diferencias idiomáticas, etc. también pueden participar.

### 1.3 La Depresión Endógena

#### 1.3.1 Concepto

Alonso Fernández (1989) considera como tal: "Una depresión de determinación genética (probablemente producida por un gen autosomal dominante simple, pero de penetración muy irregular), propia de la personalidad pícnico-sintónica y acompañada habitualmente de la presencia de parientes de primero y segundo grado afectos de depresión bipolar y unipolar, y en general una fuerte sobrecarga familiar depresiva (aunque sea estrictamente unipolar).

El antecedente personal de episodio hipertímico es el dato más seguro para esta tipificación diagnóstica, pero sin que la no existencia del mismo suponga excluir la depresión endógena en pacientes exclusivamente unipolares. El arquetipo del cuadro clínico de la depresión endógena es la MELANCOLIA, entendiendo por tal un cuadro depresivo intenso y suficientemente completo, adscrito a la psicosis maniaco-depresiva.

El grupo nuclear de las depresiones endógenas se distingue por una evolución multifásica bipolar (depresiones endógenas bipolares, cíclicas o circulares). Pero existe un contingente elevado de depresiones unipolares que podemos catalogar como endógenas por sus antecedentes familiares, su personalidad previa, la ausencia de una situación social depresógena y su sintomatología. SIEMPRE PUEDE PENSARSE QUE LOS PACIENTES DEPRESIVOS ENDOGENOS UNIPOLARES NO HAN VIVIDO AUN LO SUFICIENTE PARA SUFRIR UN EPISODIO HIPERTIMICO O QUE LO HAN SUFRIDO Y HA PASADO INADVERTIDO.

La depresión endógena se encuentra implícita en modalidades de depresión descritas con términos muy dispares: depresión endogenomórfica, depresión vital, depresión mayor, depresión psicótica congruente, depresión autónoma, melancolía.

No se distingue de las demás categorías etiológicas de depresión por reflejar una neuroquímica alterada o requerir un tratamiento biológico, puesto que éstos son datos comunes a la totalidad del síndrome depresivo.

Hemos tomado la depresión endógena como el tipo de depresión que se desarrolla desde dentro de la persona. La elaboración de criterios diagnósticos válidos para la enfermedad depresiva mayor requiere primero definir la naturaleza de la enfermedad (Nelson y Charney, 1981).

### 1.3.2 Criterios diagnósticos de depresión endógena

Seguindo a Alonso Fernández (1985) en el complicado tema de diagnosticar la DEPRESION ENDOGENA podemos resumir:

"En la psiquiatría americana se están desarrollando distintos criterios diagnósticos, basados en los síntomas, sin enfocar los datos etiológicos. Se dispone de unas once definiciones operacionales y, excepto en la de Newcastle, se hace el diagnóstico de depresión endógena cuando están presentes un grupo de signos o síntomas y, si no lo están, se diagnostica de depresión no endógena.

La definición más común para los norteamericanos es la de Spitzer (1977, RDC). Otro criterio común es el del DSM-III, que subdivide la depresión mayor en depresión delirante y melancolía (así llamada para evitar la connotación etiológica de la depresión endógena). También se hallan muy extendidos los criterios de Feingber y Carroll (1982), por sus implicaciones biológicas, sobre todo en conexión con el test de la dexametasona.

Entre una serie de pruebas válidas para el diagnóstico de la depresión endógena, la escala de Newcastle (Carney et al, 1965), que inició la serie, representa la prueba más antigua y la que más ha interesado a los psiquiatras europeos.

Las cuatro definiciones operacionales de depresión endógena más comunes y más debatidas científicamente son:

las del RDC, DSM-III, el índice de Feinberg y Carroll y la escala de Newcastle.

a) El RDC maneja diez síntomas subdivididos en dos grupos: A y B. Para admitir el diagnóstico de depresión endógena debe haber, al menos, seis síntomas, incluyendo como mínimo uno del grupo A (criterio necesario). Admite el diagnóstico de depresión endógena probable y de depresión no endógena.

b) En el DSM-III se usan ocho criterios para el diagnóstico de melancolía; todos estaban en el RDC, pero se exige, para el diagnóstico de melancolía dos: la presencia de anhedonia penetrante (falta penetrante o casi penetrante de interés o placer) y la falta de reactividad a los estímulos ambientales agradables (autonomía del humor). Permite sólo dos niveles diagnósticos: melancolía o no melancolía.

c) Los criterios de Feinberg y Carroll (1982) tomaron la mitad de la escala de Hamilton, con el fin de deslindar la depresión unipolar endógena de la no endógena, que es la tarea primordial, puesto que los casos bipolares (asumidos como endógenos) son definidos por la historia de manía.

Comprenden una serie de ítems clínicos, con un valor ponderado. El diagnóstico concordaba con el resultado anómalo en el test Dexa (de supresión de la desametaxona). Carroll et al (1980) propugnan que casi el 50 % de los depresivos endógenos pueden ser identificados por el test de supresión de la dexametazona (sensibilidad del 40 %, especificidad del 98 % y un valor predictivo positivo del 95 %). Semajante edificio metodológico se ha demostrado demasiado frágil en la validez del propio test hormonal para delimitar las depresiones endógenas de las no endógenas.

d) La escala de Newcastle se compone de diez ítems seleccionados entre 35 iniciales, mediante la aplicación del análisis de regresión múltiple a los resultados obtenidos por 116 enfermos depresivos que recibieron terapia electroconvulsiva. Los ítems tienen un valor ponderado. Hay ítems con valor ponderado negativo, cuya presencia está a favor de la depresión no endógena, por ejemplo juicios acerca de la presencia de un estrés psicosocial precipitante asociado. Esta escala incluye juicios acerca de la personalidad premórbida, la proyección de la culpa de su depresión a otras personas y la historia de antecedentes depresivos.

Estas cuatro definiciones operacionales de depresión endógena identifican como depresivos endógenos a enfermos distintos, ya que no describen la misma enfermedad (Davidson et al, 1984). La concordancia diagnóstica entre las cuatro pruebas ofrece grandes diferencias.

El RDC diagnostica demasiados depresivos endógenos; podría aliviarse algo considerando los probables endógenos como no endógenos. Sus exámenes de validez suelen ser negativos.

El DSM-III, consigue reducir la heterogeneidad de los pacientes endógenos, detectados por el RDC, mediante la exclusión de un tercio de enfermos.

Los criterios de Feinberg y Carrol dan resultados semejantes a los del RDC. Casi los dos tercios de los depresivos son endógenos y sólo el 16 % son no endógenos. La asociación de estos endógenos con la no supresión en el test de la dexametasona no ha sido confirmada por Davidson (1984) ni por Zimmerman (1985).

La escala de Newcastle destaca por su alta especificidad (pocos falsos positivos). Es la prueba más sensible para poner en evidencia la transmisión familiar de la depresión unipolar recidivante (Andreasen et al, 1986)".

### 1.3.3 Factores genéticos

Bleuler (1967), afirma que: "Alrededor de un 10 % de los padres de manícodepresivos padecen la enfermedad. Si el padre y la madre son manícodepresivos, una tercera parte de los hijos, lo serán probablemente también. La gran mayoría (más no todos) de los gemelos univitelinos de manícodepresivos son, a su vez, psicóticos"

Es evidente la acumulación de depresiones bipolares y unipolares en la familia de pacientes manícodepresivos, con la particularidad de que la morbilidad depresiva unipolar es significativamente más elevada entre los parientes femeninos.

La mitad de los depresivos bipolares y de los maníacos tienen un padre afecto de depresión bipolar o unipolar (Winokur, 1978). El riesgo de morbilidad para los parientes de primer grado de probandos enfermos afectivos varía del 5,9 al 18,4 %, en los parientes masculinos, y del 7,1 al 31,9 %, en los femeninos (Gershon, 1976).

Winokur (1976, citado por Alonso-Fernández en La depresión y su diagnóstico, 1988) considera como depresivos endógenos a todos los unipolares registrados en la familia de un bipolar o un maníaco. Se acepta que las depresiones endógenas adoptan con frecuencia un fenotipo depresivo unipolar.

La duda que subsiste acerca de la transmisión hereditaria de la depresión endógena es, si las unipolares y bipolares que se asocian en la misma familia son genéticamente homogéneas o heterogéneas. Tampoco está claro el modo de transmisión genética. Para algunos depende de un autogen dominante con escasa penetrancia; otros, se inclinan por el modelo de transmisión multifactorial o poligénico; y algunos admiten la transmisión sexual mediante el cromosoma X.

#### 1.3.3.1 Marcadores genéticos

El diagnóstico familiar y los marcadores biológicos son los métodos que más información suministraron acerca de la transmisión hereditaria de la depresión endógena.

Alonso Fernández (1988):

»Se conocen dos clases de marcadores biológicos genéticos: los de ligazón cromosómica y los de vulnerabilidad genética, llamados también marcadores genéticos etiológicos y factores de riesgo.

1.- El marcador cromosómico, cuya posible ligazón con la

enfermedad maníaco-depresiva se ha estudiado más, es la ceguera de los colores, especialmente dos formas de daltonismo con sede en un sector del cromosoma X; pero la existencia de la transmisión de la enfermedad de padre a hijo, está en contra de este argumento.

También se señala ligazón entre la depresión endógena y el sistema HLA (human leukocyte antigen) y con el tipo sanguíneo ABO.

2.- Entre los marcadores de vulnerabilidad genética (factores de riesgo) sobresale la hiperfunción colinérgica. Los agentes vagotónicos o colinérgicos centrales suelen ejercer una acción depresógena.

En la actualidad, de acuerdo con Gershon (1986), se admite que la elevada sensibilidad de ciertas vías del tronco cerebral a la inducción colinérgica del sueño REM es un marcador de la depresión, fundado en el incremento de la densidad de los receptores muscarínicos, o quizá en otra posible disfunción colinérgica hereditaria.

### 1.3.3.2 Marcadores biológicos de la depresión

#### Marcador e indicador

Indicador: todo dato material anómalo que se asocia con un proceso mórbido a lo largo de su evolución.

Marcador: aquellos indicadores biológicos que reúnen un alto coeficiente tanto en su sensibilidad como en su especificidad.

Debe distinguirse el marcador biológico diagnóstico del cromosomal, que se caracteriza por asociarse con la transmisión genética del proceso mórbido.

Dentro de los marcadores biológicos, el tipo propio, útil para el diagnóstico y para el control evolutivo, es el marcador de estado que aparece en estrecha relación temporal con el comienzo del proceso y se normaliza poco después de la remisión clínica del mismo. En cambio, el marcador genético de riesgo está presente antes del comienzo del proceso y puede permanecer positivo toda la vida. Su utilidad se relaciona con la investigación genética y con las prácticas preventivas. Entre ambos tipos de marcadores se sitúa la anomalía biológica que aparece con el inicio del proceso y ya persiste para siempre, sirviendo como testimonio, según los casos, para el diagnóstico, en el primer episodio, y para el riesgo, en la evolución ulterior.

Interesan las anomalías biológicas identificadas como marcadores diagnósticos del estado depresivo o de ciertos subtipos de depresión. La heterogeneidad clínica, neuroquímica y farmacológica del síndrome depresivo puede ser superada si se consigue que algunos de estos indicadores señalen la existencia de grupos depresivos homogéneos.

Los marcadores diagnósticos, genéricos o tipológicos, también pueden aportar información sobre la evolución de la enfermedad, en el sentido de si hay riesgo de recaída o no, y

sobre la predicción terapéutica (predictores terapéuticos). Como no existe ninguna anomalía biológica cuasi constante y específica del síndrome depresivo, algunos autores prefieren hablar de indicadores.

Los marcadores biológicos útiles para el diagnóstico del estado depresivo son de tipo bioquímico, neuroendocrino y neurofisiológico. La mayoría de ellos se determinan periféricamente, aunque reflejan la actividad funcional del sistema nervioso central.

A su vez, los datos bioquímicos se subdividen en metabolitos de monoaminas neurotransmisoras (implicadas en la patogenia), actividades enzimáticas y funciones de membrana.

Admitida la heterogeneidad clínica, neuroquímica y farmacológica de la depresión, se utilizan los indicadores biológicos catalogados en cinco estirpes, con la finalidad de distribuir el síndrome depresivo en grupos homogéneos en lo que respecta a su patogenia y a su terapia.

#### Cuadro 6 (1) Indicadores biológicos de depresión

1. Metabolitos de monoaminas neurotransmisoras
  - 3-Metoxi-4-hidroxiifenilglicol (MHFG)
  - Acido 5-hidroxiindolacético
  - Acido homovanílico
2. Actividades enzimáticas
  - MAO
  - Dopamín-beta-hidroxilasa
3. Funciones de la membrana
  - Concentración intraplaquetaria de serotonina
  - Captación plaquetaria de serotonina
4. Datos neurofisiológicos
  - Distintos trastornos del sueño (somnografía)
5. Datos hormonales
  - Cortisol
  - Hormona tireotrófica
  - Hormona del crecimiento
  - Hormona luteinizante
  - Prolactina
  - Melatonina

El acortamiento de la fase de latencia del sueño paradójico se considera como el primer indicador biológico de la depresión y se correlaciona con el resultado no supresor del test de la dexametasona, que es el segundo en importancia".

#### 1.3.4. Predictores de recurrencia

En una enfermedad de evolución recurrente como la depresión, que requiere tratamientos preventivos, es conveniente conocer los PREDICTORES DE RECURRENCIA.

"Los PREDICTORES DE RECURRENCIA (mejor ORIENTADORES) disponibles en la actualidad son de naturaleza clínica: edad, número de episodios previos, alta frecuencia de episodios recientes, breve longitud de intervalos libres recientes, duración de la fase actual, calidad de la remisión obtenida, modo de comienzo de los episodios, etc". Alonso Fernández (1988).

#### 1.3.5 Factores ambientales

La observación de la existencia de relaciones entre las circunstancias sociales y la depresión ya fue hecha por Kraepelin (1927), pero la investigación sistemática sólo se ha desarrollado en los años recientes.

"Sin un riguroso enfoque metodológico no puede establecerse una causación ambientalista de la depresión. Este enfoque debe tratar de especificar y cuantificar el estrés psicosocial, reduciendo las dos principales fuentes de error: la exclusión de acontecimientos vitales significativos y la inclusión abusiva de sucesos banales.

Una relación de la evidencia disponible de la relación entre estrés psicosocial y depresión comprende dos apartados distintos:

1. Estudios controlados de los factores psicosociales antecedentes al comienzo de la fase depresiva. Dentro de esta área hay que distinguir los acontecimientos vitales (life events), de carácter breve y comienzo brusco, de las situaciones estresantes crónicas. Asimismo, ambas modalidades de factores psicosociales pueden analizarse como agentes que ponen en marcha la enfermedad depresiva o como factores predisponentes, que incrementan la vulnerabilidad del sujeto a padecer un trastorno afectivo.

2. Estudios en poblaciones expuestas a situaciones de estrés. Aquí la investigación sigue una estrategia prospectiva." Ayuso Cutiérrez (1990).

#### 1.3.5.1 Acontecimientos vitales

Perris (1982) define los acontecimientos vitales como aquellas experiencias de índole psicosocial que requieren del individuo la adaptación a una nueva situación.

Cytryn (1986), aclara que el término es aplicado a estímulos ambientales estresantes, en el área de las relaciones sociales, a modo de agentes estresantes sociales.

El concepto parece demasiado enfocado a las incidencias ambientales agudas, prescindiendo del sujeto. Lo que queda claro es que ni las circunstancias difíciles crónicas, ni los estreses prolongados, caben dentro del marco del acontecimiento vital.

En 1967 aparece un instrumento de valoración constituido por la Escala de Reajuste Social (SRRS) de Holmes y Rahe, "Life Events Inventory", en la que hay una relación de acontecimientos vitales concebidos, parece, con un criterio más amplio, ya que figuran tanto un "extraordinario logro personal", "un embarazo", "las malas relaciones con el superior laboral" o "la lesión o enfermedad personal".

El interés de toda esta serie de sucesos (por el impacto que causan en el sujeto, "por el modo de vivirlos") radica en su influjo en el comienzo de la depresión (en los trastornos afectivos en general). "En tanto que los acontecimientos vitales se correlacionan con el comienzo de la enfermedad". Holmes y Rahe.

"Posteriormente aparecen otras escalas de cuantificación de acontecimientos vitales, basadas en la hipótesis de que es posible predecir la susceptibilidad a un amplio grupo de enfermedades (infecciosas, neoplásicas, autoinmunes, etc) cuando se determina la magnitud de los cambios vitales que ocurren en un período de tiempo limitado previo a la enfermedad. Estos supuestos han recibido muchas críticas. Pero aparece una nueva corriente en la investigación que trata de valorar la susceptibilidad individual, el significado de los cambios sociales y la capacidad del individuo para enfrentarse a situaciones estresantes, así como su red social y su condición, socioeconómica y cultural". (Ezquiaga Terrazas, en: la depresión desde la perspectiva psicobiológica. Ayuso Gutiérrez et al, 1987).

La categorización más frecuente aplicada a los acontecimientos vitales se basa en las distintas áreas de la actividad vital: 1) la escuela; 2) el hogar; 3) el amor y el matrimonio; 4) la familia; 5) la salud; 6) el cambio personal; 7) el trabajo; 8) las finanzas; 9) una miscelánea.

Hay que poner un límite temporal entre el comienzo de la patología y los acontecimientos vitales relacionables con ella; la mayoría de los autores, consideran seis meses a un año, pero el momento del comienzo más frecuente, se produce alrededor de un mes después del acontecimiento (Paykel, 1974)

Los depresivos refieren acontecimientos vitales registrados en los seis meses anteriores al inicio de la depresión en una proporción tres veces superior a la población general (Paykel, 1979). Estos hallazgos soportan la hipótesis de que los depresivos han experimentado mayor número de acontecimientos vitales estresantes antes del comienzo de la enfermedad que las personas no depresivas en el mismo período de tiempo (Lloyd, 1980). Donde hay desacuerdo es en admitir si hay diferencias significativas en relación a los acontecimientos vitales, entre los depresivos endógenos y los no endógenos.

Se ha señalado la intervención frecuente de los acontecimientos vitales y las recaídas de la depresión; para un período de tres meses hay una media de 3,1 en los depresivos que recaían, y, 1,9 acontecimientos en los que no recaían. (Paykel y Tanner, 1976 cita de Ayuso Gutiérrez en la depresión desde la perspectiva psicológica, 1987)

La clasificación norteamericana del DSM-III, sustancialmente semiológica y no etiológica, permite señalar, en el eje IV, el papel de los agentes psicosociales estresantes en cualquier orden de alteración psíquica.

### 1.3.5.2 Las situaciones depresógenas

El concepto de situación hay que entenderlo como la interacción entre el sujeto y el ambiente.

Con los estudios sobre la situación se cubre el vacío creado por la omisión del sujeto en los acontecimientos vitales y en el estrés crónico.

El concepto de estrés es muy utilizado en la psiquiatría norteamericana en relación con el origen de la depresión, sin que se concrete demasiado el significado del término. Podemos entender el "estrés" como todo cambio producido en el ambiente, que al actuar sobre una persona, término medio, induce tensiones emocionales y altera el normal patrón de respuesta (Garmezy, 1986). La noción de estrés encierra una participación decisiva del sujeto, aproximándose al concepto de situación. Pero el estrés tiene unas implicaciones más inespecíficas. En el foco del estrés se concentran los aspectos inespecíficos de la situación en sí misma y sus efectos sobre el sujeto.

Hay una situación depresógena específica operativa, compuesta por el estrés acumulado: es la situación de sobrecarga.

Es necesario tener en cuenta los DISTINTOS NIVELES de estrés: por una parte, durante un período basal bastante anterior a la enfermedad y, por otra, durante el período inmediato al comienzo de la misma. La magnitud del cambio o incremento en el ESTRES BASAL durante el período prefase puede ser muy expresiva. Podemos interpretar, a efectos de recogida de datos de los pacientes, la valoración de situaciones estresantes crónicas con agudizaciones.

Según Cornell (1985), un dato diferencial entre los depresivos endógenos y no endógenos sería la mayor altura del nivel de estrés habitual que tienen los segundos.

Según Alonso Fernández (1988), "La noción de situación ofrece la triple ventaja de encerrar una sólida relación con la línea del estrés basal, facilitar las referencias sobre significados específicos y, sobre todo, incorporar la personalidad del sujeto a estos estudios ...La determinación de los tipos específicos de agentes psicosociales depresógenos es asunto de primordial interés."

"El conjunto de situaciones depresógenas puede sistematizarse en cuatro clases:

a) Las situaciones de pérdida personal, que golpean sobre el

estado de ánimo;

- b) Las situaciones de sobrecarga emocional y estrés, que consumen el caudal de energías e impulsos;
- c) Las situaciones de aislamiento e inactividad, que interrumpen la comunicación;
- d) Las situaciones de desarraigo o crisis, que rompen el ritmo habitual de vida".

### 1.3.5.3 Factores de vulnerabilidad

Los factores de vulnerabilidad para la depresión pueden ser: antiguos (INFANTILES) y recientes, dimanados del SOPORTE SOCIAL. La presencia de esos factores favorece la acción depresógena de las experiencias situacionales y de los agentes provocadores.

#### a) Infantiles :

La pérdida del padre o de la madre a una edad menor de 15 años, juega un papel etiológico en la depresión del adulto (Crook y Eliot, 1980), el divorcio parece tener menos importancia. Lo que se ha confirmado, es el caso de muerte, sobre todo, de la madre. Parece que desde estos acontecimientos parten una serie de experiencias que, si interaccionan con otras adversidades posteriores, pueden conducir a un episodio depresivo. Se les da un papel de agentes predisponentes. Es posible ser vulnerable a la depresión desde la infancia y no caer en un episodio depresivo, simplemente porque no se ha atravesado una situación adversa específica. Además, esta experiencia de pérdida de un progenitor puede conducir a la depresión a través de la vía indirecta de fomentar el desarrollo neurótico de la personalidad.

La falta de un progenitor en la infancia, está presente sobre todo, entre los depresivos unipolares encuadrados en el espectro depresivo en el sentido de Winokur, que son los depresivos neuróticos. Además, los efectos de estas pérdidas no son específicas. Pueden relacionarse también con ansiedad, drogodependencia, alcoholismo y esquizofrenia. Alonso Fernández (1988).

Según los estudios de Lloyd (1980), en enfermos maniaco-depresivos no se ha encontrado un aumento de la pérdida temprana de los padres.

Freud, en 1917, ya afirmaba que la depresión en el adulto podía ponerse en marcha por una pérdida que reactiva los sentimientos depresivos asociados con la falta precoz de un progenitor u otro objeto amado.

## b) Factores de vulnerabilidad recientes.

### Soporte social

Según Williams (1981), la falta de soporte social predispone a la depresión por sí misma, incluso en condiciones de bajo estrés. Brugha y Conroy (1985) consideran las redes sociales como una variable social externa independiente que debería tomarse en cuenta como tal, juntamente con los influjos biológicos internos y los trazos de personalidad. El soporte social puede tener sobre el origen de la depresión un papel directo (etiológico), condicional (predisponente) y un papel indirecto en interacción con los agentes precipitantes.

"Debemos tener en cuenta que el Soporte social es un concepto fundamentalmente subjetivo y depende de la percepción de la red social como fuente de apoyo" (Ezquiaga Terrazas, en: La depresión y su diagnóstico, Ayuso Gutiérrez, 1987).

Existen escalas ("Escala de Adaptación General", González de Rivera, 1980) que tienen en cuenta estos factores.

Especial papel juega la FAMILIA. La existencia de unas relaciones de buena calidad con el cónyuge o el compañero y demás miembros de la familia forma parte de la trama fundamental del soporte social. La falta de una relación confidencial actúa como un agente depresógeno directo (O'Neil et al., 1986).

El soporte social, en sentido más amplio, conduce al sistema de las redes sociales. En este sistema se incluyen las de primer orden (familiares y amigos íntimos), segundo orden (amigos corrientes y compañeros de trabajo) y tercer orden (vecinos y amigos de los amigos). La función principal del soporte se debe a las relaciones de confianza íntimas, siendo secundarias las relaciones comunitarias.

El soporte social tiene una función amortiguadora de los acontecimientos vitales indeseables y de la situación morbígena. El déficit del soporte social tiene influjos directos, sobre el sentimiento de soledad, y otros indirectos.

Sobre las cualidades del soporte social influyen las cualidades del yo. Algunos individuos tienen facilidad para recibir soporte de su ambiente, mientras otros no son capaces de conseguirlo.

Se han señalado cuatro factores de vulnerabilidad que incrementan el riesgo de la mujer ante la depresión: la pérdida de la madre, por muerte o separación, antes de los 11 años; la presencia en la casa de tres o más niños menores de 14 años; la falta de una relación confidencial con el cónyuge o un amigo y la falta de un empleo total o parcial. Roy (1981), señala, para la mujer, los siguientes: la historia de depresión en la familia; la falta paterna o materna antes de los 17 años; el matrimonio insatisfactorio y el desempleo, ya que la falta de progenitor antes de los 17 años, el matrimonio frustrante y el

paro laboral, son factores de vulnerabilidad también para los hombres. Este último aspecto es el más confirmado.

Un aspecto importante es la relación endogeneidad-ambiente.

Se ha pensado que el comienzo de una afección de etiología fundamentalmente genético-constitucional como la depresión endógena, debería producirse de un modo autóctono, independiente de agentes ambientales desencadenantes o provocadores, e incluso, que ese dato serviría para descartar su diagnóstico. Pero la experiencia evidencia que muchas depresiones endógenas típicas (o manías) son precipitadas por una situación estresante. Incluso hay autores que afirman que los acontecimientos precipitantes se observan más fácilmente en las depresiones endógenas. Es decir, parece existir una relación entre acontecimientos estresantes y depresión, sin posibles diferencias entre los subgrupos depresivos

#### 1.4 Aspectos psicológicos.

##### Personalidad y psicosis afectivas

La relación entre rasgos de personalidad y distintas entidades morbosas, se ha buscado desde la antigüedad y se continúa estudiando actualmente. Se presupone que determinados rasgos de personalidad pueden ser, desde un factor de vulnerabilidad, hasta la expresión subclínica latente de la enfermedad con ellos vinculada.

A lo largo de la historia, la relación entre "temperamento" o personalidad y los trastornos afectivos, se ha reflejado de manera distinta según los autores, empleando terminología propia y no siempre superponible.

Cuadro 7 (I)

DESARROLLO DE LA PERSONALIDAD PRE-DEPRESIVA	
Autor	Tipo
Hipócrates (s.IV a J.C.)....	Temperamento melancólico
Kretschmer (1921).....	Temperamento ciclotímico
Bleuler (1922).....	Temperamento sintónico
Abraham (1924).....	Carácter anal
Shimoda (1950).....	Esclerotimia
Tellenbach (1976).....	Tipo melancólico

#### 1.4.1 Hipócrates

Atribuía al exceso de bilis negra el cuadro melancólico, porque el cerebro se corrompía por exceso de ese humor.

#### 1.4.2 Kretschmer

Aporta la personalidad arquetípica del depresivo endógeno al que corresponde un biotipo pícnico y un temperamento ciclotímico. Las características de este temperamento son: la buena sintonización y la oscilación entre los polos de tristeza-euforia (hundimiento-exaltación). Son sujetos pícnicos, alegres, extravertidos, prácticos y emprendedores. De alguna forma contrapuesto al tipo leptosómico-esquizotímico, propio de los esquizofrénicos.

#### 1.4.3 Bleuler

Hace hincapié en la capacidad de sintonizar con las demás personas.

#### 1.4.4 Abraham

Describe como típica la fijación en la etapa anal, pero con elementos de oralidad (narcisísticos) que pueden favorecer la depresión por pérdida del objeto. Define como características propias del depresivo: la preocupación por el orden, el ahorro, la limpieza y la puntualidad; la obstinación y una conciencia escrupulosa. Junto a ésto, considera la dependencia como atributo oral.

Estas características, según muchos autores, serían casi privativas del depresivo unipolar, pero no hay comprobación de tales hechos.

#### 1.4.5 Shimoda

Describe el tipo esclerotímico aplicable al conjunto. Señala un núcleo esencial que denomina "retentividad de lo psíquico". "Hay una tendencia a permanecer fijados en sentimientos y pensamientos...no pueden sentirse aliviados sino tras haber realizado a fondo aquello que emprendieron".

#### 1.4.6 Tellenbach

Aporta la descripción más valiosa desde el punto de vista fenomenológico, al describir su "typus melancholicus" (etimológicamente, "tipo de bilis negra") al que considera un factor patógeno (pero no anormal) de la eclosión de la melancolía.

El tipo melancólico se parece en su estructura, a la neurosis, con dos rasgos principales: la autoexigencia en el trabajo y el apego al orden.

La ordenalidad, se manifiesta por la hipervigilancia de la conciencia moral, la escrupulosidad, la seriedad desmedida, el perfeccionismo, el exagerado afán de orden, la autoexigencia frente al trabajo y los rendimientos y una notable tendencia a la responsabilización, con una falta de medida en la valoración de lo pequeño y lo fútil.

En sus relaciones con los demás se caracterizan por vinculaciones sólidas, fidelidad, espíritu de servicio y responsabilidad hacia los demás ("el ser-para-el otro" adquiere la forma de "rendir para el otro"), la lealtad a los superiores, el respeto al orden jerárquico y los esfuerzos para solucionar los conflictos y evitar las faltas propias, "buscan la paz a cualquier precio".

La incapacidad para controlar unas exigencias excesivamente severas y precisas se manifiesta ante determinadas circunstancias, por ejemplo, una mudanza, y hace que la situación de estar-en-un-orden se transforme en una constelación situacional endotropa, un auténtico momento patógeno predepresivo. Ello ocurre cuando se produce una grave contradicción entre la ordenalidad del sujeto y las nuevas circunstancias externas.

Hay dos constelaciones predepresivas patógenas:

La constelación de la remanencia, que consiste en un -permanecer-detrás-de-sí-mismo, adherido a las aspiraciones propias, una especie de encarcelamiento dentro de los límites de su conciencia responsable. La remanencia viene dada por la incapacidad del sujeto de controlar unas exigencias pretéritas demasiado severas por encontrarse en deuda, entendiéndose ésta como un sentimiento de culpa que puede relacionarse con el rendimiento propio o con la ordenación legal inscrita en las esferas religiosa y ética. El sujeto toma por culpa el sentimiento de no haber cumplido el rendimiento que él mismo se había exigido. "La conciencia depresiva es, en cierto modo, una conciencia moral secularizada". Ahí reside el elemento definidor de la situación de remanencia depresiva. Esta situación obedece a una categoría temporal: el imperio de la culpa pretérita.

Por otro lado, la constelación de la includencia o inclusión, por la que el sujeto queda limitado a una vida demasiado estrecha, encerrado dentro de unos límites, sin poder sobrepasarlos, sin poder proceder de otro modo, un encarcela-

miento dentro de sus propios límites espaciales. La inclusión se caracteriza por la reducción de la espacialidad. El sujeto es incapaz de trascender los límites de su ordenación existencial ante las exigencias planteadas por una situación de desarraigo.

Lo que une a todas las depresiones, integrándolas bajo un síndrome común, es el nudo patogénico constituido por el hundimiento endovital. Tellenbach, describe este hundimiento como una endokinesis específica. Lo que diferencia a una modalidad de depresión de otra es la naturaleza de los agentes que fuerzan esa mutación endokinética. En un polo se halla la depresión endógena cuya endokinesis se produce autóctonamente, en virtud de un hundimiento interior (idiokinesis). En el otro polo se encuentra la depresión situacional, cuyo giro endokinético está determinado por una situación que golpea uno o varios vectores constitutivos del estrato endovital (Alonso-Fernández, 1989).

#### 1.4.7 Hirschfeld (1979)

Estudió los rasgos obsesivos y otros rasgos de personalidad en pacientes con trastornos afectivos, utilizando varias pruebas, entre ellas el Inventario de Personalidad de Maudsley y el Inventario de Obsesividad de LEYTON y encontró que los pacientes depresivos demostraban mayor neuroticismo, introversión y obsesividad que los maníacos y los normales. Los pacientes maníacos diferían de los normales sólo en la obsesividad.

#### 1.4.8 Según Alonso Fernández (1986)

"Puede mantenerse la presunción de que la existencia premórbida de una conciencia moral rígida y desproporcionada incrementa el riesgo de padecer una depresión."

#### 1.4.8 Relación con la personalidad límite

Desde la observación de que algunos pacientes así diagnosticados, por su inestable sentido del yo, mejoraban con litio (Akiskal, 1983), se plantean dudas diagnósticas. Parece que este tipo de personalidad, como la antisocial, se asocian con síndromes depresivos en adultos y jóvenes. La personalidad límite suele ser muy alexitimica, por lo que es difícil que manifieste el trastorno subjetivo de la depresión. Parece aceptado que la personalidad límite constituye una de las modalidades anómalas de personalidad con alto riesgo para la depresión, generalmente de tipo unipolar no melancólica.

### 1.5 Diagnóstico clínico de las de las psicosis afectivas

CURSO (LONGITUDINAL) Criterios de CIE-9 y otros.

Según el tipo, la alternancia e intensidad de las fases y

de acuerdo con los diversos criterios revisados surge la clasificación, que será la que empleemos:

MONOPOLAR DEPRESIVA: sólo fases depresivas

BIPOLAR II: fases depresivas e hipomaníacas

BIPOLAR I: fases depresivas y maníacas

MONOPOLAR MANIACA: Sólo fases maníacas

ESQUIZOAFECTIVA { ESQUIZOMANIACA  
                          ESQUIZODEPRESIVA

En estos cuadros, síntomas de la serie esquizofrénica alternan con los afectivos, en diversas formas de curso o de fase.

### 1.6 Diagnóstico clínico de las psicosis afectivas.

#### CUADRO ACTUAL (DIAGNOSTICO TRANSVERSAL) FASE

##### 1.6.1 MANIA

Los síntomas se agrupan clásicamente en torno a tres alteraciones fundamentales: 1) ánimo eufórico/exaltado; 2) curso del pensamiento rápido; 3) psicomotricidad acelerada.

Según definición de ICD ( 8ª y 9ª revisión ) " Trastorno mental caracterizado por estado de alborozo, o excitación, desproporcionado con las circunstancias que vive el paciente y que varía desde la elevación del estado de ánimo (hipomanía) hasta la excitación violenta casi incontrolable. Son frecuentes la agresión, la ira, la fuga de ideas, la distraibilidad, la alteración del juicio y las ideas de grandeza.

Existen varias pruebas psicológicas que colaboran al diagnóstico, tanto proyectivos (Machover) como escalas (Petterson Rating of Mania, por ejemplo).

Hecho el diagnóstico clínico de fase maníaca, no cabe más que el diagnóstico de curso, monopolar (casos raros y "mien-

tras no se demuestre la aparición de la depresión") o alternando con fases depresivas.

Se acepta la endogeneidad, aunque algunos autores consideran de una forma particular los casos desencadenados por el tratamiento antidepressivo.

#### 1.6.2 FASE MIXTA

Los síntomas maníacos, alternan con los depresivos.

#### 1.6.3 FASE ESQUIZOMANIACA

Síntomas catalogables de esquizofrénicos, se combinan con los maníacos o hipomaniacos (en fase o en curso).

#### 1.6.4 FASE ESQUIZODEPRESIVA

Síntomas de la serie esquizofrénica, alternan con síntomas depresivos (en fase o en curso).

#### 1.6.5 DEPRESION

Los cuadros depresivos, por su expresión clínica y heterogeneidad, requieren un diagnóstico preciso. Desde la clínica, porque pueden aparecer en primer plano síntomas somáticos enmascaradores: "Equivalentes Depresivos" según López-Ibor Aliño; "Sintomatología propia, del mismo rango de la psíquica, en la que se expresa primordialmente la vertiente somática de los sentimientos afectados" Alonso-Fernández (1988).

"La depresión, como enfermedad de la vitalidad, se expresa por trastornos psíquicos y corporales y puede ser una enfermedad somatotrópica desde su origen" Alonso-Fernández.

Debemos considerar, además, las múltiples catalogaciones que se han hecho de la depresión según etiología, tipo de sentimientos alterados, evolución, etc.

Este apartado, por las razones anteriores, requiere una dedicación mayor.

Clásicamente se consideró la depresión como un cuadro opuesto a la manía (ni es exacto, ni aceptado hoy de forma general), pero en lo que se refiere a las alteraciones básicas, suelen ser de signo contrario. Así: 1) ánimo deprimido/eufórico-exaltado; 2) curso del pensamiento enlentecido/acelerado; 3) psicomotricidad inhibida/exaltada.

Para Alonso Fernández (1988), el diagnóstico de la depresión comprende dos etapas:

1- DIAGNOSTICO DEL SINDROME DEPRESIVO

2- DIAGNOSTICO NOSOLOGICO

#### 1.6.5.1 EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DEPRESIVO

El término síndrome se refiere a un conjunto de signos observables (los gestos, el tono de voz, la expresión, los movimientos en general) y síntomas (aportación del sujeto acerca de su estado, que será más valiosa cuanto mejor se enfoque el interrogatorio).

El diagnóstico sindrómico es básico para los diagnósticos etiológico, nosológico y subtipológico.

"Es posible efectuar una ordenación jerárquica de la totalidad de los síntomas y signos depresivos, psíquicos y corporales, en el marco de las cuatro dimensiones que sintetizan y caracterizan nuestro modelo clínico de depresión" Alonso-Fernández (1988).

Este modelo se sustenta sobre una concepción fenomenológico-estructural y sirve para el diagnóstico, tipificación, y seguimiento clínico de las depresiones. Además, hay que valorar su interés docente, puesto que ha permitido sistematizar la totalidad de la semiología en cuatro apartados, centrados cada uno de ellos en una dimensión estructural.

En la clínica, la depresión, como su nombre indica, (del latín "depreio" = "abatimiento", "descenso", "concauidad"), se traduce en un ABATIMIENTO DE LA VITALIDAD, psíquico y físico, que se extiende al estado de ánimo ( HUMOR DEPRESIVO ), la impulsividad ( ANERGIA ), la sociabilidad ( DISCOMUNICACION ) y la regulación de los ritmos ( RITMOPATIA ), LAS CUATRO DIMENSIONES O PARAMETROS DE LA ESTRUCTURA CLINICA DE LA DEPRESION

#### D i m e n s i o n e s

##### 12 Humor depresivo

Es el humor negro, sombrío y doloroso por excelencia, que implica el mayor de los sufrimientos. En torno a él, se construye la autodesvaloración, en forma de sentimientos de inferioridad, incapacidad, indignidad, penuria y/o enfermedad.

El sufrimiento de vivir es el germen psicopatológico de las tendencias autodestructivas inmanentes al cuadro depresivo.

El SUICIDIO existe siempre, como posibilidad, en los pacientes depresivos, particularmente en los endógenos (3-15 %). Angst (1981), cree que es más frecuente en los unipolares (10 %) que en los bipolares (3 %).

En la vertiente psíquica predomina la amargura y la desesperanza, sobre cuyos elementos se sobrevaloran las preocupaciones morales y las autoacusaciones con un infundado senti-

miento de culpabilidad y/o las preocupaciones económicas con convicciones de ruina y miseria, poco justificadas y que pueden llegar a los delirios típicos. El sufrimiento depresivo bloquea toda posibilidad de placer y alegría.

## 2a Anergia

La dimensión del vaciamiento impulsivo-afectivo o anergia, se manifiesta también en los planos psíquico y corporal y de forma subjetiva y objetiva.

En el plano psíquico, el vaciamiento se refleja en el pensamiento (oscuro, estrecho, lento y reiterativo), en la falta de fantasías y ocurrencias y en la incapacidad de concentración, experimentada como una pérdida de memoria. La voluntad depresiva está marcada por la dificultad de tomar decisiones. Existe la vivencia de pérdida de energía y de vaciamiento psíquico.

En el plano corporal, el descenso energético corporal abarca la lentificación y el empobrecimiento motor y vegetativo. Desciende el grado de actividad del sujeto pudiendo llegar al estupor (en la depresión endógena).

## 3a La discomunicación

Equivale a un bloqueo de la capacidad de comunicación. La innovación del modelo tetradimensional de la depresión consiste, entre otros aspectos, en considerar la discomunicación como un factor semiológico fundamental.

"La clave general de la discomunicación depresiva reside en la incapacidad de sintonizar, reforzada por la ruptura introversiva y la asociación de sentimientos de irritabilidad y desconfianza.

En clínica, se refleja la discomunicación en un empobrecimiento de la comunicación y la metacomunicación, acompañada de trastornos cualitativos, entre los que destacan la abundancia de mensajes paradójicos o contradictorios (contradicción o incongruencia entre el contenido de la comunicación y el contexto relacional). Esta alteración cuanti y cualitativa se extiende a lo largo de la emisión y la recepción jerarquizadas en varios niveles: en el sensorio-motor, mediante la disminución de la capacidad sensorial y de la motilidad expresiva; en el nivel cognitivo o intelectual, mediante el descenso de la capacidad de comprensión y del lenguaje discursivo; en el nivel afectivo, en forma de un bloqueo de la resonancia afectiva recíproca en un contexto de desconfianza, irritabilidad y quizá CELOS; y en el nivel espacial, en forma de un achicamiento del espacio individual propio y el alejamiento del espacio de los demás. También se abandona la presentación externa de uno mismo." Alonso-Fernández (1988).

#### 4B La ritmopatía

Supone la perturbación de los ciclos humanos más característicos, juntamente con la desorganización de su trama temporal.

El antecedente de la ritmopatía depresiva se remonta a la definición antropológicoexistencial de la temporalidad del depresivo, entendida como el imperio del pasado. También se altera el paso subjetivo del tiempo, que se alarga con relación al tiempo objetivo.

La alteración de los ritmos se manifiesta en los ritmos CIRCADIANOS (fenómenos rítmicos con períodos de 24 horas).

Las manifestaciones clínicas de esta alteración afectan al sueño, la alimentación, la actividad-descanso y la oscilación emocional pendular.

Pueden afectarse asimismo ritmos de período distinto a 24 horas, bien sean ULTRADIANOS o INFRADIANOS. Se altera con frecuencia el ciclo CIRCANUAL. La acumulación de recurrencias en primavera y otoño, más propia de bipolares, es un buen apoyo de este argumento.

Además del diagnóstico clínico, existen numerosas pruebas psicológicas complementarias. En este sentido, el test proyectivo de Rorschach, puede resultar expresivo. Sin embargo, predominan las escalas (Hamilton) y los cuestionarios, etc.

En relación con el modelo tetradimensional de la depresión aparece un cuestionario adecuado, el Cuestionario Estructural Tetradimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión, CET-DE de Alonso Fernández, cuyos fundamentos, así como la revisión de otros instrumentos de medida y diagnóstico de la depresión, han sido estudiados por Alonso San Martín, (1985).

Como para valorar el seguimiento de la depresión son preferibles las escalas, se prepara actualmente la escala correspondiente a este modelo estructural de la depresión, con una valoración de los síntomas de 0 a 4.

En el CET-DE, la sintomatología se distribuye en cuatro grupos, correspondientes a las cuatro dimensiones.

Una puntuación igual o superior a 32 alcanzada en cualquiera de las dimensiones, supone una probabilidad del 90 % de tener un cuadro depresivo. Con las puntuaciones obtenidas en cada una de las dimensiones obtendremos un "perfil". Este depresograma es fácil de interpretar. Generalmente los depresivos endógenos, tienen altas puntuaciones en todas las dimensiones.

Existe una forma abreviada del CET-DE, constituida por los ítems que estadísticamente eran más adecuados para un rápido diagnóstico.

"El concepto de ENFERMEDAD DEPRESIVA se sustenta sobre cuatro ejes o planos:

1º Eje semiológico: comprende un conjunto de signos y síntomas agrupados, desde el punto de vista estructural, en cuatro sectores o dimensiones: el hundimiento energético-vital, el humor depresivo, el trastorno de la comunicación y la alteración de los ritmos.

2º Eje patogénico: consiste en la alteración del funcionamiento de los sistemas transmisores, especialmente el descenso de la actividad noradrenérgica en el cerebro, originado por la hiposensibilidad de los receptores postsinápticos.

3º Eje terapéutico: basado en la respuesta a los antidepresivos, que, en líneas generales, son estimulantes noradrenérgicos, pero que fuera de los cuadros depresivos, no tienen acción terapéutica. Es esta una comprobación diagnóstica "ex iuvantibus", es decir, la confirmación del diagnóstico mediante el logro de una respuesta terapéutica rápidamente favorable.

42 En cuanto al eje etiológico: la distribución de los factores abarca una amplia escala que se extiende desde la endogeneidad hasta los trastornos de tipo somático, pasando por las situaciones sociales aflictivas, estresantes, críticas e incommunicantes y la personalidad neurótica.

#### 1.6.5.2 DIAGNOSTICO NOSOLOGICO

Se trata de determinar la modalidad de enfermedad depresiva presente. Cuando es posible, este diagnóstico cursa por la vía etiológica, mediante el estudio de los datos familiares, la personalidad previa, la situación, los acontecimientos de vida, las sustancias administradas (medicamentos de acción terapéutica o profiláctica) y los trastornos somáticos, con el concurso de algunos datos semiológicos y evolutivos que mantengan una cierta correspondencia con alguna clase etiológica de depresión.

La experiencia clínica conduce a la distinción de cuatro clases de enfermedad depresiva, es decir, cuatro entidades nosológicas o diagnósticas que son: ENDOGENA, SITUACIONAL, NEURÓTICA Y SINTOMÁTICA

##### 1a DEPRESION ENDOGENA (pág, 37)

Considerada de determinación genética, propia de la personalidad pícnico-sintónica, con presencia de parientes de primer y segundo grado afectos de depresión bipolar o unipolar, con antecedentes hipertímicos (depresión bipolar equivalente a la psicosis maníaco depresiva) o sin antecedentes hipertímicos conocidos hasta el momento, con un curso evolutivo, generalmente multifásico y con buena respuesta al tratamiento medicamentoso de las fases o de la prevención de las recurrencias.

El arquetipo del cuadro clínico de la depresión endógena es la MELANCOLIA, entendiéndose por tal, un cuadro depresivo intenso y suficientemente completo, adscrito a la psicosis maníacodepresiva.

Kurt Schneider, en 1920, conceptúa la depresión endógena como un trastorno primario de los sentimientos vitales y nombra el trastorno depresivo fundamental como depresión o tristeza vital. Así, de las psicosis afectivas, aísla el trastorno fundamental de la melancolía como una TRISTEZA VITAL, y el de la manía, como una EUFORIA VITAL. También señala que ambos sentimientos son cualitativamente distintos de la tristeza y alegría habituales.

#### 2a DEPRESION SITUACIONAL

Comprende aquellas depresiones determinadas primordialmente por circunstancias psicosociales conflictivas o traumatizantes. Su agente principal es una situación difícil prolongada. Por situación se debe entender el modo esencial de la relación existente entre la persona y su ambiente, el corte transversal entre el yo y su mundo.

Se diagnostica tras haber excluido la endógena. El antecedente histórico es la depresión reactiva, pero tiene con ella tres diferencias, además del nombre; su etiología, estructurada en forma de una situación; no ser catalogada como una reacción vivencial, entre otras cosas porque no cede, en general, al suprimir la situación depresógena; la de implicar ciertas alteraciones biológicas neuroquímicas, acompañada de una alta sensibilidad a los fármacos antidepressivos. Se relaciona con ciertos acontecimientos vitales, situaciones depresógenas, factores de vulnerabilidad y personalidad inseguro-anancástica.

#### 3a DEPRESION NEUROTICA

Incluye aquellas depresiones en cuya determinación han tomado un papel primordial los factores neuróticos. Se relaciona con el tipo de personalidad neurótica.

#### 4a DEPRESION SINTOMATICA

El factor etiológico primordial consiste en un trastorno del organismo producido por una enfermedad orgánica o física o por la administración de algún medicamento o droga.

## 1.7 Tratamiento y profilaxis de las Psicosis Afectivas

No está dentro del enfoque del trabajo el estudio de neurolépticos, antidepresivos u otros fármacos empleados en el tratamiento de las fases, ni tampoco los de acción profiláctica (carbamacepina, ácido valproico, clonacepán, etc). Se trata de valorar la acción profiláctica del carbonato de litio.

## 1.8 Síntesis de criterios diagnósticos

La existencia de varios sistemas de diagnóstico y clasificación de las psicosis afectivas (muchas veces no superponibles) y la utilización indistinta de los mismos en la bibliografía, hace necesario un resumen para encuadrar en qué grupo se incluirían nuestros pacientes desde las perspectivas clasificadoras más comunes.

### 1.8.1 ICD, 8ª y 9ª revisiones.

Con arreglo a estos criterios, los pacientes elegidos entrarían en las categorías:

#### ICD-8

296.1	Psicosis	maniaco	depresiva,	tipo	maniaco
296.2	"	"	"	"	depresivo
296.3	"	"	"	"	circular
295.7	"		Mixta	(esquizofrenia y P.M.D.)	

#### ICD-9

296.0	Psicosis	maniaco	depresiva,	tipo	maniaco
296.1	"	"	"	"	depresivo
296.2	"	"	"	"	circular, fase maniaca
296.3	"	"	"	"	circular, fase depres.
296.4	"	"	"	"	circular, mixta

El proyecto del ICD-10, aunque sin carácter oficial, se ha revisado para comprobar que, los criterios de la OMS se acercan a otros vigentes, aceptando las Psicosis Esquizoafectivas como entidad independiente.

1.8.2 De acuerdo con los criterios de San Luis, se encuadrarían como depresiones primarias.

1.8.3 Del RDC, se considera la división:

BIPOLAR I: Trastorno depresivo bipolar con manía. El paciente ha cumplido alguna vez en su vida los criterios diagnósticos para la manía y la depresión.

BIPOLAR II: Trastorno depresivo bipolar con hipomanía. El sujeto, alguna vez en su vida, ha cumplido los criterios diagnósticos para el trastorno hipomaniaco, y para el depresivo.

1.8.4 Del DSM-III y DSM-III R

Se tienen en cuenta, dentro de los Trastornos Afectivos Mayores y centrándose en el polo depresivo, la depresión mayor (melancolía y los síntomas psicóticos congruentes/no con el estado de ánimo). También se consideran el Patrón Estacional y la Intensidad.

1.8.5 Atendiendo a los estudios de Winckur

Se valoran los antecedentes familiares fuera del círculo depresivo, considerando el alcoholismo y la personalidad antisocial. De igual forma, se considera la psicopatología entre los familiares de 2º grado.

1.8.6 Kraepelin

Siempre se ha tenido como cercana y valiosa referencia la clasificación original de Emil Kraepelin, que no por estar distante en el tiempo, lo está de la realidad clínica.

## 2.1 Aspectos históricos

Su nombre, debido a Berzelius, hace referencia al hecho de haber sido hallado en las piedras.

Desde su descubrimiento por Arfwedson, en 1817, y debido a que Lipowitz observó la gran solubilidad en agua del urato de litio y a que en él se deshacían los depósitos de ácido úrico de los cartílagos, se sugirió su empleo, desde 1850, para el tratamiento de la gota, de la litiasis renal, de la uremia y del reumatismo. Sin embargo, en el ser vivo, las concentraciones de sodio y potasio, interfieren de tal manera con esta solubilidad que, para conseguir un efecto terapéutico en este sentido, habría que emplear dosis tan elevadas que resultan tóxicas.

Poco después, se empleó el bromuro de litio en el tratamiento de la epilepsia, aunque esta sal no tiene ninguna ventaja sobre las que se emplearon con la misma finalidad.

En 1886, Lange escribió un trabajo sobre el empleo de Li en psiquiatría, especialmente en la melancolía.

A finales de los años 40, se difundió el empleo del cloruro de Li como sustitutivo de la sal común en enfermo cardíacos o edematosos, pero se produjeron algunas complicaciones graves, que llevaron a catalogarlo de muy peligroso (Talbot, 1950) y su uso terapéutico se abandonó. Hoy se sabe que aquella elevada toxicidad se debía tanto a las dosis excesivas e

incontroladas, como al insuficiente aporte de cloruro sódico y al hecho de que la mayoría de aquellos enfermos tenían una función renal defectuosa.

En 1949, Cade publicó su trabajo en el que cuenta cómo, casi por casualidad, llegó al descubrimiento del efecto beneficioso del Li en la agitación. Primero observó que los cobayas a quienes se les inyectaba Li, entraban, a los pocos minutos, en un estado de letargia y apatía. Cade decidió entonces probarlo en la clínica en dos condiciones diferentes: la excitación maníaca y la epilepsia. El primer efecto se comprobó ampliamente, no así el segundo. El trabajo de Cade tuvo poca repercusión porque había sido publicado en una revista australiana de poca difusión y porque tampoco contaba con la ayuda que la industria farmacéutica presta a la investigación y difusión de otros fármacos de síntesis más complicada. Noack y Trautner, en 1951, comprobaron sus beneficiosos efectos en la manía. Después se fueron comprobando su eficacia como preventivo de la recurrencia de las fases maníacas y depresivas y algunas de las demás acciones hoy conocidas.

Su difusión ha sido muy lenta, con la excepción de los Países Escandinavos, donde en 1953, Stromgren confió a sus discípulos Schou y Bastrup el estudio del trabajo de Cade.

Desde esa fecha, entra plenamente en la historia de la Psiquiatría. Para muchos autores supone, con neurolépticos y antidepresivos, uno de los tres hallazgos más importantes de la era moderna de la farmacopsiquiatría.

## 2.2 Características generales de los elementos del grupo I A del Sistema Periódico. (Metales Alcalinos)

El grupo comprende: litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio.

Dentro de ellos hay que diferenciar rubidio (Rb) y cesio (Cs) que, aunque presentes en organismos vivos, no ejercen acción biológica definida, del sodio (Na) y potasio (K), que son esenciales para todos los organismos, y del litio (Li) que ejerce una acción terapéutica y tóxica a ciertas concentraciones. Como cifras medias, las cantidades de estos elementos que existen en los seres humanos adultos son: Li, 2,2 mg; Na, 100 gr; K, 140 gr; Rb, 320 mg; Cs, 1,5 mg.

Las características químicas más interesantes de los cationes de estos elementos que afectan a su acción biológica son:

- a) cationes de configuración electrónica externa  $s^2 p^6$  y, por lo tanto, muy estables.
- b) no presentan propiedades ácidas y en disolución acuosa no se hidrolizan. El carácter ácido o básico de las sales de los metales alcalinos se deben siempre al anión.
- c) son inertes desde el punto de vista redox por ser de valencia fija, y no participan en procesos biológicos redox.
- d) no forman complejos estables, aunque interaccionan con

ligandos macrocíclicos del tipo de poliésteres cíclicos y polipéptidos cíclicos (ionóforos) formando unos complejos que ofrecen interés para explicar el mecanismo de transporte activo de los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana.

e) tienen poco poder polarizante y por ello no actúan como ácidos de Lewis en reacciones enzimáticas hidrolíticas.

f) prácticamente casi todas sus sales son solubles en agua y, en especial, con los aniones posibles en líquidos biológicos, por lo que no se presentan dificultades de absorción por formación de sales insolubles.

g) los cationes se encuentran fuertemente hidratados en disolución acuosa. La energía de hidratación y el número de moléculas de agua coordinadas es mayor al disminuir el radio del catión. Por ello se cumple que:  $r_{\text{Na}^+} < r_{\text{K}^+}$ , mientras que:  $r_{\text{Na}^+} \text{ hidratado} > r_{\text{K}^+} \text{ hidratado}$ . El número de moléculas de agua coordinadas es de 16,6 para el  $\text{Na}^+$  y sólo 10,5 para el  $\text{K}^+$ . Esto implica que el catión  $\text{K}^+$  hidratado tiene mayor movilidad iónica que el catión  $\text{Na}^+$  hidratado, lo que tiene un gran significado bioquímico.

El catión  $\text{Li}^+$  presenta algunas diferencias y, en especial, un mayor poder polarizante, que los restantes cationes alcalinos debido a que es menor su radio iónico ( $r_{\text{Li}^+} = 0,60 \text{ \AA}$ ). Se asemeja en algunos aspectos con el catión  $\text{Mg}^{++}$  (analogías diagonales) y también con el  $\text{Ca}^{++}$ .

## 2.3 Farmacología del litio

### 2.3.1 Generalidades

Se halla presente en la Naturaleza, generalmente en forma de silicatos, y su proporción media en la corteza terrestre es de 30 p.p.m. Con la dieta alimentaria se ingieren unos 2 mgs de litio diarios. Las aguas de suministro público contienen una escasa cantidad. Algunos estudios epidemiológicos correlacionan la ausencia de litio en el agua de bebida de ciertas regiones con el aumento de enfermedades mentales. Las aguas de las fuentes de Vichy, Perrier, Appolonaire, en Francia, son las más ricas.

Un ser humano adulto contiene en su organismo aproximadamente 2 mgs de Li repartido en tejidos y órganos, aunque la mayor parte se localiza en el tejido óseo. La acumulación de Li en la glándula tiroidea, en el caso de ingestiones excesivas por tratamientos terapéuticos, conduce a un hipotiroidismo.

En clínica, se emplea en forma de sales, derivadas de ácidos orgánicos (acético) e inorgánicos (carbónico). La más común es el carbonato ( $\text{Co}_3 \text{Li}_2$ ). La parte activa, en cualquier caso, es el catión.

Las formas farmacéuticas habituales en clínica son los comprimidos, algunas veces jarabes (citrato de litio) y cápsulas. Al principio se preparaba en sellos. Los comprimidos usados en este estudio contienen 400 mgs de carbonato de Li.

Los usos clínicos son diversos, bien como tratamiento del cuadro o como preventivo. Se ha empleado, además de en las psicosis afectivas, en el control de la agresividad, en la tensión premenstrual, en el alcoholismo, en el bloqueo de los "highs" inducidos por anfetaminas, etc.

### 2.3.2 Farmacocinética (L.A.D.M.E.)

#### 2.3.2.1 Liberación:

Los comprimidos empleados contienen 400 mg de carbonato de litio y son de liberación retardada. La utilización de formas farmacéuticas cuya destrucción en el tubo digestivo sea lenta tiene grandes ventajas, no solamente porque simplifican el problema de su administración, sino también porque los efectos secundarios son menores, al no alcanzarse puntos de litemia tan elevados, y mantener una concentración más uniforme a lo largo del día (Amdisen, 1969).

Hoy existen formas retardadas que parecen reunir más ventajas.

Cuadro 8 (I) Relación de preparados de litio disponibles

Nombre registrado	Forma	Cantidad
Cibalith	Lithium cytrate syrup	8 mEq/5 ml
Lithobid	Lithium carbonate, slow release	300 mg
Eskalith	Lithium carbonate	300 mg
Eskalith CR	Lithium carbonate, slow release	450 mg
Li Carbonate	Lithium carbonate	300 mg
Lithonate	Lithium carbonate	300 mg
Lithotabs	Lithium carbonate	300 mg
Plenur*	Carbonato de litio	400 mg

### 2.3.2.2 Absorción

Los compuestos de litio se absorben de forma completa y rápida en el tracto gastrointestinal. Sólo una pequeña parte (1 % de lo ingerido) se pierde por heces en casos y condiciones normales. Sin embargo, en algunos pacientes las pérdidas son mayores, porque no se destruye el comprimido completamente y, por tanto, no hay liberación total.

### 2.3.2.3 Distribución

A diferencia del Na y K, los cuales están compartimentados por las membranas celulares, el litio se distribuye de forma más homogénea en el agua corporal. Hay algún retraso en la penetración dentro del líquido cerebroespinal, pero el equilibrio entre la sangre y el licuor es casi completo a las 24 horas.

En plasma no se encuentra unido a proteínas sino que circula libremente, y se llega a un equilibrio entre la concentración plasmática y la tisular. Por ello puede utilizarse el nivel sérico como un índice bastante fiel para su dosificación. El equilibrio se alcanza rápidamente en el riñón, hígado y piel, mientras que es más lento en el músculo, huesos y cerebro (Schou, 1958). Al igual que sodio y potasio, las concentraciones intra y extracelular son diferentes, aunque en un grado mucho menor que estos iones, ya que es de un orden entre 2:1 y 4:1.

Atraviesa las membranas celulares acumulándose intracelularmente a expensas del potasio, por lo que es más elevada la

concentración en el interior de los eritrocitos que en el plasma.

Aunque se dice que no se almacena (Schou, 1969) hay condiciones en las que parece que sí sucede así (López Ibor-Aliño, 1970) pues, en los casos de intoxicación, los síntomas pueden persistir una vez que la litemia ha descendido a niveles muy bajos, lo cual no se puede explicar mas que por una acumulación intracelular del litio. Otro problema es el de la distribución diferente del litio en los diversos estados patológicos.

#### 2.3.2.4 Metabolismo

No sufre ninguna alteración, eliminándose tal como se ha ingerido.

#### 2.3.2.5 Eliminación

Casi exclusivamene por vía renal. Una pequeña parte, se elimina por el sudor, saliva y la secreción láctea.

En el riñón es filtrado por los glomérulos y, como el sodio, reabsorbido por el tubo proximal renal en un 70-85 %. Es decir, la depuración (clearance) renal del litio en el hombre oscila entre 15-30 ml/minuto (Schou, 1969) y, comparando esta cifra con el clearance de creatinina endógena (índice aproximado de la filtración glomerular) que es de 95,5 ml por minuto, se deduce que se reabsorbe en los túbulos entre el 70 y el 85 % del litio filtrado.

La depuración de litio es muy constante en cada individuo, lo que significa que la dosis en los tratamientos prolongados puede ser uniforme sin que se observen variaciones en la litemia. Sin embargo, con la edad, la depuración disminuye hasta 10 ó 15 ml por minuto y, como esta disminución es paralela a la de la creatinina, lo lógico es pensar que ambas se deben a una disminución de la filtración glomerular y que no intervienen en ellas alteraciones de la función tubular.

La constancia de la depuración persiste en situaciones anormales; no se influye por la sed, el aporte de agua, el amoníaco, los diuréticos mercuriales, las tiacidas (que actúan en el túbulo distal. La reabsorción de litio y sodio en el túbulo proximal es competitiva. Una deficiencia de sodio, que puede ser producida por diuréticos o restricción de sodio, aumenta la retención de litio, lo que aumenta los niveles séricos. Esto explica la toxicidad que tenían las sales de litio como sustitutivas del cloruro sódico en las cardiopatías.

Lo que consigue aumentar la excreción renal de litio es una diuresis osmótica (soluciones de urea) o el aumento de la secreción de bicarbonato (suero bicarbonatado, lactato sódico, acetazolamida) y la aminofilina (Thomsen, 1969), de lo cual se pueden deducir las medidas terapéuticas en caso de intoxicación. Se cree que no existe secreción tubular.

La excreción renal de litio es máxima en las primeras horas, después de que se alcancen los niveles más altos y posteriormente se hace más lenta en los siguientes días. En los adultos sanos la vida media de litio es de 24 +/- 8 horas.

En los pacientes mayores, disminuyen las tasas de filtración glomerular, y la vida media puede aumentar a 36 horas o más. También aumenta la vida media en las disfunciones renales.

### 2.3.3 Dosis y control terapéutico

Como el principio activo es el catión litio, la elección del anión depende de factores secundarios como son, sobre todo, la facilidad de manejo y preparación, efectos secundarios, precio, etc. El más empleado es el carbonato; el cloruro no se puede administrar vía oral, porque debido a su poder higroscópico, es muy difícil conservarlo en forma de tabletas. También se han utilizado el acetato y el citrato y por vía intravenosa, el cloruro.

La dosificación debe ser individual y depende fundamentalmente de dos factores: por una parte, el tipo de tratamiento para el que destine, y por otra, la depuración renal de litio del enfermo.

En el tratamiento de la manía son necesarias litemias en torno a 1,2 mEq /l. En los tratamientos preventivos, las cifras varían según autores: Schou recomendaba 0,8-1 mEq/l; López Ibor Aliño, 0,6-1 mEq /l. Actualmente hay una tendencia a mantenerse en niveles más bajos, en torno a 0,6 mEq/l. En tratamientos prolongados, se observa una tendencia a requerir menos dosis para mantener litemias terapéuticas, quizá porque al aumentar la edad del paciente disminuye la depuración renal del litio.

Las litemias referidas son las obtenidas en ayunas, sin

haber ingerido la dosis matutina del medicamento.

Una modificación que da buen resultado (López-Ibor Aliño) es aumentar la dosis del litio en los periodos de más riesgo de recurrencias (evaluados por la experiencia de fases anteriores del enfermo).

Teniendo ésto en cuenta, la dosis diaria para un adulto normal de edad media oscila entre 20 y 50 mEq de litio, el equivalente a 700-1800 mg de carbonato de litio.

Habitualmente no es necesario el estudio de la depuración de litio antes de iniciar el tratamiento. Basta con la estimación indirecta, a través de determinaciones sanguíneas, hasta ajustar la dosis. Lo que es necesario previamente, es conocer la función renal.

La dosificación de litio se rige por las mismas reglas que otros tratamientos como la insulina, dicumarínicos o heparina; es decir, no en cuanto a su efecto clínico-terapéutico, sino de acuerdo con el nivel de concentración o de actividad biológica. Sin embargo, a diferencia de los fármacos citados, tiene la ventaja de que una vez que se ajusta la dosis, ésta puede mantenerse estable durante periodos largos. A pesar de esa cierta estabilidad, que puede modificarse por muchas razones (fiebre, diarrea, vómitos, sudoración excesiva, etc), estamos obligados a realizar litemias periódicas, frecuentes hasta conseguir niveles adecuados y estables, y posteriormente más distanciadas. La realización de estas valoraciones es una práctica molesta. No obstante, indirectamente, tiene la ventaja de tener "asegurada" la toma de la medicación y el control

clínico.

Como se elimina por la saliva, se ha intentado medir la determinación del litio en ella. Se han realizado muchos trabajos sobre este tipo de control sin que su práctica se haya generalizado, a pensar de que supondría un procedimiento menos traumático para el enfermo.

Citamos uno de ellos, que por su actualidad (1989), recopila experiencias anteriores. El autor, MacKeage MJ, midió los niveles de litio en plasma, eritrocitos y saliva en 28 pacientes, para determinar la precisión de la concentración del litio en saliva y considerarlo como un predictor de los niveles de sangre y eritrocitos. El rango y niveles medios de litio (mmol/L) encontrados en los tres compartimentos fueron: plasma, media =0,72, rango 0,17-1,33; eritrocitos, media=0,33, rango 0,03-7; saliva, media = 1,21, rango 0,36-3,9. Se encontraron altos niveles de variación interindividual e intraindividual en las relaciones plasma/saliva y eritrocitos/saliva. Recomendamos, por tanto, que la determinación del litio en saliva no se use como guía para controlar la terapia con sales de litio.

El fármaco puede combinarse con otros medicamentos: los antidepresivos tricíclicos potencian su efecto y, según las observaciones de López-Ibor Aliño (1971) también los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); Los neurolépticos parecen tener una acción sinérgica.

#### 2.3.4

#### Efectos colaterales y toxicidad

El uso del litio es complicado por su bajo índice terapéutico. Litemias un poco más elevadas que las terapéuticas pueden resultar bastante tóxicas. Incluso dentro de las dosis terapéuticas los pacientes pueden experimentar efectos colaterales. Pero en general las dosis profilácticas de mantenimiento se toleran bastante bien. A veces, en los primeros días del tratamiento, aparece una leve sensación de malestar o mareo, ligera ataxia, cansancio discreto y somnolencia. El cansancio suele aparecer en situaciones de esfuerzo (paseos largos, subir escaleras). Pueden aparecer náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea, quizá debidos a la acción local del litio sobre el yeyuno, ya que Ljungberg y Paalow (1969) observaron experimentalmente una ligera hipotonía, reversible al suprimir el medicamento.

Estos síntomas pueden ocurrir algunas horas después de administrar una dosis, cuando se alcanzan los niveles más altos en sangre.

Es frecuente, desde los primeros días de tratamiento, una sensación de sed intensa y poliuria, con las características de una diabetes insípida.

Los efectos citados disminuyen iniciando el tratamiento con dosis pequeñas, utilizando preparados de liberación lenta, fraccionando la dosis o administrando AMILORIDE.

Debido a que hay variaciones en la susceptibilidad a los efectos tóxicos, la toxicidad del litio es primordialmente de

diagnóstico clínico, al cual la litemia presta confirmación. En general, signos de toxicidad de grado medio deben ser esperados con niveles superiores a 1,5 mEq/l; toxicidad severa, con niveles de 2 mEq/l, y toxicidad muy evidente, cuando los niveles son superiores a 3,0 mEq/l. En adición a la toxicidad relacionada con dosis, el litio puede producir diversas reacciones idiosincrásicas, por ejemplo dermatológicas, que pueden presentarse con cualquier nivel de litemia (Hyman, 1987).

Cuando la litemia está por encima de 4,0 mEq/l se produce un cuadro de intoxicación o envenenamiento, que supone una emergencia médica, puesto que puede ser mortal. La severidad y la reversibilidad de este cuadro dependen de los niveles y del tiempo que permanecieron altos. A veces ocurren por ingestión masiva, con fines autolíticos. La clínica de la intoxicación grave suele consistir en vómitos, diarrea, fallo renal, irritabilidad neuromuscular, ataxia, disartria, temblor, confusión, delirio, alucinaciones, estupor, coma y muerte. Existen casos descritos de fallos neurológicos permanentes como pérdida de memoria y ataxia cerebelosa tras la intoxicación aguda.

En general, la acción tóxica se manifiesta lentamente y afecta sobre todo a los sistemas nervioso central, neuromuscular, renal, cardiovascular y endocrino. Se altera la actividad neuromuscular produciéndose temblores, ataxia, etc. En el sistema nervioso central produce alteraciones de la visión, pérdida sensorial y convulsiones. Con respecto a la función renal, da lugar a poliuria y glucosuria con retención de iones alcalinos. Los síntomas endocrinos se manifiestan fundamental-

mente por un hipotiroidismo

La toxicidad del litio se debe a varias causas, en gran parte debidas a la alteración del metabolismo celular del  $K^+$ , y posiblemente a interferir en sistemas enzimáticos dependientes del  $Mg^{++}$ , dada su analogía diagonal con este catión.

La diabetes insípida que crea la poliuria inducida por el litio se atribuye a una acción inhibitoria sobre la vasopresina, disminuyendo la reabsorción de agua. La acción sobre la actividad neuromuscular parece ser debida al efecto inhibitor sobre la producción de los neurotransmisores norepinefrina y serotonina.

El hipotiroidismo subsidiario que crea la intoxicación con litio se debe a una concentración del catión en la glándula tiroides que impide la fijación de iodo, disminuyendo el contenido de tiroxina (Doadrio López, 1984).

Las causas de intoxicación se cree están en relación con el balance del sodio, con la excepción de la ingesta masiva del medicamento. Las condiciones que disminuyen el sodio, permiten el aumento de litio, por ejemplo, las deshidrataciones, las dietas pobres en sodio o la administración de ciertos diuréticos. También se citan las causas que producen sudoración excesiva, como el ejercicio pesado o la fiebre. No obstante debemos considerar que el litio se elimina por el sudor, por lo que no debería ser causa importante del aumento de litemia. Otras causas que prducen retención del fármaco pueden relacionarse con los agentes antiinflamatorios no esteroides, enfermedades renales y enfermedades de otros órganos,

como cardiopatía congestiva o cirrosis, en las que disminuye el flujo sanguíneo renal.

En la industria el litio tiene diversos usos (catalizador en la producción de materiales plásticos, agente reductor y otras acciones de interés en diversas síntesis, etc). Por sus conocidos efectos tóxicos, en Francia, se prohíbe que los menores de 18 años, trabajen en la fabricación o manipulación de la Lhitine y del litio metal (art.R.234-21 Code Travail).

(La descripción de los efectos colaterales específicos que aparecen con uso prolongado del litio, se estudian por separado).

#### 2.3.5 Mecanismo de acción

Por el momento, el mecanismo íntimo no se conoce, pero existen diversas aportaciones científicas orientadoras.

En el cerebro, inhibe el metabolismo de las catecolaminas y reduce el contenido de glutamato, por disminuir la acción de la glutamato deshidrogenasa. Este último efecto puede ser el responsable de la sedación en las fases maníacas.

El  $\text{Li}^+$  interfiere en el metabolismo de los hidratos de carbono ya que inhibe tres enzimas, activadas por el  $\text{Mg}^{++}$  y por el  $\text{K}^+$ : hexoquinasa, piruvatoquinasa y fosfatasa alcalina. Por otra parte, inhibe también la enzima adenilciclase (activada por  $\text{Mg}^{++}$ ) con la cual se transforma el ATP en AMP cíclico (Doadrio López, 1984).

#### Efectos sobre los neurotransmisores

Tiene efectos sobre la serotonina (5HT), la cual está, al

menos indirectamente, implicada en los trastornos afectivos.

Según los trabajos de Mandell y Knapp (1976), la administración de litio produce cambios bioquímicos en distintos parámetros de la síntesis de serotonina, en animales de experimentación. Hay un aumento de triptófano intracelular relacionable con el aumento de la conversión del triptófano en serotonina. Otros autores encontraron que al estimular eléctricamente los cuerpos celulares del rafe (serotoninérgicos), en las ratas, aumentaba el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito de la serotonina. Estos estudios no clarifican si el incremento en el turnover de serotonina medido por la acumulación del 5-HIAA es debido a un incremento de liberación de serotonina de las terminaciones nerviosas o a un incremento de la recaptación y/o aumento de la desaminación intraneuronal por la monoaminoxidasa. Otras veces se observa que la actividad de la triptófano-hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de serotonina, disminuye.

Aunque algunos receptores de neurotransmisores están acoplados a los canales iónicos como efectores de la señal de transducción, muchos otros, incluyendo los receptores de nor-epinefrina, dopamina y serotonina, están acoplados a enzimas que producen segundos mensajeros intracelulares. El litio tiene acción conocida sobre dos sistemas de segundos mensajeros:

a) Inhibe el receptor-mediador de la activación de la adenilato ciclasa, en un cierto número de sistemas, posiblemente, incluyendo algunos receptores de catecolaminas. Aunque

la relevancia de la inhibición de la ciclasa en los efectos terapéuticos es desconocida, ésta puede tener relación con alguno de sus efectos tóxicos. El litio inhibe la normal activación de la adenilato ciclasa por la hormona antidiurética y la TSH, lo que puede explicar parcialmente su tendencia a causar poliuria y efectos antitiroideos.

b) Por otro lado, tiene efecto sobre el sistema segundomensajero, en el cual está incluido el turnover del fosfatidilinositol (PI) de la membrana de las células para producir inositol trifosfato (IP3). IP3 actúa liberando el calcio de los depósitos intracelulares; el calcio, liberado, afecta a múltiples procesos celulares. El catión  $Li^+$  bloquea la restauración de niveles normales de PI después de que éste ha sido degradado. La importancia farmacológica de esta acción en las enfermedades psiquiátricas se desconoce por el momento, pero podría tener repercusiones importantes en el funcionamiento de receptores muscarínicos-colinérgicos, alfa-1-adrenérgicos y 5HT2 los cuales están relacionados con el turnover del PI (Hyman et al 1987).

El litio tiene otros efectos conocidos, entre los que se incluye su acción sobre bombas de intercambio iónico, con lo que posiblemente altera la distribución de sodio, potasio y calcio en las células. Estas actividades tampoco pueden ser claramente relacionadas con los efectos terapéuticos.

Se citan sus acciones sobre las prostaglandinas (inhibición de su síntesis) y sobre los receptores adrenérgicos que regulan los ritmos circadianos (normalización).

### 3 LOS TRATAMIENTOS PROFILACTICOS CON LITIO EN LAS PSICOSIS AFECTIVAS

Desde la introducción del litio en psiquiatría surgieron numerosos estudios sobre su acción terapéutica. En los primeros se buscaba confirmar la eficacia y compararla con la de otros medicamentos. Además se intentaba definir su espectro de acción (dentro y fuera de los trastornos afectivos), la relación dosis-efecto y valorar sus posibles complicaciones.

Su acción profiláctica en los trastornos afectivos recurrentes se conoció pronto y ha sido también objeto de investigaciones.

Quizá por la existencia de un determinado grupo de pacientes (cuyo porcentaje está en torno a un 30 %) que no responde a la acción preventiva del fármaco, las investigaciones se multiplicaron, tratando de encontrar diferencias entre los enfermos que responden y los que no lo hacen o lo hacen parcialmente.

Debido a los efectos adversos que todo medicamento tiene, especialmente si se emplea durante largos períodos de tiempo, conviene precisar al máximo las indicaciones, y en este sentido, se orientan la mayoría de los estudios actuales.

Los PREDICTORES DE EFICACIA se han buscado entre las variables sociodemográficas, los factores genéticos, psicológicos, clínicos y bioquímicos. Los hallazgos son diversos y, en ocasiones, discordantes.

Dos figuras claves en el desarrollo del tratamiento con litio han sido, según Schou, (Schou, 1988) John Cade, quien descubrió su acción antimaniaca, y Poul Ch. Baastrup, quien valoró su acción profiláctica en las fases maníacas y en la depresión recurrente.

La publicación de los hallazgos de Cade en 1949, estimuló a otros psiquiatras de Australia, como Noack y Trautner, a usar el litio en las psicosis afectivas. Poco tiempo después, la acción terapéutica del Li se confirmó en Europa por Schou en 1954.

Durante muchos años se debatió sobre la acción profiláctica del medicamento. Hoy está completamente aceptada y su uso extendido en todos los países. En Inglaterra, Noruega, Suecia, Dinamarca, Canadá y EE.UU se cree que una persona de cada 1000-2000 está bajo el tratamiento.

No es objeto de este trabajo la recopilación de los anteriores, pero es básico para el mismo la ordenación cronológica (por falta de otro hilo conductor) de algunos estudios. Unos por su valor histórico, otros porque han servido de modelo metodológico y para comparación de resultados. (\*\*)

### 3.1 RELACION CRONOLOGICA DE ALGUNAS PUBLICACIONES

#### 3.1.1 - Año 1949 -

- Se publica en Australia el trabajo de Cade sobre el efecto del Li en la excitación psicótica (Cade, 1949).

#### - Año 1951 -

- Noack y Trautner, en Australia, publican los efectos del litio en la psicosis maniaca. (Noack and Trautner, 1951).

#### - Año 1954 -

- Schou et al. hacen sus primeras publicaciones sobre el uso del litio (Schou et al., 1954).

#### - Años 1958, 1959 y 1960 -

- Aparecen nuevas publicaciones, en Europa, sobre las características y usos del litio (Schou et col 1958) y (Schou y col, 1959).

- Un psiquiatra inglés, G.P. Hartigan y otro danés, P.C. Baastrup, observan que pacientes maniaco-depresivos tenían menos depresiones o dejaban de tenerlas cuando tomaban litio durante un tiempo, para tratar las fases maniacas. Baastrup inició un estudio sistemático sobre tratamiento con litio en

el Hospital Psiquiátrico de Glostrup, Dinamarca. El estudio fue terminado seis años más tarde, en colaboración con Schou, y es un seguimiento largo de pacientes con frecuentes recaídas. Se confirmó que este tratamiento permite disminuir las recaídas, tanto de las fases maníacas como de las depresivas, o lograr su completa desaparición.

3.1.2

- Año 1963 -

- Hartigan publica un trabajo sobre el uso de las sales de litio en los trastornos afectivos ( Hartigan, 1963 ), y Schou, sobre " normotímicos " (Schou,1963).

- Año 1964 -

- Baastrup publica : "El uso del Li en la psicosis maníaco-depresiva" ( Baastrup,1964 ).

- Año 1967 -

- Baastrup habla del Li como AGENTE PROFILACTICO. (Baastrup, 1967).

- Año 1968 -

- Dyson (1968), utilizó con éxito el litio en cinco pacientes con depresiones recurrentes, tres de los cuales presentaban enfermedad maníaco-depresiva.

\*\* - Schou (1970) advierte que algunos de los fracasos a la acción profiláctica del litio pueden deberse a FALLOS EN LA TOMA DE LA MEDICACION, BAJOS NIVELES DE LITIO EN SANGRE Y A EFECTOS SECUNDARIOS, que llevan a abandonar el tratamiento.

\*\* - Mella (1970), en un ensayo doble ciego en trastornos afectivos recurrentes, demostró que la DURACION MEDIA DE LOS PERIODOS DE REMISION en los pacientes tratados con litio, era casi dos veces superior a la del grupo testigo.

\*\* - También en 1970, un grupo de psiquiatras publicaron sus experiencias sobre 244 enfermos de los que 134 fueron estudiados por Baastrup y Schou, en Gostrup; 67 por Angst y col, en Zurich y 43 por Grof y col, en Praga.

Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos: maníaco-depresivos bipolares, depresivos recurrentes y esquizofrénicos con trastornos afectivos, y se comparó EL NUMERO DE EPISODIOS PATOLOGICOS APARECIDOS EN UN MISMO LAPSO DE TIEMPO, SIN TRATAMIENTO Y BAJO LA ACCION DEL LITIO RESPECTIVAMENTE. En los tres grupos se comprobó una reducción estadísticamente significativa de los episodios patológicos durante el periodo de tratamiento con litio (reducción del 67 % en maníaco-depresivos, del 57 % en depresiones recurrentes y del 49 % en los trastornos ciclotímicos de algunas esquizofrenias).

También se comparó la DURACION DE LOS EPISODIOS PATOLOGICOS y se halló una reducción significativa de los mismos en

los pacientes sometidos a tratamiento, además de un ALARGAMIENTO EN LA DURACION DE LAS FASES NORMOTIMICAS de un 61 %

- López-Ibor Aliño (1970), valora la situación del empleo de litio en los trastornos afectivos con aportación de su propia experiencia en ese campo.

- Steinbrook y Chapman . (1970), encuentran que las puntuaciones en la escala de Acquiescence del MMPI correlacionaban con las respuestas al tratamiento con litio.

#### 3.1.4 - Año 1971 -

- Cabe citar los trabajos de Coppen sobre la acción profiláctica del litio en los trastornos afectivos (Coppen A. et col. 1971). En un estudio doble ciego, observó que tres de diecisiete pacientes bipolares en tratamiento profiláctico con litio, no mejoraban.

- Coppen, Noguera, Bailey, Burns, Swani, Hare, Gardner y Maggs (1971), pertenecientes a cuatro distintos centros británicos, exponen los resultados de un estudio doble ciego sobre 65 pacientes que presentaban trastornos afectivos recurrentes. Encuentran que los pacientes que reciben litio presentan, de forma estadísticamente significativa, menos EPISODIOS PATOLÓGICOS que los que reciben placebo.

- Egli H., de la Policlínica Psiquiátrica de Zurich, (1971), encuentra que la valoración estadística de 45 pacientes con enfermedades afectivas fásicas tratadas profilácticamente con litio, demostraba un descenso altamente significativo en la FRECUENCIA de las fases de la enfermedad.

3.1.5

- Año 1972 -

- Hullin R.P. (1972) estudió, durante un promedio de 40 MESES, a un grupo de 69 pacientes con trastornos afectivos recurrentes. El PROMEDIO DE ADMISION EN EL HOSPITAL por episodio de manía y/o depresión durante el período que fueron tratados con litio, fue del 0,55 %, mientras que durante un período similar (40 meses) antes de iniciar el tratamiento con litio, el promedio de admisiones había sido del 3,36 %.

- Mendlewicz, (1972) publica: "HISTORIA GENETICA como un PREDICTOR de la respuesta al litio en la enfermedad maniaco-depresiva," donde afirma que los antecedentes de MANIA en familiares de primer grado, se asocian con buenos resultados.

A partir de estos trabajos queda claramente establecido que el litio transforma la evolución de las psicosis maniaco-depresivas. Pero la EFICACIA es IRREGULAR. Varía según los diagnósticos, y se sospecha que otros muchos factores están implicados. Los estudios se multiplican y se realizan seguimientos prospectivos durante mayores períodos de tiempo.

- Prien (1973), afirma que el 31 % de los pacientes tratados con litio recaen, y que los pacientes bipolares que han sido diagnosticados previamente de ESQUIZOFRENIA, responden peor a la profilaxis con litio, que los bipolares clásicos.

- Stallone (1973), indica que 8 de 25 pacientes bipolares, recaen durante un tratamiento con litio, en un estudio doble ciego.

- Año 1974 -

- Dunner y Fieve (1974), en EE UU, como el anterior, estudian los factores clínicos implicados en los fallos a la acción profiláctica del litio. Durante un período de 6 a 66 MESES siguieron la evolución de 55 pacientes MANIACO-DEPRESIVOS BIPOLARES exclusivamente, (subdivididos en BIPOLAR I y II según hubieran sido o no, hospitalizados por manía) sometidos a tratamiento con litio.

Observaron que 27 de los 55, tuvieron recaídas. Estudiaron varios datos clínicos para determinar si alguno de ellos PREDICE las recaídas, encontrando que los CICLADORES RÁPIDOS (aquellos que tienen cuatro o más fases en un año) son los que evolucionan peor, aunque tienen algunas ventajas con el tratamiento. Encuentran también, que las recaídas de los que no son cicladores rápidos, ocurren principalmente DURANTE EL PRIMER AÑO del tratamiento con litio.

Los criterios para la valoración fueron las HOSPITALIZACIONES O TRATAMIENTOS que los pacientes necesitaron, por depresión o manía.

- Prien (1974) publica un nuevo artículo sobre la acción profiláctica del litio en la enfermedad afectiva recurrente.

3.1.7

- Año 1975 -

- Fieve (1975), sometió a pacientes DEPRESIVOS UNIPOLARES RECURRENTES a un estudio en el que se comparaba el carbonato de litio con un placebo. La eficacia del litio se puso de manifiesto por una disminución significativa de la FRECUENCIA de los episodios y de la INTENSIDAD de la depresión.

- Año 1976 -

- Prien y Caffey (1976), analizan los resultados de un estudio interhospitalario sobre la eficacia profiláctica del litio en la DEPRESION RECURRENTE en términos de DOSIS. Encuentran que niveles entre 0,5-0,7 mEq/l y dosis menores de 1000 mg/d, eran relativamente ineficaces en la prevención de recurrencias. Niveles entre 0,8-1,0 mEq/l y dosis superiores a 1000 mg/d se asociaban con una baja tasa de recaídas.

En este estudio, el seguimiento de los enfermos duró dos AÑOS y los criterios de evaluación fueron LOS EPISODIOS AFECTIVOS QUE REQUIRIERON HOSPITALIZACION O TRATAMIENTO. Al mismo tiempo, se valoró la INTENSIDAD de la sintomatología por medio de una escala.

- Fieve (Fieve R.R. et al.,1976), en una publicación ("Profilaxis con Li en la depresion en pacientes Bipolar I, Bipolar II y Unipolares), afirma que la acción profiláctica del litio en pacientes bipolares I (maníacos) y bipolares II (hipomaníacos), está bien documentada. Sin embargo, la de las fases depresivas de los bipolares I y II y de la enfermedad unipolar, no ha sido suficientemente investigada en anteriores estudios y plantea un seguimiento de cuatro años, en pacientes no ingresados, utilizando litio o placebo. Indices valorativos fueron : FRECUENCIA de los episodios depresivos (media del nº de episodios, por paciente y año); SEVERIDAD de las fases y recaídas debidas a DEPRESION en el TIEMPO de estudio.

En los bipolares I, las diferencias fueron significativas estadísticamente en cuanto al nº de episodios y recaídas por depresión, entre los tratados con litio y los que tomaron placebo; en los bipolares II, hubo diferencias en todos los indices, pero no se pudo obtener significaciones estadísticas; en el grupo de los unipolares, mejoraron tres índices.

Se cuestiona la comparación entre la eficacia preventiva del litio frente a los antidepresivos tricíclicos en los unipolares depresivos.

- En 1976, Lobo, hace una evaluación retrospectiva de 100 pacientes tratados con litio y estudia algunos aspectos de la historia natural de la enfermedad maniaco-depresiva (Lobo A. y col, 1976).

- Fieve (Fieve R.R., 1977) publica un estudio sobre el uso clínico del litio en los trastornos afectivos.

- Sullivan et al, (1977) afirman que la actividad de la monoamino-oxidasa de las plaquetas predice la respuesta al tratamiento con litio en enfermos maniaco depresivos. En el grupo de los de buena respuesta, es similar al grupo control; en el grupo de peor respuesta, la actividad de la enzima disminuye.

- Año 1978 -

- Ananth (Ananth J. and Pecknold JL, 1978), en un trabajo sobre la eficacia del litio, establece como PREDICTORES, los siguientes: diagnóstico de trastorno afectivo primario; menos de cuatro episodios dentro del año; rasgos psicóticos; historia familiar de enfermedad bipolar y buena respuesta al litio en familiares.

Este autor estima que los pacientes con menos de uno o dos episodios por año, no deben tratarse con litio.

- Flemenbaum et al. (1978) consideran como predictor la relación RBC/plasma. Tienen la relación más elevada los que mejor responden al tratamiento.

- Año 1979 -

- Rosenthal (Rosenthal N. and col, 1979) estudió los síntomas psicóticos de bipolares I y, utilizando el Life Table Method, concluyó que los SINTOMAS PSICOTICOS durante la fase MANIACA parecen asociarse con buena respuesta a la profilaxis con litio.

- Ananth, (Ananth et col, 1979) en un grupo de 54 maníaco-depresivos, entre los que sólo dos tercios respondieron bien al litio, intentó predecir la respuesta, utilizando 64 variables.

Mujeres, pacientes con previos episodios maníacos, inicio de la enfermedad con una fase maníaca y personalidad premórbida ciclotímica fueron indicadores de respuesta favorable a tratamientos largos con litio. Pacientes con depresiones tardías, severa ansiedad, pensamiento desordenado y aquellos con puntuaciones más altas en las escalas de Psychopathic Deviate y Paranoia del MMPI, tuvieron pobre respuesta al litio.

3.1.9

- Año 1980 -

\*\* - Faravelli (Faravelli et col, 1980) en la Clínica del Litio del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Florencia, estudió 38 pacientes con trastornos afectivos recurrentes, durante un período de 3-8 AÑOS; veinticuatro (75 %) tuvieron buena respuesta, definida como una DISMINUCION DE UN

50 % AL MENOS DE RECURRENCIAS DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO CUANDO SE COMPARA CON EL PERIODO PREVIO AL TRATAMIENTO.

Este resultado fue obtenido a pesar del hecho de que los niveles plasmáticos de litio fueron mantenidos entre 0,40-0,80 mEq/l, un rango más bajo del recomendado. Sin embargo, los pacientes que algunas veces tienen valores de litemia inferior a 0,40 mEq/l, tienen un significativo aumento de recaídas. Algunos factores (enfermedad bipolar, patrón de síntomas típicos, y, probablemente, historia familiar de trastornos afectivos) se asociaron con evolución favorable. Sin embargo, la ausencia de aquellos no predijo una pobre respuesta en más del 40 % de los casos.

Concluyen que se puede empezar el tratamiento cuando se ha encontrado un diagnóstico de trastorno afectivo.

\*\* - Prien (Prién R. in: "Lithium in Medical Practice", Ed. by Johnson N., 1980), vuelve a referir y ampliar los predictores. Claro diagnóstico de enfermedad bipolar, historia familiar de enfermos bipolares y respuesta positiva al litio en familiares de primer grado, serían predictores positivos. Los negativos incluyen los síntomas atípicos de la enfermedad (delirios no típicos de la fase, alucinaciones u otros síntomas), historia de alcoholismo o abuso de drogas no asociada con los cambios de la fase, tres o más episodios de enfermedad dentro de un año y fallos para completar estudios en tratamientos previos.

Aclara que ninguna de las variables garantiza buena respuesta, pero deben considerarse, y debe considerarse también,

que hay riesgo por indicar el litio profilácticamente y por no indicarlo.

\*\* - Coryell y Winokur (in: Lithium in Medical Practice. Ed. by Johnson N, 1980) Señalan los INDICADORES FAMILIARES sugiriendo:

- 1 La información de la historia familiar extendida a familiares de segundo grado.
- 2 La clara presencia de familiares de primero y segundo grado con enfermedad de tipo bipolar.
- 3 La ausencia de una clara historia de familiares bipolares, podría ser usada como predictor, pero tiene menos peso que la presencia de familiares enfermos bipolares.
- 4 La posibilidad de que la presencia de un cicladador rápido pueda invalidar la significación de una positiva historia familiar.

\*\* - Johnson, F.N. (Lithium in Medical Practice, Johnson F. N. ed., 1980) estudia los predictores de la respuesta al tratamiento con litio. Señala los estudios de Donnelly empleando el MMPI, que encuentra correlaciones entre altas puntuaciones en la escala de Acquiescencia (aceptación, conformidad) y buena respuesta.

Medidas de obsesividad: Kerry y Orme usando el Middlesex Hospital Questionary (MHQ) observan que los pacientes que responden tienen más la puntuación en obsesividad. Asocian el hecho con la mayor regularidad en la toma de la medicación.

De alguna manera, las dos conclusiones están en la misma línea, y probablemente se relacionen con la mejor aceptación de la medicación.

- Del Vecchio utiliza datos de la membrana celular como PREDICTORES (Del Vecchio et col, 1981); en los pacientes que no responden bien al tratamiento, es más frecuente el antígeno HLA-A3 que en los que responden. La relación RBC/plasma del litio fue más alta en los que responden.

- Año 1982 -

" - Kane et al (1982), considerando que la efectividad profiláctica del litio en la depresión unipolar no estaba tan comprobada como en la bipolar, realizan un estudio PROSPECTIVO, comparando la eficacia preventiva del litio, la Imipramina, la asociación de ambos o placebo, en pacientes monopolares y bipolares II. Comprueban que el litio PREVIENE LAS RECAIDAS EN LOS UNIPOLARES Y EN LOS BIPOLARES II.

- Peselow et al. (1982), estudiando los efectos profilácticos del litio en la depresión, encuentran que la probabilidad de permanecer libre de episodios en un período de DOS AÑOS en pacientes MONOPOLARES depresivos, era del 64%.

- Año 1983 -

- Grof et al (1983), afirman que la predicción de la respuesta al tratamiento preventivo con litio, se basa principalmente en el DIAGNOSTICO, la CUALIDAD DE LOS INTERVALOS LIBRES

y LA FRECUENCIA DE LOS EPISODIOS.

El prototipo de paciente que responde, tendría una buena remisión, una moderada frecuencia de recurrencias y un diagnóstico de trastorno afectivo primario. Si el perfil en el MMPI es anormal, las posibilidades de estabilización disminuyen. Los que responden bien suelen tener historia familiar de trastornos afectivos primarios y antígeno M positivo.

- Murray N. et al (1983), analizan la influencia de la edad sobre la eficacia del litio y los efectos colaterales de éste.

Estudian prospectivamente 166 pacientes unipolares y bipolares, no ingresados, de edades comprendidas entre 21 y 78 años, en tratamiento largo con litio.

Aunque parecía existir una tendencia de las fases maníacas a incrementar su prevalencia y severidad, es difícil demostrar que, a una determinada edad, disminuya la eficacia del litio. Lo que encontraron es una tendencia a la prevalencia y severidad del temblor fino de manos.

3.1.11 - Año 1984 -

- Prien et al (1984), continuando en la línea de Kane (1982), realizaron un seguimiento, con método doble ciego, para valorar la eficacia del litio, de la imipramina, los dos fármacos o placebo, en 117 enfermos BIPOLARES y 150 pacientes UNIPOLARES.



Se evaluó por la presencia de fases maníacas o depresivas. Toman además en consideración las características del PRIMER EPISODIO, el que llevó al paciente a consulta.

En pacientes BIPOLARES, el carbonato de litio y la combinación, fueron superiores a la imipramina en la prevención de la manía recurrente, y fueron tan efectivos como la imipramina, en la prevención de los episodios depresivos. La combinación de litio e imipramina no tiene más ventajas que el litio sólo.

En pacientes UNIPOLARES, la imipramina y la combinación de tratamientos, fueron más efectivos que el litio y el placebo para prevenir la depresión recurrente.

\*\* - Smigan L. (1984), en Suecia, realiza un estudio en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Umea, donde el empleo del litio como profiláctico comenzó en 1966. Justifica su estudio por el hecho de que se temen riesgos asociados al empleo del mismo y porque hay alguna incertidumbre en la interpretación de los resultados terapéuticos.

En 1979 se inició la Clínica de Litio en la Universidad de Umea y desde ese momento comenzó un estudio PROSPECTIVO de los aspectos clínicos, biológicos y psicológicos del trata-

miento con litio. Tratan de controlar la eficacia y los efectos adversos.

El estudio comprende 73 pacientes que acudieron consecutivamente a la clínica para comenzar el tratamiento, durante el período de tiempo 1979-1982. Estaban diagnosticados de TRASTORNOS AFECTIVOS RECURRENTEs, según criterios de Perris (1966), Perris y Brockington (1981) y Brockington y Leff (1979).

Antes de iniciar el tratamiento, se estudiaron en los enfermos distintas funciones psicológicas y biológicas. Se empleó un diseño en espejo (MIRROR DESIGN), en el que se compara el curso evolutivo antes-después del tratamiento. Las características de la personalidad de los pacientes fueron investigadas mediante el KSP (Karolinska Hospital Personality Inventory).

La observación de los pacientes abarcó un período de 23,7 MESES y se efectuaron cálculos sobre el NUMERO DE EPISODIOS, NUMERO DE MESES ENFERMOS Y NUMERO DE MESES HOSPITALIZADOS.

El litio mostró acción profiláctica en dos tercios del total de los pacientes.

Se originan dos grupos: LOS QUE RESPONDEN Y LOS QUE NO RESPONDEN y el autor trata de establecer las diferencias entre ellos por medio de las distintas variables controladas.

Las conclusiones son las siguientes:

- Las litemias eficaces, 0,6 mmol/l , son menores si se comparan con las de los primeros estudios sobre el litio como profiláctico.

- Las mujeres responden discretamente mejor que los hombres.
- Los que responden, tienen puntuaciones más altas en la sub-escala de psicastenia del Karolinska Hospital Personality Inventory.

- Maj et al (1984), en una publicación sobre la predicción de la respuesta a la profilaxis con litio, se centran en el papel de las variables SOCIODEMOGRAFICAS, CLINICAS, PSICOLOGICAS Y BIOLÓGICAS en 100 pacientes diagnosticados, de acuerdo a los criterios de Ferris, como psicosis afectiva bipolar o psicosis depresiva unipolar.

Los pacientes estuvieron en tratamiento 2 años y se clasificaron en dos grupos según hubieran respondido o no, de acuerdo a que hubieran tenido una o más recaídas en los dos años de seguimiento ("no respondedores") o no las hubieran tenido ("respondedores"). Se consideraron recaídas la necesidad de ingresar o recibir tratamiento ambulatorio con dosis altas.

Los resultados confirman el papel potencial de cuatro índices como predictores de la respuesta a la profilaxis: una positiva HISTORIA FAMILIAR de enfermedad afectiva bipolar y una alta relación de litio entre glóbulos rojos/plasma, (predictores positivos); y la presencia del antígeno HLA-A3 y una ALTA PUNTUACION EN LA ESCALA DE NEUROTICISMO del Cuestionario de Personalidad de Eysenck (predictores negativos).

Un análisis discriminante muestra que la puntuación en neuroticismo, la relación y el antígeno HLA-A3 juntos, clasifican correctamente el 74 % de los que responden y el 68 % de

los que no responden. Se puede suponer que aquellas variables, como grupo, pueden tener valor práctico para predecir la respuesta a la profilaxis con litio, y que, las variables farmacológicas y factores de personalidad pueden estar implicados en los fallos del tratamiento.

- Goodnick P.J.(1984), realizó un ensayo que consistió en suprimir el tratamiento con litio, durante tres semanas, a un grupo de 20 pacientes sometidos a la profilaxis.

Durante ese período no encontró ni cambios clínicos ni cambios en las puntuaciones de la escala de Zung para la depresión. Pero mejoraron los efectos colaterales, especialmente polidipsia, polaquiuria y nicturia. También encontró aumento de los niveles sanguíneos de hormona tiroidea y de la osmolaridad de la orina, disminución de la serotonina plaquetaria y aumento en el grado de hipotensión inducida por clonidina.

3.1.12

- Año 1985 -

\*\*\* - Lepkifker E. et al, (1985) en la publicación "Long-term lithium prophylaxis in recurrent unipolar depression. A controversial indication?", aún se plantean la efectividad del medicamento en pacientes unipolares, por lo que realizan un estudio retrospectivo de seguimiento de 33 pacientes con depresión unipolar recurrente, tratados como pacientes no ingresados en la clínica Chaim Sheba Medical Center, durante un período de 1-15 AÑOS.

Los pacientes comenzaron el tratamiento durante o después de una fase depresiva y fueron mantenidos en el estudio con criterios abiertos, añadiendo medicación o cambiando las dosis de litio según indicaciones clínicas.

Se analizaron los cambios en la FRECUENCIA, GRAVEDAD Y DURACION DE LAS RECAIDAS, TASA Y DURACION DE LAS HOSPITALIZACIONES, IDEAS O INTENTOS DE SUICIDIO, VALORACION SUBJETIVA DEL PACIENTE Y VALORACION DEL MEDICO.

Se encontró una reducción significativa en todos los índices durante el mantenimiento con litio, comparados con los de antes del tratamiento, comprobándose así la eficacia profiláctica del litio en la depresión unipolar recurrente.

Para caracterizar a aquellos pacientes que más se beneficiaban del tratamiento, se dividió la población en dos subgrupos, de acuerdo a la eficacia, y se examinaron las relaciones entre eficacia y varios parámetros. BUENA EFICACIA fue definida como UNA DISMINUCION DE AL MENOS 50 % EN LA ANUAL TASA DE RECURRENCIA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LITIO. POCA EFICACIA SE CONSIDERO CUANDO LA DISMINUCION FUE MENOR DEL 50 %.

Los pacientes del grupo de MAYOR EFICACIA tenían una historia con episodios y hospitalizaciones más frecuentes y mayor gravedad de las fases, que los del otro grupo. Las diferencias eran estadísticamente significativas.

“ - O' Connell R.A, et al (1985) relacionaron el soporte social y la eficacia del tratamiento con litio.

La tasa de fallos en los tratamientos a largo plazo de

pacientes con trastornos afectivos bipolares es de un 20-30 %, a pesar de rigurosos criterios diagnósticos y adecuadas litemias. Ello puede ser debido a varios factores psicológicos y sociales. Diversas variables psicológicas que parecían influir en la eficacia del tratamiento fueron estudiados en 60 pacientes bipolares, según criterios RDC, tratados con litio durante un año. La eficacia fue medida por una escala para el trastorno afectivo, otra para ajuste social y una escala de valoración global. El APOYO SOCIAL fue el factor más fuertemente correlacionado con buen resultado en las tres medidas.

- Frank et al. (1985), estudiaron los pacientes que abandonaban el tratamiento durante el primer año (non-adherence), que constituían del 20 al 50 % de los que lo iniciaban, relacionándolos con los que lo seguían bien (adherence).

Los pacientes que siguen el tratamiento largo, sin abandonos, eran más maduros y con mayor nivel educativo.

### 3.1.13 - Año 1985 -

\*\* - Maj M. et al (1986) realizan un estudio PROSPECTIVO, de 2 AÑOS de seguimiento, en pacientes con trastorno afectivo bipolar, según criterios del DSM-III, para valorar las dosis mínimas eficaces.

Concluyen que, en el tratamiento profiláctico de pacientes bipolares, los niveles de litemia podrían estar dentro del rango 0.46-0.75 mEq/l. Con estos niveles, más bajos que los

habitualmente recomendados, disminuyen los efectos colaterales sin modificarse la acción principal.

\*\* BOUMAN T.K. et al. (1986), de la Clínica Psicológica y Psiquiátrica del Hospital Universitario de Groningen, Holanda, valoraron la efectividad del litio como profiláctico en DEPRESIONES BIPOLARES Y UNIPOLARES y en TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS.

Realizaron un estudio PROSPECTIVO de 104 pacientes, no ingresados. Para clasificarlos, se utilizaron los criterios de Feighner (Feighner et al. 1972) y DSM-III. Usaron un método de control retrospectivo individual y el método Life Table.

Utilizaron como criterios de evaluación el Nº DE EPISODIOS Y EL Nº DE ADMISIONES en un mismo periodo de tiempo, antes y después de iniciar el tratamiento.

Sus resultados fueron: la profilaxis con litio disminuye el número de episodios y admisiones hospitalarias en BIPOLARES Y ESQUIZOAFECTIVOS. Además, estos dos grupos mostraron FRECUENTES RECAIDAS AL TERMINAR LA PROFILAXIS. EL NUMERO DE EPISODIOS PRECEDENTES Y LA AUSENCIA DE DEPRESION UNIPOLAR son predictores de efectividad. (Cuanto más episodios hayan sufrido antes del tratamiento, más efectivo resulta éste).

La ausencia de efectividad en la DEPRESION UNIPOLAR se contradice con las conclusiones de Kane (1984) y Prien (1984).

\*\* - MANDER A.J. (1986), en un intento de identificar los PREDICTORES CLINICOS del futuro curso y la respuesta al litio, seleccionó un grupo de pacientes, mejor definidos que los de

trabajos anteriores.

El grupo estudiado comprendió 98 pacientes, BIPOLARES I, que habían sido hospitalizados sólomente una vez, y satisfacían los criterios del DSM-III para manía.

De los factores clínicos considerados, incluyendo la prescripción de litio, únicamente la DURACION DE LA ENFERMEDAD predijo la probabilidad de readmisión. Cuantas menos semanas dure la fase, permanecerán más tiempo estables.

Ninguna de las variables recogidas: psicológicas, (extroversión, personalidad ciclotímica); sociodemográficas; historia familiar de enfermedades afectivas, alcoholismo o drogas; síntomas depresivos; life events; dosis de litio y tratamiento continuo o interrumpido, predijo los pacientes que recaerían a pesar de litemias adecuadas.

Parece que la predicción de la eficacia y la respuesta al litio no puede basarse en factores clínicos.

La contradicción de este autor con los anteriores no puede ser más radical.

\*\* - WINOKUR G. et al (1986), establecen relaciones entre la historia familiar de manía o depresión con el curso de la enfermedad bipolar. Aquella puede predecir diferencias en otras características, por ejemplo, respuesta al tratamiento u otros comportamientos biológicos.

De su estudio concluyen que el grupo de pacientes que tienen una historia familiar de manía, mostraban mas episodios de enfermedad afectiva y tenían más probabilidades de ingresar.

- GROF E. et al (1986), hacen una aportación preliminar sobre un estudio, en el que encontró una relación significativa entre la respuesta al tratamiento con litio a largo plazo y la SECUENCIA DE LA POLARIDAD DE LOS EPISODIOS (depresivos/maníacos) en pacientes bipolares y esquizoafectivos (bipolares).

El principal hallazgo fue una asociación entre buena respuesta al tratamiento y secuencia MDI (Manía-Depresión-Intervalo) de la polaridad de los episodios.

Esta asociación puede ser explicada de diversas formas: como un artefacto; debida a verdaderas diferencias entre bipolar I y II; y, finalmente, debida a la heterogeneidad de los bipolares.

Este hallazgo coincide con el de Kukopulos et al (1980).

\*\*\* - DICKSON W.E. y KENDELL R.E. (1986), se plantean la duda de si el mantenimiento con litio previene las recurrencias de la manía en las CONDICIONES CLINICAS ORDINARIAS.

Fundamentan su duda en un estudio sobre las tasas de admisión por manía, esquizofrenia y depresión psicótica, en el Hospital Mental de Edimburgo, desde 1970 a 1981, un periodo de 12 años, durante el cual el mantenimiento con litio en la enfermedad afectiva fue aumentando, por lo que los reingresos deberían haber disminuido. Sin embargo, las admisiones aumentaron mientras, las de los esquizofrénicos disminuían.

¿Supone un cambio en el criterio de admisión o una dete-

riorada vigilancia del tratamiento?

Aunque la explicación es incierta, quedan algunas dudas sobre la eficacia de la profilaxis con litio en la práctica clínica ordinaria.

- ABOU-SALEH, M.T. y COPPEN, A. (1986), insisten en la relación entre respuesta y antecedentes familiares.

Los enfermos bipolares con historia familiar de manía o depresión, responden mejor que aquellos que no tienen historia familiar de trastornos afectivos.

Los unipolares mas endógenos y aquellos con familiares con enfermedad depresiva pura, tienen evolución más favorable que aquellos menos endógenos y aquellos con depresión esporádica y enfermedad del espectro depresivo.

Los que responden bien, suelen tener menos alteraciones de personalidad.

\*\* La respuesta al litio más allá de 6 meses, en unipolares, y más del primer año, en bipolares, está fuertemente relacionada con la respuesta a largo plazo.

- KELLER et al (1986), afirman que el 48 % de 130 pacientes diagnosticados como bipolares I según, criterios DSM-III, manifiestan SINTOMAS MIXTOS y que éstos son los que responden peor al tratamiento.

\*\* - Un aspecto que siempre ha despertado interés, es el de la relación entre rasgos de personalidad, tipo de trastorno depresivo, y eficacia del tratamiento profiláctico. En un es-

tudio realizado por Czernik et al (1986), en Aachen (Aquisgrán, Alemania) se pretende conocer las diferencias de personalidad entre pacientes con depresión mono o bipolar tratados con litio.

Partiendo de conceptos teóricos y empíricos acerca de la estructura de la personalidad premórbida de depresivos endógenos mono y bipolares, se estudió el posible efecto de un tratamiento, a largo plazo, con litio sobre la "personalidad de intervalo" (v. Zerssen) a través de diversos inventarios de personalidad: el cuestionario de personalidad basado en la hipótesis de v. Zerssen, el inventario de personalidad de Freiburg y el test de los 16 factores de personalidad, según Cattell (16 PF).

Encuentran, tanto diferencias específicas en la personalidad premórbida de depresivos mono y bipolares en el intervalo libre de síntomas patológicos, como efectos diferentes, y en parte contradictorios, del litio sobre las características de la personalidad de los subgrupos estudiados. Teniendo en cuenta la personalidad de intervalo de los llamados "respondedores parciales", los resultados insinúan que un tratamiento prolongado con litio, provoca, sobre todo en los pacientes depresivos monopolares, cambios estructurales de la personalidad, que MUESTRAN RASGOS BIPOLARES LATENTES de modo que, en cada caso, el efecto individual del litio sobre la personalidad de intervalo, podría representar un predictor para la evolución clínica.

En la literatura no hay acuerdo sobre la estructura de la

personalidad premórbida de los pacientes con trastornos afectivos, pero destacan las descripciones de Kretschmer (t.ciclotímico) y el "typus melancholicus" (TM) de Tellenbach.

Von Zerssen encuentra, en sus investigaciones psicométricas una confirmación empírica de la concepción del tipo melancólico como estructura premórbida de depresivos endógenos de curso monopolar. En cambio, la personalidad premórbida de los bipolares parece relativamente poco llamativa. Se dice que, características o rasgos hipertímicos de la personalidad, constituyen el correlato premórbido para la aparición de fases maníacas en el curso de una psicosis afectiva.

En base a estos hallazgos empíricos se consigue una subdivisión entre depresivos monopolares y bipolares, que es sugerida también por los estudios genéticos de Angst y Perris (1972).

Al margen de observaciones empíricas y comunicaciones sobre cambios de personalidad que parecen provocados por el litio, los estudios objetivos de los efectos del fármaco sobre las funciones psíquicas como humor, impulsos, sensibilidad, percepción, funciones cognitivas y psicomotoras, entre otras, se refieren, en gran mayoría a sujetos sanos, que recibieron litio durante un tiempo limitado. Son los hallazgos encontrados en los sanos, los que sirven de modelo preliminar. Así, por ejemplo, "el cambio en la percepción exterior sensorial", debilitaría el "carácter exhortativo de las cosas", de modo que el "margen" de las posibilidades de las vivencias o experiencias humanas, quedaría limitado, en el sentido de una

"limitación y empobrecimiento de la vida y experiencia".

De una intensidad y duración disminuida de los sentimientos (desemocionalización) resultaría el "allanamiento de un engarce emocional". Estas "pérdidas," en casos concretos, podrían contribuir a una "economización" deseable.

Basándose en su experiencia clínica práctica, Baastrup (1969), habló de una debilitación de rasgos característicos de la personalidad de depresivos, sobre todo en sus rasgos ciclo-tímicos y anancásticos. Glatzel en 1974, habló del "cambio de personalidad inducido por el litio", que condicionaría "una desperfilación del tipo melancólico". De este modo, los sujetos parecían distintos para su entorno, mostraban un menor perfeccionismo, un requerimiento menor de rendimientos y mayor tolerancia. Arnold observó, en depresivos bipolares, una reducción de la creatividad, iniciativa y actividad. Parece aceptarse, de las observaciones empírico-fenomenológicas señaladas, un cambio de la personalidad inducido por el litio.

Por otra parte, la experiencia clínica enseña que, en lo referente a la acción profiláctica del litio, los pacientes pueden catalogarse en "responders", "responders parciales" y "no responders". Hasta ahora no se conoce la causa de la distinta efectividad.

Los autores de este trabajo, consideraron indicado, sobre la base de la influencia del litio en la personalidad en el

intervalo libre de síntomas depresivos mono y bipolares, tener en cuenta, además, el "grado de acción profiláctica" de fase en cada caso, para obtener posibles indicaciones para estructuras diferentes de personalidad que podrían ser significativas para la efectividad del litio, es decir, aspiran a una tipología diferenciada de la estructura de la personalidad en dependencia del efecto del litio, profiláctico de fase.

En resumen: parece observarse una "desperfilación del tipo melancólico", como habían citado otros autores, en el grupo que tomaba litio. Además se observaron diferencias significativas en forma de una "nivelación" de los rasgos característicos de la personalidad, durante el tratamiento prolongado, de modo que LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS MONO Y BIPOLARES QUE RESPONDEN POSITIVAMENTE AL TRATAMIENTO, DISMINUYEN EN ALGUNOS RASGOS DE PERSONALIDAD, CONVERGIENDO HACIA UNA MAYOR SEMEJANZA.

3.1.14

- Año 1987 -

\*\* - PAGE C et al (1987), hacen un seguimiento retrospectivo de pacientes tratados con litio durante largo tiempo, diagnosticados de trastorno afectivo unipolar o bipolar.

Los pacientes fueron los primeros en asistir a una clínica del norte de Londres para recibir tratamiento profiláctico. Todos llegaron entre 1966-1971. Todos habían sufrido previos episodios de depresión o manía.

En 1971 y en 1983 se hicieron valoraciones de los mismos.

Parece que es el primer estudio retrospectivo de un elevado número de enfermos (103 en la primera revisión, 59 en la segunda), que estuvieron tomando litio durante un periodo de 17 AÑOS.

En la revisión de 1971, encuentran que: el 49 % tenía una remisión completa, 41 una remisión parcial, pero significativa, y 10 % ninguna respuesta.

En 1983, se entrevistaron 59 de aquellos pacientes, encontrando que: 50 % tienen una remisión completa; 40 %; parcial y 10 %, ninguna.

Como criterios para valorar la eficacia se consideraron: número de episodios, frecuencia, intensidad, número de ingresos, intentos de suicidio y CAPACIDAD PARA DESEMPEÑAR LAS FUNCIONES EN SU CASA Y EN EL TRABAJO. Se compararon los datos obtenidos en 1983 con los del periodo de pretratamiento y con los de 1971, en cada individuo.

Los resultados indican que los pacientes pueden ser categorizados de acuerdo a la respuesta en los cinco primeros años de tratamiento ya que, examinando a los mismos sujetos después de 12 años, ninguno ha cambiado de un grupo de buena respuesta a otro.

Este hecho ya ha sido sugerido por Dunner y Fieve (1974).

En el grupo de pacientes bipolares, el litio fue igualmente eficaz para prevenir las fases depresivas y las hipomaniacas. Sin embargo, Prien et al (1973 y 1974), encuentran que el litio era más eficaz para prevenir las fases maníacas que las depresivas.

NINGUN FACTOR ESPECIFICO INDIVIDUAL O DE LA ENFERMEDAD CORRELACIONA CON LA EFICACIA, TAMPOCO LOS NIVELES DE LITEMIA. Contrasta con los hallazgos de Mendlewicz et al (1973), que señalan una fuerte correlación entre una historia familiar positiva de enfermedad bipolar y eficacia.

Tres de los pacientes estudiados eran cicladores rápidos y se han beneficiado del tratamiento. Dunner y Fieve (1974), los describen como grupo de mala respuesta.

Ningún efecto colateral pudo asociarse con el uso prolongado del litio, excepto alta incidencia de hipotiroidismo clínico. Recomiendan observación de diskinesias.

- SECUNDA S.K. et al (1987), señalan como predictor negativo, la presencia de fases de MANIA CON SINTOMAS DEPRESIVOS (mixed manía). Consideran como tal, la concomitancia de síntomas maniacos y depresivos en el mismo episodio. Sugieren que la delimitación de un subgrupo de pacientes con manía mixta, puede ayudar a identificar a los pacientes potencialmente resistentes al litio. Coincide con los hallazgos de Keller en 1986.

\*\* - GOODNICK P.J. et al (1987), establecen relación entre LOS SINTOMAS ENTRE EPISODIOS Y LAS RECAIDAS, en pacientes tratados con carbonato de litio.

En 98 pacientes sometidos a profilaxis durante un tiempo medio de 45 meses, diagnosticados de trastorno afectivo primario y catalogados como bipolares I y II, monopolar depresi-

vos y monopolar otros, se valoraron los síntomas que presentaban entre las fases.

Se determinó la tasa de recaídas dividiendo el número de las mismas entre el número de meses que el paciente recibió el tratamiento.

Estas variables dependientes se relacionaron con otras 8 posiblemente relevantes: diagnóstico, edad, sexo, tasa de episodios anteriores prelitio, edad de comienzo de la enfermedad, historia familiar de trastornos afectivos, niveles medios de litemia y duración del tratamiento con litio.

No se encontraron diferencias significativas de interés ni con la edad de comienzo del primer episodio, ni con el grupo de cicladores rápidos, ni con los antecedentes familiares, ni tampoco con la litemia.

La respuesta a la profilaxis aparece altamente determinada por la frecuencia de los episodios y la duración del tratamiento con litio.

Los pacientes tuvieron menos síntomas interepisódicos y menor posibilidad de recaídas, cuanto más tiempo continuaron tomando la medicación.

3.1.15 - Año 1988 -

\*\* - MAJ, M. (1988), estudia la acción profiláctica del litio en las PSICOSIS ESQUIZOAFECTIVAS.

Confirma la eficacia en los esquizoafectivos bien definidos, y la poca eficacia en aquellos en los que son muy mani-

fiestos los síntomas esquizofrénicos y en aquellos catalogados como esquizo-depresivos. El mejor predictor de respuesta eficaz, es un curso bipolar previo de la enfermedad.

Las litemias dentro del rango 0,45-0,60 mEq/l no parecen ser adecuadas para la profilaxis de esquizoafectivos.

\*\* - Goodnick P.J. et al (1988) vuelven a la valoración de los síntomas interepisódicos. Relacionan éstos con las litemias.

Estudiaron PROSPECTIVAMENTE, durante UN AÑO, 42 pacientes con historia de trastornos afectivos. A pesar de esperar diferencias significativas entre los pacientes con distintas litemias, encontraron que aquellos con litemias superiores a 0,80 mEq/l no diferían en síntomas interepisódicos de los que tenían litemias inferiores a 0,52 mEq/l.

\*\* - AAGAARD et al. (1988), presentan un análisis de múltiples predictores en pacientes que abandonaron el tratamiento con litio en los primeros 6 meses.

Los encontrados fueron : muchas admisiones tempranas, muerte o divorcio de los padres en la infancia, importantes fumadores, corta duración del trastorno, no estar casado, no haber tenido nunca actividad remunerada y temprano comienzo del primer episodio afectivo. Sin embargo, sólo los dos primeros predictores tuvieron un efecto estadístico independiente sobre los pacientes que siguen el tratamiento de forma regular.

- MAJ, M. (1989), intenta relacionar nuevamente los patrones previos del curso de la enfermedad con la respuesta al tratamiento profiláctico.

En una muestra de enfermos bipolares subdivididos en varios grupos, según su patrón evolutivo, estudió la respuesta al litio. Se encontró una reducción significativa del número medio de episodios de enfermedad y de la morbilidad media total durante el período de tratamiento con litio, en pacientes con curso previo MDI (Manía, Depresión, Intervalo libre) o IRR (curso irregular).

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de enfermos que responden en cada uno de los cinco grupos que describió. Las mayores diferencias surgen entre la alta tasa de los que responden del patrón MDI y la baja de los patrones DMI (Depresión, Manía, Intervalo) y CC-RC (Ciclos Continuos con Curso Largo).

- SHAPIRO D.R. et al (1989), se centran en la influencia del PRIMER EPISODIO para valorar la posible respuesta a la terapia de mantenimiento.

En pacientes bipolares sometidos a tratamiento con litio, imipramina o ambos, observó una interacción entre el tratamiento y la naturaleza del primer episodio (index episode), el que llevó al paciente a buscar tratamiento.

En pacientes con primer episodio de manía, tanto litio como la combinación con imipramina fueron superiores a imipramina sólo. En pacientes con primer episodio depresivo, la combinación fue significativamente superior a la imipramina; el litio fue indistinguible de la imipramina.

\*\* - MAJ, M. et al (1989) revisan trabajos anteriores sobre la eficacia a largo plazo en los pacientes que fueron clasificados inicialmente (después de los dos primeros años de tratamiento) como de buena respuesta.

Estos pacientes, seguidos prospectivamente durante 5 años (II período de tratamiento), durante el cual se controlaron psicopatológicamente cada 1-2 meses. Iniciaron el tratamiento 43 bipolares y 36 unipolares. A los 5 años, solo 49 habían completado el período II. A lo largo de este tiempo, 2 habían fallecido; 7 no acudieron al seguimiento ni se les pudo localizar; 21 interrumpieron el tratamiento antes de finalizar el período, de ellos 18, por decisión propia.

En ese período, recayeron 25, cuatro de ellos en 3 ó más ocasiones, concentradas en los dos últimos años de tratamiento.

Estos resultados sugieren que EL VALOR PREDICTIVO DE UNA INICIAL RESPUESTA FAVORABLE NO DEBERIA SER SOBREESTIMADO y que el impacto de la droga en tratamientos largos, en los trastornos afectivos, en las condiciones clínicas ordinarias, podría ser menos efectivo de lo que habitualmente se cree.

- PERSAD, E. (1989), considera que el trastorno depresivo unipolar es muy recurrente y que los indicadores de riesgo para las recidivas pueden ser establecidos para cada paciente. Pueden incluirse la severidad de los episodios, el número, la edad de comienzo, etc.

El tratamiento preventivo es necesario y los medicamentos usados suelen ser los mismos que durante la fase aguda, disminuyendo la dosis gradualmente.

La elección del fármaco es también una cuestión individual, aunque existen orientaciones generales. Por ejemplo, para un enfermo claramente unipolar y cuyo primer episodio es severo, un antidepresivo puede ser preferible al litio.

- SIMHANDL, C. et al (1989), proponen una documentación computarizada para el control rutinario de pacientes externos y la obtención de datos con fines de investigación y comparación de resultados. Consta de una parte donde se anotan datos básicos, y otra para los hallazgos de laboratorio y pruebas complementarias. La información de la evolución de cada ciclo, puede añadirse con facilidad.

- PRICE, L.H. et al (1989), estudian la actividad serotoninérgica en los tratados con litio mediante la respuesta a la administración de triptófano intravenoso, en los pacientes con

trastornos afectivos.

El tratamiento con litio altera la función serotoninérgica en animales de laboratorio y en humanos. La prolactina aumenta tras la administración de triptófano en pacientes que toman litio durante poco tiempo, pero no en los que lo toman durante períodos más largos. En sujetos sanos, aumenta en los que toman litio a corto y largo plazo.

Esto sugiere que el tratamiento con litio estimula la función 5-HT, pero que la respuesta homeostática del sistema 5-HT al tratamiento prolongado pueda diferir entre los pacientes y los sujetos sanos.

- LIVINGSTON, M. (1989), afirma, como ya lo han hecho otros autores, que la historia natural de los trastornos afectivos unipolares y bipolares es la de aumentar la severidad y frecuencia de las fases a medida que aumenta la edad, y es un reto para los clínicos, el iniciar y mantener una profilaxis.

- GOODWIN, F.K.(1989), estudia el curso de la enfermedad afectiva y cómo los medicamentos influyen en el mismo, especialmente los tratamientos de la fase aguda o de mantenimiento, que pueden inducir la aparición de fases maníacas o hipomaníacas.

- NILSSON, A. et al.(1989), publican un trabajo sobre la psicopatología de los pacientes con trastornos afectivos mayores en tratamiento prolongado con litio.

Encuentran un aumento de síntomas depresivos, entre otros, ideas de suicidio, aunque no intentos. Abundan quejas sobre disminución de memoria, pero no se demostró que la pérdida aumentara progresivamente en los 7 años que duró el seguimiento.

El aumento de los síntomas depresivos se correlacionó con el número de ingresos y el número de días en el hospital, en la depresión recurrente. Los síntomas depresivos se relacionan con: los niveles de litemia, lentitud en la eliminación de litio; bajo nivel de funcionamiento social, valores bajos de TSH y necesidad de administración de antidepresivos y benzodiazepinas.

\*\* - GEORG, L.K. et al. (1989), estudiaron la influencia del AMBIENTE SOCIAL y EL APOYO SOCIAL SUBJETIVO, en 150 pacientes de edad media y mayores, diagnosticados de depresión mayor recurrente, que estuvieron ingresados, y a los que se siguió por un período de 6 a 32 meses.

Ambos fueron predictores de síntomas depresivos durante el seguimiento. El APOYO SOCIAL SUBJETIVO fue el más fuertemente asociado con la depresión mayor, siendo más marcado en los pacientes de edad media o mayores y más en hombres que en mujeres.

- PRICE L.H. et al (1990), en sus trabajos sobre el litio y la función serotoninérgica, ofrecen algunas interpretaciones a la hipótesis serotoninérgica de la depresión.

Sugieren que las principales acciones del litio sobre la 5-HT pueden ser presinápticas, con algunos efectos secundarios postsinápticos.

\*\* - AAGAARD J. y VESTERGAARD P. continúan su estudio PROSPECTIVO, de DOS AÑOS de duración, sobre predictores de eficacia en el tratamiento profiláctico con litio.

En su muestra de 133 pacientes, diagnosticados según criterios de Feighner et al (1972) y subdivididos en tres grupos: bipolares, unipolares y tipo de curso no bien definido, estudian muchas variables y especialmente su CONTINUIDAD EN EL TRATAMIENTO.

Mediante entrevistas y cuestionarios que realizaron antes y durante el tratamiento, obtuvieron datos sociodemográficos, clínicos y otros referentes a la continuidad y eficacia del tratamiento. La descripción de la historia de la enfermedad contiene información sobre el número de ingresos, número de tratamientos externos y tiempo libre de enfermedad. Se reflejan, igualmente, datos sobre antecedentes familiares, existencia de síntomas psicóticos incongruentes, personalidad antisocial, abuso de sustancias, acontecimientos vitales cercanos, clase social, nivel educativo y otros.

La DISCONTINUIDAD DEL TRATAMIENTO se predijo por el abuso

de sustancias y tempranas admisiones.

La poca eficacia, entre los 78 pacientes que siguieron bien el tratamiento, se predijo por el sexo femenino, juventud y curso crónico.

La tasa global de respuesta fue bastante pobre, siendo el número de recaídas mayor entre los que discontinuaron el tratamiento. Se observó una alta tasa de mortalidad. Esto sugiere que los pacientes que ABUSAN DE SUBSTANCIAS, no se deberían someter a profilaxis, a no ser con estrictos controles, y que los pacientes con CURSO CRONICO, necesitan un tratamiento más efectivo que el que puede ofrecer el litio.

- SOUZA et al (1990), estudian la eficacia en la depresión monopolar, valorando las recaídas que tienen los pacientes que abandonan o siguen el tratamiento. Admiten la eficacia.

A través de este recorrido bibliográfico se observan tendencias a relacionar una serie de variables, según los autores, con el curso evolutivo de los trastornos afectivos recurrentes, pero los resultados son imprecisos.

Alonso Fernández (1988), afirma: "Los únicos predictores de recurrencia disponibles en el presente son de naturaleza clínica y deben buscarse en la historia del enfermo: la edad, el alto número de episodios previos, la alta frecuencia de episodios recientes y la breve longitud de los intervalos libres recientes (Grof et al, 1983), la duración de la fase actual, la calidad de la remisión obtenida y el modo de co-

mienzo de los episodios. Todos estos datos de eminente cariz clínico y dotados de una validez estadística aceptable, son, sin embargo, insuficientes en la práctica para hacer predicciones fiables con una precisión suficiente. Sirven más como ORIENTADORES que como PREDICTORES. El esfuerzo por buscar predictores de recaídas entre las anomalías biológicas, sobre todo neuroendocrinas, (tests de la dexametaxona y del TRH, particularmente) ha sido inmenso, sin que hasta la fecha se haya visto compensado mínimamente”.

Debemos tener en cuenta (Alonso Fernández, 1988), que la frecuencia de la recurrencia y la rapidez del ciclo (cuya longitud comprende la duración de una fase más la duración del intervalo asintomático subsiguiente), se incrementan, no sólo con la EDAD, sino también en función del NUMERO DE EPISODIOS ANTERIORES (Kraepelin, 1920; Grof et al., 1974; Angst, 1966 y 1980).

El ACORTAMIENTO PROGRESIVO DE LOS INTERVALOS LIBRES se refleja en el siguiente cuadro, debido a Angst, 1966.

Diagnóstico	Duración de los intervalos en meses				Duración media de los intervalos
	12	24	36	48	
Psic. Maníac-D	66,4	32,2	35,2	17,8	34,9
Depres. Unipol	105,1	60,4	54,0	31,6	63,6
Melanc Involut	57,1	45,2	22,6	9,8	37,9
Psicos. Mixta	93,5	49,8	41,2	17,2	42,1

El curso natural o espontáneo no puede ser estudiado separadamente del curso influido por la terapia. El alcance de la modificación del curso obtenida con el tratamiento es esencialmente desconocida.

En tanto el uso prolongado de los antidepresivos, según Angst (1969), no modifica estadísticamente el intervalo libre de síntomas, el ciclo continúa, aunque encubierto por la acción favorable del medicamento en el plano clínico. Schou (1971) y Prien et al. (1973) acreditan que la administración profiláctica del litio produce un aumento considerable en la duración del ciclo (Alonso-Fernández 1988)

La importancia del litio en la psiquiatría actual queda reflejada por las múltiples publicaciones procedentes de todo el mundo.

Es particularmente expresiva la existencia de un Centro de Información sobre Litio que está funcionando como un servicio especializado de información psiquiátrica desde 1975. Situado en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Wisconsin, el centro facilita información sobre el uso del medicamento a las personas, profesionales o no, interesadas (Carrol et al 1986).

- Otro aspecto a considerar dentro de la profilaxis con litio, es el económico. Reifman et al., (1980) hicieron un

estudio en EE.UU. estimando los beneficios económicos derivados de la acción preventiva en los pacientes maniaco-depresivos. Compararon gastos antes y después del tratamiento de los pacientes. Además estimaron las ganancias en la productividad de los pacientes.

Concluyen que el litio, como tratamiento, ha evitado un gasto de 2,88 billones de dólares en diez años (desde 1969 a 1979), y ha supuesto unas ganancias de 1,28 billones de dólares en producción. En definitiva, EL AHORRO TOTAL ES DE UNOS 4 BILLONES DE DOLARES (cifras norteamericanas).

### 3.2 RESUMEN DE LOS TRABAJOS Y VARIABLES PREDICTORAS

Cuadro 9 (I)

#### Resumen cronológico de los trabajos revisados

Año	Autor/es	Estudio
1949	Cade	Litio en la excitación psicótica
1951	Noak	Efectividad en la psicosis maniaca
1954	Schou	Características y empleo de las sales de Li
1958	Schou	" " " " " " " "
	a Schou	" " " " " " " "
1960	Hartigan/ Baastrup	Estudian la eficacia como preventivo
1963	Hartigan Schou	Eficacia en los trastornos afectivos Acción normotímica
1964	Baastrup	Uso del litio en la P.M.D.
1967	Baastrup	El litio como agente profiláctico
1968	Dyson	Uso en depresiones recurrentes

Año	Autor	Estudios
1970	Schou Melia Baastrup/ Schou/ Angst/ Grof L-Ibor A Steinbrook	Sobre las causas de fracasos en profilaxis > duración media de periodos de remisión En un estudio conjunto sobre P.M.D. hallan < del número de episodios patológicos y > de los periodos de estabilidad de los pa- cientes. Aporta su experiencia personal en el tema Estudios psicológicos con M.M.P.I.
1971	Coppen Coppen/s Egli	Estudia fracasos en la profilaxis Efectividad frente a un placebo Disminución en la frecuencia de las fases
1972	Hullin Mendlewicz	Disminución promedio de admisión hospital Historia genética, como predictor
1973	Prien Stallone	Recaídas en el 31% y en esquizofrénicos Recaídas en pacientes bipolares
1974	Dunner/ Fieve Prien	Factores clínicos implicados (bipol. I y II) Cicladores rápidos. Criterio: hospitalizac. Efectividad en la enferm. afectiva recurrnt.
1975	Fieve	Eficacia en depresivos unipolares recurrnt.
1976	Prien Fieve Lobo	Relación profilaxis/dosis, en D. recurrente Cuestiona la eficacia en depresiones Valoración retrospectiva de la PMD y el Li
1977	Flave Sullivan	Sobre usos clínicos del Li en T. Afectivos La actividad MAO, como predictor
1978	Ananth Clemenbaum	Predictores RBC/plasma, como predictor
1979	Rosenthal Ananth	Síntomas psicóticos en f. maniaca, predic. Predictores positivos y negativos
1980	Faravelli Prien Coryell/ Winokur Johnson	Litemia/predictores. Criterio: <50% recaíd. Amplia la relación de predictores Estudios de indicadores famil. extendidos a familiares de 2º grado Predictores psicológicos
1981	Del Vecchio	Relación entre HLA y respuesta
1982	Kane Peselow	Eficacia preventiva en unipolares Probabilidad de recaídas en monopolares
1983	Grof Murray	Predictores clínicos Relación edad/eficacia/efectos secundarios

Año	Autor	Estudios
1984	Prien Smigan Maj Goodnick	Eficacia: litio, imipramina, placebo Dosis, predictores. Criterios evaluativos Predictores sociodemográficos, clínicos. Ensayos sobre la supresión del fármaco
1985	Lepkifker O'Connell Frank	Eficacia en unipolares. Criterios Relación entre soporte social y la eficacia Rasgos psicológ. de los que abandonan tto
1986	Maj Bouman Mander Winokur Abou-Saleh/ Coppen Keller Czernik	Efectividad/litemia Eficacia en PMD y EA, no en unipolares D. Predictores clínicos. Duración enfermedad Historia familiar como predictora Relación respuesta/antecedentes familia- res. La respuesta a corto plazo predice Los que tienen fases mixtas responden peor Cambios en los rasgos de personalidad
1987	Page Secunda Goodnick	Uni y bipolares. Ningún factor específico Predictores (manía mixta) Síntomas interepisódicos y recaídas
1988	Maj Goodnick Aagaard	Profilaxis en psicosis esquizoafectiva Síntomas interepisódicos/litemia/eficacia Predictores en quienes abandonan el tto.
1989	Maj Shapiro Maj Persad Simhandl Price Livingston Goodwin Nilsson Georg	Patrones curso enfermedad y respuesta Influencia del primer episodio El valor predictivo de la respuesta inicial Indicadores de riesgo en unipolares Computarización de datos para control tto Actividad serotoninérgica > severidad y frecuencia fases con la edad Curso de la enfermedad y medicamentos Psicopatología de los pacientes en tto Influencia del ambiente social
1990	Price Aagaard Souza	Litio y función serotoninérgica Predictores: sociodemog., clínicos, otros Profilaxis en la depresión unipolar. Valora recaídas al dejar el tratamiento en relación con los que no lo dejan.

Cuadro 10 (I) Relación de predictores

Autor		Predictores
Steinbrook,	1970	Puntuaciones en Escala Acquiescence del del MMPI
Mendlewicz,	1972	P. (+): Antecedentes de manía
Prien,	1973	P. (-): Diagnóst. previo de esquizofrenia
Dunner,	1974	P. (-): Cicladores rápidos
Prien,	1976	P. (+): Bipolares I
Sullivan,	1977	P. (-): < actividad MAO plaquetaria
Ananth,	1978	Ps (+): T Afectivo Primario, < de 4 episodios/año, rasgos psicóticos, historia de enfermedad bipolar y una buena respuesta al Li en familia
Rosenthal,	1979	P. (+): síntomas psicóticos en f. maníaca
Ananth,	1979	P. (+): mujeres, episodios maníacos previos y personalidad ciclotímica
		P. (-): depresiones tardías, ansiedad severa, pensamiento desordenado y altas puntuaciones en las E. para psicopatía y paranoidismo
Flemenbaum,	1980	P. (+): alta relación RBC/plasma
Faravelli,	1980	P. (+): enfermedad bipolar, patrón de síntomas típico, historia familiar de T. afectivo
		La ausencia de los P. positivos no puede considerarse P. (-)
Prien,	1980	P. (+): diagnóstico de enfermedad bipolar, familiares con enferm. bipolar y buena respuesta al litio en familiares bipolares.
		P. (-): síntomas atípicos de la enfermedad, abuso de alcohol/drogas, 3 ó más episodios/año y fallos para completar estudios en tratamientos previos.
Coryel/ Winokur	1980	Indicadores familiares (+): historia familiar (12 y 22) con enfermedad bipolar
		Indicadores (-), dudosos; Ausencia de historia famil. y cicladores rápidos
Johnson,	1980	P. (+): alta puntuación en la escala de Obsesividad (recoge las aportaciones de otros autores y las propias)
Del Vecchio,	1981	P. (+): alta relación RBC/plasma
		P. (-): mayor frecuencia del antígeno HLA-A3
Grof,	1983	P. (+): diagnóstico de T. afectivo primario, buena remisión, moderada frecuencia de recurrencias, historia familiar de T. afectivo primario y antígeno M +
		P. (-): perfil anormal en el MMPI
Murray,	1983	P. (-): ¿edad?

Autor	Año	Predictores
Smigan,	1984	P. (+): mujeres y alta puntuación en la escala de Psicastenia del Inventario de Personalidad del Hospital de Karolinska
Maj,	1984	P. (+): historia familiar de enfermedad afectiva bipolar, alta RBC/plasma P. (-): presencia de antígeno HLA-A3 y alta puntuac. en neuroticismo (Eysenck) Las variables farmacológ. y psicológ. influyen en los fallos al tratamiento
Lepkifker	1985	P. (+): episodios y hospitalizaciones previas más frecuentes. Fases más graves
O'Connell	1985	P. (+): apoyo social
Frank	1985	Los pacientes que siguen bien los tratamientos largos eran más maduros y con mayor nivel educativo
Bouman	1986	P. (+): nº de episodios previos y ausencia de depresión unipolar
Mander	1986	P. (+): menor duración de las fases Ningún otro tipo de variables, predice
Grof	1986	P. (+): secuencia manía-dep-intervalo
Abou-Saleh	1986	P. (+): bipolares con hñ familiar de manía/dep, unipolares más endógenos y con fam. con enfermedad depres. pura, buena respuesta (>6 m.unip y 12 en bip)
Keller	1986	P. (-): existencia de síntomas mixtos en las fases de los bipolares I
Page	1987	La respuesta en los 5 primeros años indica la respuesta para todo el tiempo. Ningún factor específico o individual correlaciona con la eficacia
Secunda	1987	P. (-): presencia de manía mixta
Goodnick	1987	Frecuencia de los episodios y duración del tratamiento con litio (+)
Maj	1988	P. (+): curso bipolar previo. Responden mejor los esquizoafectivos bien definidos que los esquizodepresivos
Aagaard	1988	P. (+ de "no abandono"): muchas admisiones tempranas y muerte o divorcio de los padres en la infancia
Maj	1989	P. (+): curso previo manía/dep./int
Shapiro	1989	P. (+): primer episodio maniaco
Maj	1989	No sobreestimar los resultados de los primeros años
Persad	1989	Indicadores de riesgo individuales
Livingston	1989	Con la edad aumentan las fases
Aagaard	1990	P. (-): sexo femenino, juventud, La discontinuidad del tto, por abuso de sustancias y admisiones tempranas

#### 4        LOS EFECTOS COLATERALES ADVERSOS ATRIBUIBLES AL               TRATAMIENTO PROLONGADO CON LITIO

Si la bibliografía sobre las acciones terapéuticas del litio es abundante, la que existe en torno a sus efectos colaterales, la supera.

Desde el descubrimiento de su actividad se sospechó que, debido a su estrecho rango terapéutico, tenía un potencial peligro de graves efectos secundarios

Por otra parte, la experiencia clínica ha demostrado que con controles y determinaciones de litemias periódicas, se ofrece un buen margen de seguridad a los pacientes (Smigan 1984).

El seguimiento de los pacientes tratados con litio, permitió recoger información clínica y pruebas complementarias, relacionadas con los aspectos adversos de los efectos secundarios del medicamento. La bibliografía que íbamos recopilando y que sintetizamos a continuación sobre estos aspectos, nos orientaba hacia aquellos sectores del organismos en los que los efectos colaterales se manifiestan con preferencia.

## 4.1 ALTERACIONES CARDIOCIRCULATORIAS

### 4.1.1 ECG

El tratamiento con litio se ha asociado con diversos cambios en el ECG. Un aplanamiento inespecífico de la onda T parecen ser frecuente.

Smigan (1984) señala que, mientras los niveles de litemia estén bien controlados y con una cifra media de 0,6 mmol /l, el litio no causa serias anormalidades en el ECG y que en, ausencia de signos y síntomas de enfermedad cardíaca, no es necesario practicar ECG rutinariamente.

Hyman (1987): "Los cambios en el ECG, tales como aplanamiento o inversión de la onda T, correlacionan poco con los niveles sanguíneos, son reversibles al discontinuar el tratamiento y casi siempre benignos"

Schou (1989): "Se observan ocasionalmente cambios de la función o actividad eléctrica del corazón durante el tratamiento"

Se han descrito arritmias, casi siempre en pacientes con enfermedad cardíaca previa. Algún caso de muerte súbita se ha atribuido al medicamento cuando es empleado en pacientes cardíacos.

### 4.1.2 TENSION ARTERIAL

El efecto del litio sobre la presión sanguínea no está claro. Se ha dicho que los pacientes bajo tratamiento, tenían presión arterial más baja que la población general.

En 1986 fueron estudiados 377 pacientes por Vestergaard y Schou, en Dinamarca, y comprobaron que ni la presión sistólica ni la diastólica se influenciaban por el tratamiento.

Martin et al, (1989), sin embargo, aconsejan controlar la tensión arterial periódicamente en los pacientes bajo tratamiento con litio a pesar de que, según los autores, no parece sufrir modificaciones.

#### 4.2 ACCION HEMATOLOGICA

Los efectos del litio sobre la sangre se conocen desde 1950 y se han hecho investigaciones centradas especialmente en los glóbulos blancos.

##### 4.2.1 Glóbulos Blancos

Son afectados de distinta manera. Un aumento del número ocurre durante tratamientos cortos o largos con litio, aunque en estos últimos, puede no ser manifiesta. La leucocitosis (aumento del número de neutrófilos sin perjuicio la función) inducida por litio, se ha tenido en cuenta en el tratamiento de enfermos leucopénicos.

Los efectos sobre otro tipo de células blancas son más inconstantes. Por ejemplo, se ha encontrado aumento, disminución o estabilidad en el número de eosinófilos, monocitos o linfocitos, según unos u otros investigadores.

Los mecanismos por los que se producen las variaciones leucocitarias, son desconocidos. Los cambios en el número de células son de naturaleza reversible.

#### 4.2.2 Glóbulos rojos

Parece que no sufren alteración clínica por las sales de litio. Hay recogidos dos casos de anemia aplásica, relacionado, uno de ellos, con deficiencia de ácido fólico.

Que el litio puede influir en el metabolismo del ácido fólico es indirectamente sugerido por la observación de que la concentración de glicina, un neurotransmisor inhibitorio, aumenta durante el tratamiento con litio. Un déficit de ácido fólico, no necesariamente severo, y en relación con el tratamiento con litio, pueden bloquear la transformación de glicina en serina, permitiendo la acumulación de glicina.

#### 4.2.3 Plaquetas

Parece evidente que el fármaco aumenta el número de plaquetas (trombocitosis). Se pensó en su utilización en casos de déficit plaquetario, aunque otros efectos limitaron su uso.

### 4.3 APARATO DIGESTIVO

#### 4.3.1 Gastrointestinales

Los pacientes en tratamiento pueden experimentar náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal. Estos síntomas están relacionados con la cantidad administrada. Surgen con litemias altas y a veces, al iniciarse el tratamiento, con litemias moderadas o bajas. Generalmente son transitorios, pero si son intensos, es recomendable reducir la dosis y volver a aumentarla progresivamente. Parece que los síntomas son menores cuando se usa citrato de litio en forma de jaraba.

Si los síntomas gastrointestinales emergen durante un tratamiento prolongado, sugieren niveles tóxicos en sangre.

Aunque es más frecuente la diarrea, algunos pacientes tienen estreñimiento, que probablemente ya padecían antes de iniciar el tratamiento.

#### 4.3.2 HIGADO

Debido a que el litio es eliminado en la misma forma y en la misma cantidad que es administrado, no se han estudiado bien sus efectos hepáticos.

El fármaco entra en el hígado sin dificultad. No se conocen efectos sobre la morfología hepática, aunque sí aparecen en estudios animales. Lo que está claro es que el litio tiene acción sobre una amplia variedad de enzimas. Como el hígado es un órgano de gran actividad enzimática, parece lógico suponer que pueda actuar a ese nivel y, consecuentemente, alterar las reacciones catalizadas por los enzimas.

El litio disminuye la concentración de glucógeno en el hígado, lo que supone un efecto sobre el metabolismo hepático de la glucosa. El mecanismo no está claro, porque la fosfofructokinasa, enzima limitante en la glicólisis, es inhibida por el litio en el cerebro y en el músculo, pero aparentemente, no en el hígado.

#### 4.4 METABOLISMO HIDROCARBONADO Y LIPIDICO

Cerca de 30 años antes de que el litio fuera introducido en la moderna psiquiatría, Weiss observó un aumento del peso corporal, mayor tolerancia a la glucosa y disminución de la glucosa urinaria y cuerpos cetónicos en diabéticos que tomaban litio. Desde entonces se ha confirmado que el fármaco tiene muchos efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos.

##### 4.4.1 Aumento de peso

Kerry et al (1970) observaron un aumento de peso al iniciar el tratamiento en 8 pacientes maniaco-depresivos. El aumento es variable: desde 5 Kg, en el 11 % de los pacientes, a 5-15 Kg, en el 30-40 %. En el 64 % de los pacientes que tomaron litio durante dos años el incremento medio es de 10 Kg.

Peselow et al (1980) encontraron que el 63 % de los pacientes tratados con litio, durante 12 meses, ganaban el 5 % de su peso total, mientras que sólo el 15 % de un grupo control lo hacía. Como el aumento de la insulina sérica fue el mismo en pacientes con o sin ganancia de peso, Mellerup et al (1972), sugieren que los efectos directos del litio sobre los carbohidratos pueden explicar el aumento de peso. Otros mecanismos que pueden estar implicados son el efecto del litio sobre el metabolismo lipídico y el aumento de la producción de cortisol.

En algunos estudios se relacionaron aumento de peso y respuesta terapéutica. Esta correlación ha sido rechazada por Peselow et al (1980).

Schou (1989), sugiere otras dos explicaciones: acción sobre el centro regulador del apetito y exceso de líquidos ricos en calorías ingeridos para satisfacer la sed inducida por el medicamento. El aumento de peso suele ocurrir en los primeros 6-12 meses del tratamiento, después se estabiliza. No obstante, ese efecto puede llevar a los pacientes al abandono de la profilaxis.

El aumento de peso es mayor si se asocian litio y antidepresivos, y si hay una tendencia a la obesidad previa.

El litio también tiene acción sobre la tolerancia a la glucosa, sin que tenga traducción en la clínica. No hay evidencia de que sea diabetogéno en tratamientos cortos, pero tanto in vivo como in vitro, se han observado cambios en la secreción de insulina como respuesta al ión.

A nivel celular, tiene efectos sobre el transporte de la glucosa y sobre la glucogénesis. Esto puede modular la actividad del AMPc y muchos de los enzimas implicados en el control del glucógeno hepático.

#### 4.4.2 Metabolismo lipídico

Murari et al (1984) investigan sobre las posibles alteraciones en el metabolismo lipídico causadas por el uso crónico del litio. De su experimentación parece deducirse que hay una alteración de los ácidos grasos insaturados en varios tejidos, entre ellos el hepático, y también en el encéfalo. Los ácidos grasos de la familia del oleico, son los que sufren mayores alteraciones.

#### 4. 5 METABOLISMO MINERAL

En los trastornos afectivos se han descrito alteraciones electrolíticas y se han intentado estudiar los efectos del litio sobre el balance electrolítico para conocer un posible mecanismo de acción de la droga.

Coppen y Shaw, ya en 1966, demostraron que había un acúmulo de sodio en el cuerpo celular durante los estados depresivos y que podía aumentar exageradamente durante la manía. El transporte de sodio en los fluidos cerebroespinales disminuye en la depresión. De igual manera el potasio y el agua intracelulares también se reducen en los estados depresivos.

Estos datos sustentan la idea de que el trastorno maníaco-depresivo puede caracterizarse por una alteración del balance y del transporte electrolítico.

##### 4.5.1 Metabolismo del sodio

Se sabe que el litio puede sustituir al sodio en algún mecanismo de transporte activo, pero es menos efectivo que el ión sodio. El litio se parece al sodio en alguna de sus propiedades físicas y biológicas y su efecto sobre el metabolismo del sodio ha sido investigado con la esperanza de explicar su acción terapéutica. Hasta el momento no se ha conseguido.

Hay un aumento de la eliminación de sodio en los primeros días del tratamiento con litio y un balance negativo de sodio. Esta natriuresis es más marcada durante el primer día y se acompaña de una pérdida isotónica de agua. Desde el 3º al 5º día de administración, el balance de sodio es positivo debido

a una disminución de la eliminación de sodio y a un aumento de la secreción de aldosterona. Después de estas alteraciones no se observan cambios en el metabolismo sódico, Hullin (1975) y Saran (1980).

Se han notado efectos del ión sobre el metabolismo del agua. Inicialmente hay una diuresis de agua por el aumento en la excreción de sodio, pero a pesar de esto, el agua total del cuerpo, aumenta durante la primera semana del tratamiento. Este mecanismo no está claro y hay datos para suponer que esos cambios pueden ocurrir en enfermos psiquiátricos no tratados con litio.

#### 4.5.2 Metabolismo del potasio

Aunque se ha encontrado una disminución del potasio muscular en ratas, no ha sido comprobado en humanos. Baer et al (1970), encuentran un aumento en la eliminación de potasio, tras el uso del litio. Murphy et al (1971), usando un isótopo marcado ( $K^{40}$ ), encuentran una disminución en el potasio corporal total en pacientes depresivos, y un aumento en pacientes maníacos, tratados con el medicamento.

#### 4.5.3 Metabolismo del magnesio

La concentración de magnesio intracelular puede actuar como un regulador de numerosas enzimas. El Mg es parte integrante del complejo Magnesio-ATP-Substrato, y éste parece que activa la adenilato ciclasa.

En pacientes psiquiátricos tratados con litio, varios autores han encontrado aumentos en los niveles de Mg en sangre en estudios sobre tratamientos a corto y largo plazo.

Plenge (1982), entre otros, encuentra un descenso. Ningún cambio, Dunner (1975). Parece que hay más acuerdo en admitir que la eliminación urinaria de Mg aumenta como respuesta al litio.

Puede ser que, al menos, parte de la acción del litio esté determinada por procesos intracelulares dependientes del magnesio.

#### 4.5.4 Metabolismo del Calcio

El Ca plasmático circula en dos formas, bien unido a proteínas, o bien libre en forma ionizada. El calcio intracelular está en lugares definidos y diferentes y tiene un papel en la regulación de la actividad celular. Cualquier efecto que el Li pueda tener sobre el Ca, puede afectar al Ca libre intracelular, y desde aquí, a la función de muchos tipos de células.

El Li está considerado por algunos autores como asociado a un aumento del Ca sanguíneo en enfermos maniaco-depresivos y en animales de experimentación. Lazarus (1986), no encuentra ningún cambio en los niveles de Ca en los pacientes en tratamiento con Li durante largo tiempo. Otros autores, refieren descensos. Los cambios en el Ca se relacionan con la hormona paratiroidea. Niveles altos de PTH (hormona paratiroidea) fueron hallados en 10 pacientes, persistiendo la elevación

durante tres meses, pero no hay pruebas definitivas de que el litio produzca patología paratiroidea, Lazarus (1986).

#### 4.6 EFECTOS RENALES

##### 4.6.1 Histológicos

Aunque el litio tiene importantes efectos secundarios renales, no parece que produzca fallos a este nivel en pacientes con litemias dentro del rango terapéutico, Hyman (1987).

Basándose en anomalías aparecidas en biopsias de pacientes en tratamiento crónico, surgió el temor de potenciales fallos renales, pero afortunadamente no fue confirmado. Cambios similares se encontraron en pacientes bipolares que no tomaban litio. De todas formas, un 15 % de pacientes en tratamiento crónico parecen tener ciertas alteraciones en la biopsia renal. Es probable, pero no comprobado, que aquellos enfermos representen el grupo que tiene poliuria más severa. Pocos de ellos tienen elevada la creatinina, y no se ha confirmado ninguna asociación con fallos renales.

##### 4.6.2 Poliuria

Es el problema más común. Parece deberse a la acción antagonista del litio con la hormona antidiurética ADH, lo que lleva a una incapacidad renal para concentrar la orina. La poliuria puede ocurrir en el 50-70 % de los pacientes en tratamiento crónico con litio; el 10 % puede eliminar una cantidad de orina en torno a 3 litros al día. Se ha calificado como DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA. Aparece con dosis terapéuticas.

La disminución de la capacidad para concentrar la orina parece correlacionarse con la duración de la terapia. La terapia con litio es la causa más común de diabetes insípida nefrogénica.

POLIURIA, NICTURIA Y POLIDIPSIA pueden ser problemáticas para los enfermos, porque interfieren con sus hábitos y con el sueño. Generalmente, esos síntomas se atenúan con la reducción de la dosis y desaparecen completamente con la discontinuidad del tratamiento. Sin embargo, un pequeño número de pacientes, parece que tienen defectos de concentración durante meses o permanentemente, incluso después de suspender el litio, lo que es sugerente de un daño estructural renal (Hyman, 1987).

#### 4.6.3 Otros problemas renales

##### 4.6.3.1 Aumento agudo de la creatinina sérica

Es rara y suele ocurrir si hay una nefritis intersticial. Si aparece, hay que suprimir la medicación y hacer un diagnóstico diferencial con una intoxicación aguda. Estas alteraciones, detectadas pronto, son reversibles.

##### 4.6.3.2 Síndrome nefrótico

Rodriguez Jornet (1985) describe un síndrome nefrótico asociado a la terapia con litio. Otros autores describen un síndrome nefrótico, reversible al suspender el tratamiento.

Algunos pacientes tienen edemas sin que se puedan relacionar con cambios en la función renal.

Según Lazarus (1986), el litio a dosis terapéuticas se

asocia con una nefropatía túbulo intersticial, en animales y en el hombre, en una proporción de (20-30 %) de los pacientes.

La significación funcional correlativa a los cambios histológicos es el desarrollo de una diabetes insípida nefrogénica. En este síndrome, la resistencia de las células de los túbulos a los altos niveles de ADH circulantes, se asocia con la inhibición de la actividad del AMPc y con otros efectos inhibitorios del litio en el metabolismo celular. En realidad, las acciones renales del litio no están claras, y no hay acuerdo en los hallazgos encontrados por los autores.

#### 4.7 SISTEMA ENDOCRINO

##### 4.7.1 Tiroides

El litio interfiere con la producción de hormonas tiroideas a distintos niveles, incluyendo la captación de iodo, la yodación de tirosina y la liberación de T3 y T4. La inhibición de la respuesta de la adenilato ciclasa de las células tiroideas a la estimulación por la TSH, puede ser la explicación.

Clínicamente, los pacientes pueden desarrollar bocio con o sin hipotiroidismo. Rara vez, hipertiroidismo. Quizá el 5 % de los pacientes en tratamiento crónico con litio, desarrollan algún tipo de anomalía. Muchos de los enfermos con elevaciones de la TSH, también tienen elevados los anticuerpos anti-tiroideos.

#### 4.7.2 Paratiroides

Se ha descrito hiperparatiroidismo clínico que responde bien a la cirugía, aunque hay que entender que no todos los casos de hiperparatiroidismo requieren ese tratamiento, ya que muchos cambios bioquímicos son reversibles. Hay descritos unos 17 casos de hiperparatiroidismo en la literatura, pero es difícil saber si son todos debidos al Li.

Myers (1989), señala que en algunos estudios se encontró que el litio era la causa del aumento de la PTH y del Calcio, junto con una disminución en la eliminación urinaria del mismo. Estos hallazgos sugieren hiperactividad paratiroidea primaria. Sin embargo, los valores medios de PTH, aunque elevados, permanecen dentro del rango fisiológico y la elevación del Ca es muy ligera. Se duda de si el término hiperparatiroidismo, tradicionalmente usado para describir una severa enfermedad, es apropiado para definir esas pequeñas alteraciones, y quizá sea preferible hablar de "aumento de actividad paratiroidea".

#### 4.7.3 Efectos del litio sobre la insulina

El litio puede, indirectamente, afectar la liberación de insulina a través de distintos mecanismos (tales como las tasas disposicionales de glucosa o variaciones en la glucogénesis) además de sobre las propias células beta del páncreas, Lazarus (1986). Experimentalmente, se ha observado una tendencia a la disminución de la insulina. No obstante, no se ha demostrado que, en tratamientos cortos, sea diabetógeno.

#### 4.8 ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Parecen depender más de la idiosincrasia que ser dosis-dependientes. Las alteraciones señaladas comúnmente son ACNE y PSORIASIS.

El acné puede aparecer o exacerbarse el existente. El litio puede agravar un psoriasis existente o desencadenar la aparición del primer cuadro. La psoriasis debida al litio tiende a ser extremadamente resistente. También hay pacientes con psoriasis y en tratamiento con litio, que no empeoran (Hyman, 1987).

#### 4.9 ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y MUSCULARES

##### 4.9.1 Efectos neurológicos moderados

###### 4.9.1.1 Temblor

Se presenta con mucha frecuencia. Puede disminuirse bajando las litemias y evitando la cafeína de algunas bebidas. El temblor puede ser síntoma de toxicidad.

###### 4.9.1.2 Otros trastornos

Se puede relacionar el uso prolongado del litio con una irritabilidad neuromuscular (contracturas, fasciculaciones), síntomas extrapiramidales, ataxia, disartria e incoordinación.

##### 4.9.2 Síntomas neurológicos severos

Se han recogido tres publicaciones con cuadros de pseudo-tumor cerebral.

#### 4.9.3 Alteraciones electroencefalográficas

El litio puede producir cambios en el EEG en el 50 % de los pacientes (Hyman, 1986). En algún caso, disminuyó el umbral para las convulsiones. Se han citado algunos empeoramientos en pacientes con alteraciones previas, pero no hay contraindicación en la epilepsia, si se controla debidamente.

#### 4.10 EFECTOS PSICOLOGICOS

Algunos pacientes se quejan de pérdida de memoria. Smigan (1984), afirma que tras un año de tratamiento, no encontró alteraciones de memoria en una muestra de pacientes controlada por las puntuaciones de pruebas específicas.

También hay trabajos en los que se recoge una disminución de la creatividad. Esta debe de ser diferenciada de los contrastes que pueden tener los pacientes entre la normalidad y las fases maníacas.

Se citan cuadros de confusión mental que pueden estar relacionados con la dosis o con interacciones medicamentosas.

#### 4.11 TERATOGENIA

A partir de 1970, Morton Weinstein, del Langley Porter Institute de San Francisco, EE UU, en colaboración con Goldfield, organizó un REGISTRO AMERICANO DE EMBARAZOS EN LOS QUE LA MADRE HABIA ESTADO TOMANDO LITIO, al menos, durante el primer trimestre. Más tarde se combinó con el Registro de Dinamarca y posteriormente con el Escandinavo y el Canadiense. Quedó organizado el Registro Internacional de "niños-litio".

Un "niño-litio" fue definido como el procedente de un embarazo en el que la madre tomó litio, al menos, los 3 primeros meses.

Resultados del registro de los "niños-litio":

En la última publicación (1980) incluía 225 casos. De ellos, 7 nacieron muertos, uno con malformación tricúspide; 2 tuvieron trisomía 21 (las madres tenían más de 30 años); y 25 (11,1 %) tenían malformaciones (la proporción en el Registro Escandinavo era menor, 3,6% en 1974).

De los 25 niños malformados, 18 (72 %) tenían anomalías importantes del aparato cardiovascular: coartación aórtica, ductus arterioso, defecto septal ventricular, atresia tricúspide y mitral y 6 casos de anomalía de Ebstein. En los 7 malformados restantes, aparecieron anomalías del SNC, del oído externo, del sistema endocrino y de los uréteres. La tasa en la población general es de un 3%.

De este estudio retrospectivo se deduce la mayor presentación de malformaciones en hijos de pacientes que toman Li.

Otro estudio sobre niños nacidos de madres que tomaban litio ha sido publicado por Kallen B. y Tandberg A. de la Universidad de Lund, Suecia. Fue una revisión sobre tres registros nacionales. Entre las mujeres maniaco-depresivas, la tasa de natalidad fue menor, con alta mortalidad perinatal y frecuentes malformaciones congénitas. El período revisado abarcó los años 1973-1979.

Del apartado anterior parece deducirse que hay una relación clara entre la toma de litio en los primeros meses de

gestación y el nacimiento de niños con cardiopatías congénitas. Estas alteraciones aparecen con dosis terapéuticas de litio.

Schou investigó, en Escandinavia, el estado de niños-litio que habían nacido sin malformaciones y que ya tenían 5 años. No encontró ninguna anomalía física o mental en ellos.

#### 4.12 DEPENDENCIA

Schou (1989) afirma que toda droga que actúa sobre el cerebro puede ser sospechosa de crear dependencia, pero que después de 35 años de usar el litio, no se ha descrito dependencia farmacológica. Sin embargo, puede darse un tipo de dependencia psicológica, del régimen de tratamiento, de la situación y del médico. Estos pacientes manifiestan ansiedad al suprimirles la medicación.

#### 4.13 INTERACCIONES

Se han observado casos de confusión mental al asociar el litio con otros medicamentos, p.ej. carbamacepina.

Se ha sugerido su interacción negativa con las butirofenonas, sin que se haya comprobado.

#### 4.14 COINCIDENCIA CON DIABETES Y PARKINSONISMO

##### 4.14.1 Diabetes

El litio tiene efectos sobre la tolerancia a la glucosa, pero la traducción clínica de este efecto no está aclarada.

Lilliker (1980), encontró una prevalencia del 10 % de diabetes mellitus entre pacientes maniaco-depresivos admitidos en un hospital psiquiátrico, durante un período de 10 años. Parece que existiera algún factor común en la etiología de los trastornos afectivos y de los carbohidratos.

Han sido descritos casos de diabetes que se iniciaron durante el tratamiento, pero no ha sido bien probado que el litio sea el causante.

Otra cuestión a esclarecer es la de si el medicamento tiene alguna acción sobre diabéticos. Saran (1983), describe una reducción de la glucosa en una paciente que inició el tratamiento con litio.

Puede concluirse que la diabetes no empeora con el litio, al menos a corto plazo, Lazarus (1986)

#### 4.14.2 Parkinsonismo

Dados los efectos del litio sobre el sistema nervioso y los síntomas colaterales que habitualmente produce, como temblor, cabe plantearse si en algún momento ese temblor se hace irreversible.

La relación causal con el Parkinson no puede establecerse, pero pudiera existir una mayor frecuencia de asociación entre parkinsonismo, trastorno afectivo y administración de litio de forma prolongada.

La bibliografía se amplía cada vez más con nuevas aportaciones sobre efectos adversos. El tipo de las posibles alteraciones va desde la descripción de casos de impotencia sexual, Blay et al, (1984) a las alteraciones dentarias.

Gentil Filho (1984), admite la posibilidad de que un determinado tipo de caries pueda desarrollarse rápidamente tras el tratamiento con litio.

En este seguimiento sólo se pretende conocer la frecuencia, intensidad, permanencia o cambio de algunos síntomas o signos a lo largo del tratamiento. También se ha recogido información acerca de la asociación con algunas enfermedades, las interacciones medicamentosas y los posibles efectos teratogénos. Las pruebas se valorarán como normales o alteradas, sin detallar en cada caso los tipos de alteración.

II

H I P O T E S I S

Y

O B J E T I V O S

## II HIPOTESIS Y OBJETIVOS

### I HIPOTESIS

El planteamiento del nuestro estudio se basa en los siguientes puntos:

- 1º Las recidivas de los PSICOSIS AFECTIVAS (depresión monopolar, manía monopolar, depresiones bipolares I y II y psicosis esquizoafectivas) disminuyen con el empleo de litio.
- 2º La mejoría experimentada por los pacientes es igual a corto, medio y largo plazo.
- 3º La eficacia del medicamento está condicionada por distintos tipos de variables.
- 4º El uso continuado del medicamento tiene efectos colaterales adversos que varían de unos enfermos a otros en el tipo, intensidad y reversibilidad.

### 2 OBJETIVOS

- 1º Estudiar el grado de eficacia del litio, como profiláctico, en una muestra de pacientes con psicosis afectivas.

- 29 Conocer aspectos particulares en los distintos grupos de variables y sus interrelaciones con las clínicas.
- Relacionar la eficacia (a través de subgrupos con mejor o peor respuesta) con cuatro categorías de variables: sociodemográficas, genéticas, psicológicas y clínicas . Se trata de encontrar aquellas, cuyo conjunto, prediga la evolución de nuevos casos.
- 39 Estudio de los efectos colaterales negativos en los pacientes de la muestra.
- 49 Apoyar, si se confirma su utilidad, el mantenimiento de la Unidad de Seguimiento creada para el control de estos enfermos (Clínica del Litio).
- 59 Estimación económica del ahorro que suponen los ingresos evitados en los pacientes de la muestra.
- 69 Control de aquellos pacientes que han tenido buena evolución y conveniencia o no de suspender el tratamiento.

Aunque el objetivo principal está centrado en el efecto de las sales de litio en las psicosis afectivas, el seguimiento personal durante un largo período de tiempo de los mismos enfermos, nos ha permitido obtener información de aspectos relacionados con la enfermedad. Algunos de ellos se exponen por su interés, a pesar de ser marginales al tema.

III

M A T E R I A L Y

M E T O D O

### III MATERIAL Y METODO

#### 1 Muestra

En el estudio prospectivo de los pacientes distinguimos tres etapas:

1a A partir de 1969, año en que comenzó a introducirse el uso del litio en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de San Carlos.

La población inicial estaba compuesta por enfermos diagnosticados de psicosis afectivas y clasificados con arreglo a criterios del CIE-8 y CIE-9, por el Equipo Psiquiátrico del Centro, y enviados a la consulta del mismo para su seguimiento. A este primer grupo, que iba aumentando progresivamente, se incorporaron enfermos procedentes de dos ambulatorios de la Seguridad Social de zonas cercanas al Hospital Clínico. Todos pasaron al hospital para su control en la recién creada Clínica de Litio. Se reunió una población de unos 250 pacientes.

Los criterios para indicarles el tratamiento profiláctico con litio fueron los aceptados entonces por otros autores, básicamente la frecuencia de las recaídas durante un período de tiempo breve y, en ocasiones, la intensidad de las fases, por las repercusiones sociales o personales (tentativas suicidas). El requisito indispensable fue la aceptación del tratamiento por parte del paciente, cuando clínicamente estaba en condiciones de tomar decisiones.

2a En 1979, durante un período de 6-7 meses, se eligieron los primeros cien casos que fueron a consulta, bien para iniciar el tratamiento preventivo o para el control del ya iniciado. En estos casos se realizó un estudio psicológico (test de la Obsesividad de Leyton, CEP de Pinillos, proyectivos y, a muchos, se les pidió una autodescripción de su "modo de ser"). Se recogieron los resultados de diversas pruebas complementarias y datos clínicos, personales y familiares, al tiempo que se controlaban sus litemias y las dosis de carbonato de litio.

Prácticamente todos, al principio de iniciar el tratamiento o durante las recaídas, venían acompañados por sus familiares y éstos fueron una buena fuente de información.

El estudio se planteó con criterios abiertos en el aspecto farmacológico; no sólo se modificaban las dosis de litio, si no que se administraban neurolepticos o antidepresivos en las recaídas. Pero en los intervalos libres, prácticamente todos tomaban las sales de litio exclusivamente.

3a En 1988, se hizo un nuevo control de los pacientes seleccionados en 1979, con el fin de hacer una valoración de los mismos. De la primitiva muestra de 100, quedaban 84. Uno de ellos había fallecido (ancianidad); otros habían pasado a sus lugares de residencia para seguir el control con mayor facilidad, (por esta fecha la determinación de litemia se había hecho una práctica común); en otros casos, ignoramos las razones por las que no siguieron el control iniciado.

Aquellos enfermos que faltaron a la revisión de 1988, pero que cumplían las condiciones exigidas por el planteamiento

de este trabajo (10 años de seguimiento y 20 entrevistas como mínimo) siguieron incluidos en la muestra. Los pacientes que faltaron a dicha revisión y no cumplían las condiciones, fueron sustituidos por otros enfermos, elegidos al azar, entre el resto de la población asistida personalmente, que satisfacían los criterios de inclusión;

TIEMPO MINIMO DE SEGUIMIENTO: 10 AÑOS

NUMERO DE ENTREVISTAS CLINICAS MINIMO: 20

Así se reconstruyó la muestra de cien pacientes con psicosis afectivas, con un tiempo de seguimiento entre 10 y 20 años. A cada uno se le entrevistó personalmente, entre 20 y 60 veces. No se tuvo en cuenta el año de iniciación ni el de finalización del tratamiento si estaba comprendido entre 1969 y 1989 y los pacientes cumplían las condiciones señaladas.

La información acerca del medicamento, la periodicidad de los análisis, los posibles efectos colaterales adversos y los tóxicos, a largo plazo, se les facilitó a todos de forma semejante. Deberían venir periódicamente a revisión con mayor frecuencia al inicio del tratamiento.

Una advertencia que se reiteró de manera especial fue: LA ASISTENCIA A CONSULTA, SIN NINGUN REQUERIMIENTO BUROCRATICO, ANTE LA APARICION DE SINTOMATOLOGIA. Se pretendía con ello hacer un tratamiento precoz y evitar, en lo posible, los ingresos.

La existencia de otros Sistemas de Diagnóstico y Clasificación de uso generalizado, permitió la utilización de algunos

critérios con los que pudimos subclasificar a los pacientes de la muestra de forma similar a la de la mayoría de los trabajos revisados. Quedó así dividida en cinco subgrupos diagnósticos: monopolares depresivos, bipolares II, bipolares I, monopolares maníacos y esquizoafectivos.

Pretender extrapolar todos los resultados que se obtengan de esta muestra, ni siquiera a la población inicial, supondría ignorar los "sesgos" que la afectan. Sin embargo, sin aplicar los rigores de la estadística, permite una panorámica, una visión global, de los tratamientos a largo plazo en los que intervienen actitudes personales, familiares, factores asistenciales y de otro tipo que, en definitiva, condicionan el fracaso o el éxito de un medicamento.

## 2 Obtención de información

2.1 Entrevistas clínicas con el paciente e información de la familia.

2.2 Historias clínicas.

2.3 Test psicológicos ( en una mayoría y autodescripción psicológica en 23 casos)

2.4 Pruebas para estudios somáticos (analítica de sangre, EEG, ECG, gammagrafía tiroidea, función tiroidea y paratiroidea, funcionamiento hepático y renal, etc).

- 2.5 Cuestionario codificado (López-Ibor Aliño) para el control del estado clínico, dosis, litemia y efectos secundarios (utilizado durante los primeros años y que sirvió de orientación en las entrevistas).
- 2.6 Para recopilar mejor los datos, especialmente ingresos que pudieron hacerse en otro hospital, o el control retrospectivo que era necesario en aquellos cuya enfermedad comenzó antes de 1969, se realizó un cuestionario autoaplicable, para que respondiera el paciente y su familia.
- 2.7 Por último (1988), se realizó otro cuestionario heteroaplicable que contenía todas las variables que deseábamos manejar. Supuso un intento de agrupar las que ya se conocían a través de las entrevistas. Permitió una doble valoración y contraste de datos.

En los pocos casos que no estaban presentes en la revisión de 1988, no pudimos completar los cuestionarios. Ese es el motivo por el que algunas variables, no fundamentales, están medidas en menos de cien enfermos, aunque prácticamente todas se han medido en un número próximo a cien.

#### Resumen sobre las fuentes de información

Se utilizaron dos vías fundamentales:

##### a) Entrevistas clínicas

Realizadas personalmente a lo largo del tratamiento, en

un número que oscila entre 20-60 por paciente. En ellas se recoge información general, clínica, farmacológica (dosis/litemas) y sobre efectos secundarios.

#### b) Cuestionarios auto y heteroaplicables

En las respuestas a este último colaboraron el paciente y la familia en presencia del médico.

A pesar de esa doble vía informativa, en varias ocasiones fue requerida la presencia del paciente para decidir sobre algunos datos discordantes.

### 3 Diseño

3.1 Se utilizó una variante del diseño espejular, "mirror design", empleado en los estudios de Baastrup y Schou (1967, 1968), Smigan (1984), Page (1987) y otros autores.

En este tipo de diseño, cada paciente sirve de control a sí mismo; es decir, se comparan los criterios señalados antes y después del tratamiento profiláctico y, si las diferencias obtenidas son significativas estadísticamente, quedará confirmada la eficacia. Debido a que los períodos de tiempo, antes y después del empleo del litio, no son iguales, se utilizan las FRECUENCIAS ANUALES de algunos criterios de eficacia que son las que se comparan.

3.2 Tomando como criterio principal, por su mayor objetividad, el número de ingresos antes/despues, se organizan dentro del conjunto, grupos de mejor o peor pronóstico. Relacionando estos grupos con las distintas variables (Análisis Discriminante), tratamos de obtener algún predictor u orientador de recaídas (PREDICION)

3.3 Las fases tratadas ambulatoriamente se relacionaron con las previas, y también con el número de ingresos después del tratamiento. Consideramos que es un índice de mejoría el aumento de las mismas junto con la disminución del número de ingresos. Sería una justificación más para valorar la conveniencia de las Clínicas de Litio.

3.4 Dentro de los grupos de variables, se pretende confrontar los datos obtenidos con los de la bibliografía.

3.5 Los síntomas colaterales adversos, se valoran por la frecuencia, gravedad y persistencia.

3.6 La intensidad de las fases se evaluó por la clínica y por la repercusión sociolaboral, apoyándose en las aportaciones del paciente y su familia. Asimismo, para seguir la recuperación interfase, la adaptación social, el apoyo social, los desencadenantes, etc, se tuvieron presentes los informes del paciente, de la familia-amigos y, como orientación, la Escala de Reajuste Social de Holmes y Rahe y la Escala de Adaptación General de González de Rivera (1980)

#### 4 Gráficas

Se llevó a cabo el seguimiento evolutivo por medio de GRAFICAS, en las que se controlan el número y tipo de fases, su intensidad y duración, los ingresos, las dosis, las litemias y algunos otros aspectos relacionados con las recaídas, tales como acontecimientos vitales desencadenantes, situaciones estresantes mantenidas, abandonos de la medicación, etc. A través de ellas, se aprecia fácilmente mediante la relación dosis/litemia, quiénes siguen el tratamiento con regularidad y quiénes no.

#### 5 Tratamiento estadístico de los datos

##### 5.1 Paquete estadístico

Se ha aplicado el programa SPSS/PC + (Norusis, 1986) en un ordenador I B M - 4341, perteneciente al Organismo Central de Estadística del Ejército.

##### 5.2 Pruebas utilizadas

Una vez elegidos los criterios de eficacia, se sigue el test adecuado en función del tipo de variable (V), con arreglo al siguiente esquema:

## Cuadro 1 (III) Resumen de las pruebas estadísticas

---

- a) Comparación de medias, dos grupos, distribución normal: T de Student.
  - b) Variables nominales, varias categorías: Chi cuadrado.
  - c) Variables de intervalo, distribución normal, varios grupos: ANOVA.
  - d) Variables ordinales, distribución no normal, varios grupos: Kruskal-Vallis.
  - e) Variables de intervalo, no normales, muestras relacionadas: Wilcoxon.
  - f) Dicotómicas (antes/después), nominal: Mac NEMAR
- 

Se tuvo en cuenta el método "Life Table". Este método estadístico permite la estimación de importantes parámetros relativos a tratamientos continuados en el tiempo, tales como la probabilidad de que un paciente sometido a tratamiento preventivo con litio sufra una recaída depresiva o maníaca durante un intervalo de tiempo especificado. Sólomente se consideró como una orientación.

### 5.3 Análisis Discriminante

Se interrelacionaron numerosas variables para tratar de encontrar el conjunto de las mismas que diferenciara a los pacientes con mejor y peor evolución.

### 5.4 Otros cálculos

Análisis de los grupos de variables (DESCRIPCION) y de sus interrelaciones con los grupos según diagnóstico y efectividad (INTERRELACIONES).

## 6 Relación de variables utilizadas

Las variables recogidas en las entrevistas y/o en el cuestionario se catalogaron según los aspectos que deseábamos reflejar. Para la selección de las mismas nos apoyamos en la bibliografía existente sobre este tema (cuya síntesis se expone en el apartado I) así como en la observación clínica directa.

Quedan distribuidas en seis grupos:

- a- Sociodemográficas
- b- Genéticas
- c- Psicosociales
- d- Clínicas
- e- Farmacológicas
- f- Efectos adversos

Entre ellas se encuentran las que sirvieron de Criterios para evaluar la eficacia del medicamento (EFECTIVIDAD), que fueron, entre otras: el número de ingresos y su duración media, el número de fases tratadas ambulatoriamente, la frecuencia, e intensidad de las mismas, las tentativas de suicidio, el requerimiento de terapia electroconvulsiva, la valoración de la eficacia del tratamiento por el paciente, su familia y el médico, etc.

## Variables

### A. - SOCIODEMOGRAFICAS

38	Año de nacimiento	1
2	Sexo	2
3	Estado civil	3
4	Lugar de nacimiento	4
5	Lugar de residencia	5
7	Nivel socioeconóm. fam. origen	6
24	Estudios	7
25	Situación laboral	8
26	Nivel socioeconóm. fam. actual	9
154	Nº de hijos	10

### B. - GENETICAS

11	Nº de familiares de primer grado con Ts Afectivos	11
12	Nº de familiares de primer grado, masculinos, con D	12
13	Nº de familiares de primer grado, femeninos, con D.	13
14	Nº de familiares de primer grado con M. o HM.	14
15	Nº de familiares de primer grado con Esq. u otros T M.	15
16	Nº de familiares de primer grado con alcohol. o P.antis.	16
17	Nº de familiares de primer grado masculinos con Alc.o PA	17
18	Nº de familiares de 2º grado con tr. afectivos	18
19	Nº de familiares de 2º grado con otros trs, psiquiátricos	19
20	Nº de suicidios en familiares de primer grado	20
21	Nº de tentativas de suicidio en f. de primer grado	21
22	Formas de realizar el suicidio los f. de primer grado	22
23	Nº de suicidios en familiares de 2º grado	23
34	Tipo constitucional	24
134	Talla	25

### C. - PSICOLOGICAS

6	Prácticas religiosas en la familia de origen	26
27	Prácticas religiosas en la actualidad	27
8	Edad cuando falleció el padre	28
9	Edad cuando falleció la madre	29
10	Ser atendido por otra familia, en la infancia	30
28	Valoración de su infancia	31
29	Valoración del ambiente actual	32
30	Existencia de factores estresantes	33
32	Colaboración de la familia en el tto	34
33	Rigurosidad en la toma del medicamento	35
35	Autocatalogación alegre/triste	36
36	Autocatalogación extrov/introv	37
37	Autovaloración en rasgos anancásticos	38
89	Actitud del paciente ante la aparición de fases	39
90	Síntomas según el test de Leyton	40
91	Rasgos de personalidad según el test de Leyton	41
92	Resistencia en el test de Leyton	42
93	Interferencia en el test de Leyton	43
94	Control en el CEP	44
95	Extroversión en el CEP	45
96	Paranoidismo en el CEP	46
97	Sinceridad en el CEP	47
98	¿? en el CEP	48

#### D.-CLINICAS

31	En tentativas de suicidio, forma de realizarlo	49
39	Año de iniciación de la enfermedad	50
40	Fase de iniciación	51
41	Relaciones con factores desencadenantes	52
42	Año de iniciación de la fase contraria	53
43	Tipos de fases que presenta	54
44	Relación entre la intensidad de las f. (B)	55
45	Relación entre la frecuencia de las f. (B)	56
46	Más de cuatro fases al año (ciclador rápido)	57
47	Cambio de una fase a otra en el mismo episodio	58
48	Aparecen otros síntomas psicóticos	59
49	Relación con AV como desencadenantes	60
50	Relación con la época del año	61
51	Año de iniciación del tto con Li	62
52	Diagnóstico clínico (figura como variable 99)	63

#### E.-FARMACOLOGICAS

102	Horas desde la última toma a la extracción (Li)	64
103	Litemia	65
104	Regularidad del tto	66
105	Tiempo que sigue el tto irregular	67
106	Abandono del tto (relación temporal con fases)	68
155	Dosis	69

#### CRITERIOS DE VALORACION

52	Nº de ingresos antes del tto con Li	70
53	Nº de ingresos después del tto con Li	71
54	Duración media de los ingresos antes	72
55	Nº de ingresos por D. antes	73
56	Nº de ingresos por D. después	74
57	Nº de ingresos por M. antes	75
58	Nº de ingresos por M. después.	76
59	Duración media de los ingresos por D antes	77
60	Duración media de los ingresos por D desp	78
61	Duración media de los ingr. por M antes	79
62	Duración media de los ingr. por M después	80
63	Duración media de los ingr. en general, desp	81
64	Requerimiento de ECT antes	82
65	Requerimiento de ECT después	83
66	Intentos de suicidio antes del tto	84
67	Intentos de suicidio después del tto	85
68	Nº de fases tratadas ambulat. antes	86
69	Nº de fases tratadas ambulat. desp	87
70	Nº de f.D. tratad.amb.antes	88
71	Nº de f.D. tratad.amb.desp	89
72	Intensidad de las Ds antes	90
73	Intensidad de las Ds desp	91
74	Nº de fases M trt.amb. antes	92
75	Nº de fases M tra.amb. desp.	93
76	Intensidad de las f.M. antes	94
77	Intensidad de las f.M. después	95
78	Valoración familiar de la intensid.de D.	96
79	Valoración familiar de la intensid.de M	97

80	Estimación familiar evitac.ingrs.por D.	98
81	Estimación familiar evitac.ingrs.por M	99
82	Agudeza de comienzo antes/después D	100
83	Agudeza de comienzo antes/después M	101
84	Toma de conciencia del com.D.	102
85	Toma de conciencia del com. M	103
86	Adaptación interfase antes/después	104
87	Valoración de eficacia por pact.y fam.	105
88	Valoración médica personal de eficacia	106

## EFFECTOS ADVERSOS

120	Nauseas, vómitos	107
121	Tránsito intestinal	108
122	Polidipsia,poliuria	109
123	Temblores	110
124	Reversibilidad del temblor	111
125	Mareos	112
126	Astenia	113
127	Diskinesias	114
128	Disminución de la memoria	115
129	Alteraciones de la creatividad	116
130	Concomitancia con Parkinson	117
131	Otras alts psíquic.,neuroló, musc.	118
132	Cambios ponderales	119
135	Concomitancia con Diabetes	120
136	Concomitancia con alts dermatológicas	121
137	Hipertensión	122
138	ECG	123
139	EEG	124
140	Gammagrafía tiroidea	125
141	Función tiroidea	126
142	Paratiroides,Valores de PTH	127
143	Func.renal,Aclaramiento creatinina	128
144	Calcemia	129
145	Sodio	130
146	Potasio	131
147	Colesterol	132
148	Acido úrico	133
149	Pruebas hepáticas	134
150	Serie roja	135
151	Serie blanca	136

## VARIABLES de CONTROL EVOLUTIVO

100	Nº de entrevista	137
101	Fecha de la revisión (mes, año)	138
155	Dosis del medicamento (mgs)	139
102	Horas desde última dosis a la extracción	140
103	Litemia	141
104	Regularidad del tto	142
105	Tiempo que lo sigue irregularmente	143
106	Tiempo que lo abandonó	144
107	Estado clínico en la entrevista	145
108	Estado clínico en las 72 h. previas	146
109	Estado clínico los 7 días previos	147

110	Estado clínico el mes anterior	148
111	Estado clínico los dos meses anteriores	149
112	Existencia de Acontecimientos Vitales	150
113	Existencia de situación estresante o agravamiento	151
114	Intensidad de la fase	152
115	Duración de la fase (días)	153
116	Intento de suicidio en esta fase	154
117	La fase ¿hubiera requerido ingreso?	155
118	¿Requirió ingreso a pesar del tto	156
119	¿Ingresó por otra vía, sin acudir a consulta?	157
120	Nauseas	158
121	Tránsito intestinal	159
122	Polidipsia/poliuria	160
123	Temblor	161
124	Reversibilidad del temblor	162
125	Mareos	163
126	Astenia	164
127	Diskinesias	165
128	Disminución de la memoria	166
129	Alteraciones de la creatividad	167
130	Concomitancia con Parkinson	168
131	Otras alts psíquic., neurol., musculares	169
132	Peso	170
133	Peso en la última entrevista	171
136	Concomitancia con alteraciones dermatológicas	172
137	Hipertensión	173
135	Concomitancia con Diabetes	174
138	ECG	175
139	EEG	176
140	Gammagrafía tiroidea	177
141	Función tiroidea	178
142	Paratiroides, valores de la PTH	179
143	Función renal, aclaramiento de creatinina	180
144	Calcemia	181
145	Na	182
146	K	183
147	Colesterol	184
148	Acido úrico	185
149	Pruebas hepáticas	186
150	Serie roja	187
151	Serie blanca	188
152	Año en el que dejó el seguimiento	189
153	Razones para dejar el seguimiento	190
156	Entrevistas no codificadas como independientes	191

Variables no codificadas:

Magnesio en sangre  
Fósforo  
Lipoproteínas, á.grasos, etc.  
Teratogenia

## 7 Pruebas complementarias

Todas han sido realizadas en los distintos servicios del Hospital Clínico. Las determinaciones del litio sérico, se han realizado mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica con el empleo de un equipo instrumental Perkin-Elmer, compuesto por un espectrofotómetro de A.A. Mod 5000, con sistema convencional de llama y estación de datos 3.600. El método utilizado ha sido el recomendado por el Dr. Miguel Arroyo Vicente, Jefe de Sección de Laboratorio.

## 8 Esquema general del trabajo

Figura a continuación el esquema sobre el que se desarrolla el trabajo y sobre el que se ofrecen los resultados.

Se pueden distinguir dos apartados:

A - Beneficios: trata de la acción profiláctica

B - Riesgos: estudio de efectos colaterales adversos.

En A se establecen dos subapartados: 1 y 2 (1ª descripción y desarrollo estadístico y 2ª estudio gráfico). El subapartado 1, a su vez, se subdivide en tres:

En el subapartado 1.1, se estudian y calculan aspectos generales de la muestra. En el 1.2, las variables, agrupadas en 5 categorías: 1.2.1, sociodemográficas; 1.2.2, genéticas; 1.2.3, psicológicas; 1.2.4, clínicas y 1.2.5, farmacológicas.

En los grupos de variables se estudiaron aspectos particulares así como las interrelaciones, especialmente con las clínicas (diagnóstico). También son expresivas las interrela-

ciones de las variables clínicas y farmacológicas que aparecen mejor en las gráficas.

En el subapartado 1.3 se valora la efectividad a lo largo del tiempo (corto/medio/largo plazo)

Las variables clínicas centran el estudio porque, mediante ellas : a) se controla el estado del paciente; b) la clasificación usada es clínica (Mopopolar Depresiva=MD; Bipolar II =B II; Bipolar I = B I; Monopolar Maníaco=MM; Esquizoafectiva=EA) y c) los criterios que valoran la efectividad, según el diseño especular, también lo son.

Los criterios son: Nº ingresos (totales=T, por depresión=D y por manía=M); Duración de los ingresos (T, por D y por M); nº de fases en tratamiento ambulatorio (T, D y M); requerimiento de terapia electroconvulsiva=ECT; tentativas suicidas =TS; intensidad de las fases=I (D y M); forma de comienzo de las fases=C; toma de conciencia de las mismas=Co; adaptación interfase=A; valoración de la eficacia por el paciente Ef.=P.; valoración por el médico=Ef; y nº total de fases=T).

El criterio Nº de ingresos sirvió para catalogar a los pacientes en tres grupos (1, 2 y 3), según el grado de respuesta. En estos grupos, mediante un análisis discriminante, y utilizando los cuatro primeros grupos de variables, se buscaron los predictores.

Con el criterio Nº total de fases se valoró la eficacia a través del tiempo.

En el apartado B se estudian síntomas colaterales precoces o tardíos, considerando la frecuencia de aparición, la intensidad o los cambios experimentados.

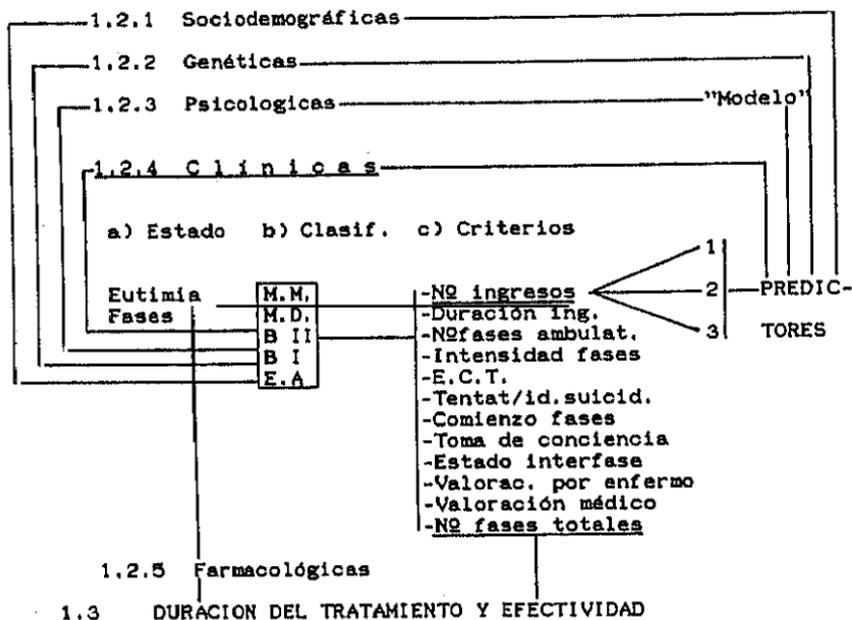
ESTRUCTURACION GENERAL DEL TRABAJO

A: **BENEFICIOS** (Efectividad del tratamiento)

1 ESTUDIO ESTADISTICO

1.1 ASPECTOS GENERALES DE LA MUESTRA Y SU CONTROL CLINICO

1.2 ESTUDIO DE LAS VARIABLES Y SUS INTERRELACIONES



2 ESTUDIO GRAFICO

B: **RIESGOS** (Síntomas secundarios adversos)

1 SINTOMAS SECUNDARIOS ADVERSOS PRECOCES

2 SINTOMAS SECUNDARIOS ADVERSOS TARDIOS

3 COINCIDENCIA CON OTRAS ALTERACIONES

IV

R E S U L T A D O S

## IV RESULTADOS

Este capítulo comprende dos apartados. En el primero se realiza la descripción de la muestra y se exponen los cálculos estadísticos efectuados. En el segundo, se lleva a cabo un seguimiento de la evolución de los pacientes mediante gráficas que resumen el curso de la enfermedad en cada paciente, en relación fundamentalmente con aspectos farmacológicos

### 1 DESCRIPCION Y DESARROLLO ESTADISTICO

La muestra se compone de 100 pacientes diagnosticados de Psicosis Maníaco Depresiva: Monopolares Maníacos (MM) o Depresivos (MD), Bipolares II (B II) y I (B I) o Esquizoaffectivos (EA). Su estudio comprende los siguientes apartados:

- 1.1 Variables sociodemográficos
- 1.2 Variables genéticas
- 1.3 Variables psicológicas
- 1.4 Variables clínicas
- 1.5 Variables farmacológicas
- 1.6 Efectos secundarios adversos del medicamento

El número de entrevistas semiestructuradas, realizadas personalmente a los enfermos, fue de 3.187, al que puede añadirse un número indefinido de entrevistas que no fueron codificadas, la mayoría por haber tenido lugar durante el tratamiento de alguna recaída (varias revisiones de una fase, de las que no consideramos todas).

La media anual de consultas fue de 212,45. Corresponde a una media semanal de 4,82 pacientes. Aproximadamente, se citaban cinco pacientes por semana en un día determinado. Por tanto, en este estudio prospectivo, hemos contabilizado:

- Nº de consultas/paciente: mínimo de 20 y máximo de 60
- Media de consultas por paciente/tiempo: 31
- Media seguimiento prospectivo: 13,45 +/- 2,99 años
- Tiempo máximo seguimiento prospectivo: 20 años
- Tiempo mínimo seguimiento prospectivo: 10 años

## 1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

### 1.1.1 Edad

El rango de edad, en el momento de cerrar el estudio, está entre 27 y 80 años. La única paciente fallecida de la muestra había nacido en 1908. Todos los demás casos tienen menor edad. El más joven nació en 1961.

### 1.1.2 Sexo

La muestra consta de 75 mujeres (75%) y 25 varones (25%).

### 1.1.3 Estado civil

La mayoría de la muestra corresponde a pacientes casados, sin que exista gran diferencia entre hombres (68%) y mujeres (70%). La relación aparece en la tabla 1.

Tabla 1 (IV) Relación entre estado civil (EC) y sexo

Sexo/EC	Solteros	Casados/Pareja	Viudos/Separd.
Varones	7 (28%)	17 (68%)	1 (4%)
Mujeres	8 (10,6%)	53 (70%) 1(1,3%)	13 (17,3%)

#### 1.1.4 Lugar de nacimiento (Población)

Más de la mitad de la muestra ha nacido en poblaciones menores de 50.000 habitantes (70%).

Tabla 2 (IV) Lugar de nacimiento

<u>Población</u>	<u>Total %</u>
< 1000	6
1000-10.000	25
10. -50.000	39
50.-250.000	11
250.-500.000	5
500.-1000000	2
>1000000	12
Total	100 %

#### 1.1.5 Lugar de residencia (Población)

El 73% de la muestra vive en núcleos de población mayores de un millón de habitantes.

De las tablas 2 y 3 se puede deducir el alto porcentaje de pacientes trasladados de poblaciones rurales a Madrid. El motivo casi siempre era laboral, buscando mejores condiciones y mayor seguridad en el trabajo.

Tabla 3 (IV) Lugar de residencia

<u>Población</u>	<u>Total %</u>
<1.000	2
1.000-10.000	6
10.-50.000	8
50.-250.000	4
250.-500000	6
500.-1000000	1
>1000000	73
TOTAL	100 %

#### 1.1.5 Estudios

Una mayoría (62%) tiene estudios primarios, un 8%, no habían completado los mismos.

Considerando los grupos diagnósticos, en los bipolares I, parece que hay un nivel de estudios más alto.

Tabla 4 (IV) Estudios

	DIAGNOSTICO					TOTAL%	
	M.D.	Bip. II	Bip. I	M.M.	Esq.		
Estudios Superiores		1	8		1	10	10,20%
Medios	2	4	9	2	1	18	18,36%
Primarios	9	14	36	1	2	62	63,26%
Sin primarios		3	5			8	8,16%
TOTAL	11	22	58	3	4	98	100 %

1.1.7 Nivel socioeconómico

Predomina el nivel socioeconómico bajo (36,46%) y el medio-bajo (34,38%). Se estudió también el nivel socioeconómico de la familia de origen, pero no se consideró detalladamente porque, sólo en tres casos, había descendido (de la familia de origen a la actual) y en los restantes, se mantenía igual o había mejorado.

Tabla 5 (IV) Nivel socioeconómico y diagnóstico

	DIAGNOSTICO					TOTAL	
	M.D.	Bip. II	Bip. I	M.M.	Esq.		
N. SOCIOEC.							
Bajo	4	9	21		1	35	
Medio-bajo	4	9	16	2	2	33	
Medio	3	2	11	1		17	
Medio-alto		2	8			10	
Alto			1			1	
TOTAL	11	22	57	3	3	96	

Tabla 6 (IV) Nivel socioeconómico y diagnóstico en %

	DIAGNOSTICO					TOTAL %	
	M.D.	Bip. II	Bip. I	M.M.	E.A.		
N. SOCIOEC.							
Bajo	36.36%	40.91%	36.84%	33.33%		36.46%	
Medio-bajo	36.36%	40.91%	28.07%	66.67%	66.67%	34.38%	
Medio	27.27%	9.09%	19.30%	33.33%		17.71%	
Medio-alto		9.09%	14.04%			10.42%	
Alto			1.75%			1.04%	

### 1.1.8 Situación laboral

Casi la mitad de la muestra (49%) figura como "sus labores", lo que se explica por el predominio femenino. Es alto el porcentaje de jubilados (11%), lo que en parte se justifica por la edad y por las circunstancias laborales generales del país. Varios pacientes, muy bien controlados clínicamente, se han acogido a la jubilación anticipada por enfermedad, ante el temor al cierre de las empresas en que trabajaban. Puede que ello influya en el bajo porcentaje de parados (2%).

Tabla 7 (IV) Situación laboral y diagnóstico

	DIAGNOSTICO					TOTAL
	M.D.	Bip. II	Bip. I	M.M	E.A.	n
S. LABORAL						
Sus labores	7	14	24	1	3	49
Estudiante		1	2			3
Jubilado		2	8	1		11
En paro			2			2
Poco cualif	2	2	13	1		18
Cualificado	2	3	6		1	12
Muy cualif			4			4
TOTAL	11	21	60	3	4	99

Tabla 8 (IV) Situación laboral en porcentajes

	DIAGNOSTICO					TOTAL %
	M.D	Bip. II	Bip. I	M.M	E.A.	
S. LABORAL.						
Sus labores	63.64%	63.64%	40.68%	33.33%	75.00%	49.49%
Estudiante		4.55%	3.39%			3.03%
Jubilado		9.09%	13.56%	33.33%		11.11%
En paro			3.39%			2.02%
Poco cualif	18.18%	9.09%	22.03%	33.33%		18.18%
Cualificado	18.18%	13.64%	10.17%		25.00%	12.12%
Muy cualif			6.78%			4.04%

### 1.1.9 Número de hijos

Tabla 9 (IV) Número de hijos

Nº de hijos	Nº de pacientes	Porcentajes
0	29	29 %
1	10	10 %
2	35	35 %
3	16	16 %
4	5	5 %
5	3	3 %
6	1	1 %
7	1	1 %

## 1.2 VARIABLES GENÉTICAS

Las alteraciones psíquicas de los familiares de primer grado de los pacientes, se estudiaron agrupadas en seis categorías: a) Trastornos Afectivos; b) Varones Depresivos; c) Mujeres Depresivas; d) Manía o Hipomanía; e) Esquizofrenia /otros; f) Alcoholismo o Personalidad Antisocial (P. A.) y g) Alcoholismo o Personalidad Antisocial, en varones.

Los antecedentes de 2º grado, se agruparon sólomente en dos categorías: h) Familiares con Trastornos Afectivos e i) Otros Trastornos Psiquiátricos.

El nº de familiares de primer grado con trastornos psíquicos contabilizados fue:

a) Trastornos Afectivos: sobre un total de 96 enfermos en los que se midió la variable, se encontraron 97 familiares enfermos. Es decir, si se distribuyeran equitativamente, cada paciente tendría un familiar con un trastorno similar al suyo.

b) Varones con depresión: en 97 enfermos, se encontraron 30 casos.

c) Mujeres depresivas: en 97 enfermos, se encontraron 65 familiares depresivas. Nº bastante más elevado que el de varones.

d) Familiares con manía o hipomanía: en 96 casos se contabilizaron 20 familiares.

e) Esquizofrenia/otros: en 96, se encontraron 15 casos.

f) Alcoholismo/P.A.: en 90 enfermos, se encontraron 11.

g) Alcoholismo/P.A en varones: en 87 enfermos, había 9 familiares.

Respecto a los familiares de 2º grado estudiados en 77 enfermos, encontramos 56 casos con trastornos afectivos y 46 con otros trastornos psíquicos.

Relacionamos los antecedentes con 4 grupos diagnósticos (MD, B II, B I + MM y EA), los cuales se fueron reagrupando sucesivamente en 3 (MD, BII +B I + MM y EA) y 2 (MD y resto para buscar posibles diferencias.

Mediante la prueba de Kruskal-Wallis, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, los pacientes de la muestra no se diferencian entre sí por los antecedentes psiquiátricos de sus familiares.

En las páginas siguientes figuran la relación de familiares enfermos y los cálculos estadísticos efectuados.

Tabla 10 (IV)

Familiares de primer grado con alteraciones  
psíquicas

Familiares 1º G.	Diagnóstico					Total
	M.D.	B II	B I	M.M.	E.A.	
<b>TRASTORNOS AFECT.</b>						
Ninguno	3	7	27	1	2	40
Uno	5	7	14	1	2	29
Dos	1	6	11			18
Tres		1	4	1		6
Cuatro	1	1	1			3
<b>DEPRES. (VARONES)</b>						
Ninguno	9	18	43	1	2	73
Uno	2	2	11	1	2	18
Dos		2	3	1		6
<b>DEPRES. (MUJERES)</b>						
Ninguno	3	9	34	2	2	50
Uno	5	9	15		2	32
Dos	1	4	6	1		12
Tres	1		2			3
<b>MANIA O HIPOMANIA</b>						
Ninguno	10	19	45	1	2	78
Uno	1	2	9	2	2	16
Dos		1	1			2
<b>ESQUIZOF. Y OTROS</b>						
Ninguno	9	17	51	3	3	83
Uno	1	5	4		1	11
Dos	1		1			2
<b>ALCOHOL., P. Atisoc.</b>						
Ninguno	11	18	45	2	3	79
Uno		2	7	1	1	11
<b>ALCHOL., PA. (MASC.)</b>						
Ninguno	9	18	46	2	3	78
Uno		2	5	1	1	9

## Familiares de 2º G

<b>TRAST. AFECTIVOS</b>						
Ninguno	3	10	19	3	2	37
Uno	4	2	20	0	1	27
Dos	2	3	8			13
Tres			1			1
<b>TRAS. PSI. OTROS</b>						
Ninguno	6	9	25	2	2	44
Uno	1	4	15		1	21
Dos	1	1	8	1		11
Tres			1			1

**1.2.1 Relación antecedentes familiares/diagnósticos**

**1.2.1.1 Con cuatro grupos diagnósticos (MD, B II, B I y EA)**

**a) Nº de familiares de primer grado con T. Afectivos**

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA (prueba no paramétrica)

Mean Rank Cases

51.00	10	D= 1	Monopolar depresivo
53.86	21	D= 2	Bipolar II
46.83	61	D= 3	Bipolar I + Maniacos
37.75	4	D= 4	Esquizoafectivos

-----  
96 Total

CASES	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
			Corrected for Ties	
96	1.7066	.6355	1.9104	.5912 (>0.005)

**b) Nº de familiares de primer grado masc. con Depresión**

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA

Mean Rank Cases

45.27	11	D= 1	Monopolar depresivo
46.36	21	D= 2	Bipolar II
49.93	61	D= 3	Bipolar I + Maniacos
59.75	4	D= 4	Esquizoafectivos

-----  
97 Total

CASES	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
			Corrected for Ties	
97	1.0354	.7927	1.8256	.6094

**c) Nº de familiares de primer g. femeninos con depresión.**

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA

Mean Rank Cases

60.00	11	D= 1	Monopolar depresivo
53.73	21	D= 2	Bipolar II
45.45	61	D= 3	Bipolar I + Maniacos
46.00	4	D= 4	Esquizoafectivos

-----  
97 Total

CASES	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
			Corrected for Ties	
97	3.3008	.3475	3.9995	.2615

d) Nº de familiares de primer g. con Manía o Hipom.

Kruskal-Wallis-1-way ANOVA  
Mean Rank Cases

43.77	11	D=1	Monopolar depresiva
46.32	21	D=2	Bipolar II
49.21	60	D=3	Bipolar I + maníacos
53.00	4	D=4	Esquizoafectivos

-----  
96 Total

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties Chi-Square	Significance
96	1.6740	.6553	3.4290	.3301

e) Nº de fam. de primer g. con Esquizofrenia u otros trastornos mentales.

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA  
Mean Rank Cases

51.14	11	D=	Monopolar depresivo
52.68	21	D=	Bipolar II
46.09	60	D=	Bipolar + maníacos
53.75	4	D=	Esquizoafectivos

-----  
96 Total

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for ties Chi-Square	Significance
96	1.1768	.7586	3.3408	.3420

f) Nº de familiares de primer grado con alcoholismo o personalidad antisocial.

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA  
Mean Rank Cases

40.00	11	D= 1	Monopolar depresivo
44.50	20	D= 2	Bipolar II
46.55	55	D= 3	Bipolar I + Maníacos
51.25	4	D= 4	Esquizoafectivos

-----  
90 Total

CASES	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties Chi-Square	Significance
90	.7987	.8498	2.4813	.4787

- g) Nº de familiares de primer grado, masculinos con alcoholismo o personalidad antisocial

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA  
Mean Rank Cases

39.50	9	D= 1	Monopolar depresivo
43.85	20	D= 2	Bipolar II
44.33	54	D= 3	Bipolar I + Maniacos
50.38	4	D= 4	Esquizoafectivos
	-----		
	87	Total	

CASES	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
87	.5505	.9076	1.9785	.5769

Corrected for Ties

- h) Nº de familiares de 2º g. con Trastornos Afectivos

Los cálculos estadísticos se han hecho como los anteriores.

N=78 Chi-Square=2.2315 Corrected=2.6338 Significance=.4516

- i) Nº de familiares de 2º grado con otros T. psíquicos

N=77 Chi-Square=1.7933 Corrected=2.2691 Significance=.5185

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

- 1.2.1.2 Agrupando todos los pacientes bipolares (M.+II+I):  
cálculos para tres grupos

- a) Familiares de primer grado con T. Afectivos

Kruskal-Wallis 1-way ANOVA

Mean Rank	Cases	
51.00	10	D2=Monopolar depresivo
48.72	82	D2=Bipolares + maniacos
37.75	4	D2=Esquizoafectivos

Cases	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
96	.6813	.7113	.7627	.6829

Corrected for Ties

- b) Familiares de primer grado masculinos con Depresión

Cases	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
97	.7765	.6782	1.3690	.5043

Corrected for Ties

c) Nº de F. de primer grado femeninos con Depresión

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
97	1.9086	.3851	2.3126	.3147

d) Nº F. de primer grado con Manía o Hipomanía

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
96	1.4011	.4963	3.0523	.2174

e) Nº de F. de primer grado con Esquizofrenia u otras

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
96	.2804	.8592	.7960	.6717

f) Nº de f de primer grado con Alcoholismo o P. Antis.

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
90	.7088	.7016	2.2020	.3325

g) Nº F. de primer grado masculinos con Alcoh. o P. Antis.

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
87	.5452	.7614	1.9593	.3754

h) Nº F. de 2º grado con Trastornos Afectivos

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
78	1.0627	.5878	1.2542	.5341

i) Nº de F. de 2º grado con otros Tras. Psiquiátricos

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
			Chi-Square	Significance
77	.9821	.6120	1.2426	.5373

~~Ninguna diferencia es estadísticamente significativa~~

1.2.1.3 Reduciendo los grupos diagnóstico a dos: monopulares depresivos y resto de los grupos

a) N<sup>o</sup> de F de primer grado con Trastornos Afectivos

Mean Rank	Cases	
51.00	10	D3= Monopolar Depresivo
48.21	85	D3= Resto de los grupos

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
96	.0899	.7643	.1006	.7511	

b) N<sup>o</sup> de F de primer grado con Depresión

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
97	.2176	.6409	.3836	.5357	

c) N<sup>o</sup> F. de primer grado femeninos con Depresión

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
97	1.8951	.1685	2.2963	.1297	

d) N<sup>o</sup> de f. de primer grado con Manía o Hipomanía

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
96	.3578	.5497	.7794	.3773	

e) N<sup>o</sup> de f. de primer grado con Esquizofrenia u otros

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
96	.1113	.7383	.3159	.5741	

f) N<sup>o</sup> de F. de primer grado con Alcoholismo o P. Antis.

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
90	.5554	.4561	1.7255	.1890	

g) N<sup>o</sup> F. de primer grado masculinos con Alcoh. o P. Antis.

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
87	.3186	.5724	1.1450	.2846	

h) N<sup>o</sup> de F. de 2<sup>o</sup> grado con Trastornos Afectivos

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	Chi-Square	Significance
78	.3519	.4575	.6514	.4196	

1) Nº de f. de 2º grado con otros trastornos psiquiátricos  
Corrected for Ties

Cases	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
77	.7249	.3945	.9172	.3382

No encontramos diferencias estadísticamente significativas

### 1.2.2 Relación de suicidios y tentativas en familiares

El número, tanto de suicidios consumados como de tentativas, es destacable entre los familiares de los pacientes, sin que hayamos podido establecer diferencias entre los grupos diagnósticos.

Tabla 11 (IV) Suicidios y tentativas en familiares  
DIAGNOSTICO

Familiares de 1º grado	MD	B II	B I	MM	EA	Pacientes
<b>S. CONSUMADOS</b>						
Ninguno	9	20	51	3	3	86
Uno	1	2	4		1	8
Dos			1			1
Total.....						95
<b>INTENTOS DE SUICIDIO</b>						
Ninguno	8	14	44	3	2	71
Uno	1	4	4		1	10
Dos		1	2		1	4
Tres			1			1
Más de tres			2			2
Total.....						98
<b>Familiares 2º grado</b>						
Uno	1	4	10		1	16
Dos	1		1			2
Cuatro			1			1

Total: 10 casos de suicidios consumados en familiares de primer grado (de 95 pacientes); 19 casos de suicidios/ tentativas en familiares de 2º grado (de 98 pacientes).

### 1.2.3 Forma de realizar el suicidio los familiares

En los 10 casos recogidos de suicidio consumado, la forma de llevarlo a cabo fue:

Ahorcamiento: 4  
Intoxicación: 2  
Precipitación: 4

Por el reducido nº, no se pueden establecer relaciones entre esta variable y la referida a la forma de realizar las tentativas suicidas por parte de los pacientes estudiados.

No hubo ningún suicidio consumado entre los pacientes de la muestra.

### 1.3 VARIABLES PSICOLOGICAS

Se recoge información referente a : orfandad, dependencia de otra familia, valoración de la infancia, prácticas religiosas en la familia de origen y en la propia, relación de las fases con acontecimientos vitales (AV), tipos de éstos, relación con factores estresantes crónicos, modo de atender a su propio tratamiento, actitud ante la enfermedad y el tratamiento preventivo y resultados de tests psicológicos.

#### 1.3.1 Orfandad y dependencia de otra familia

Tenemos en cuenta estas variables porque la pérdida de los progenitores en edad temprana se considera como factor predisponente.

Medida la variable en 97 enfermos, los resultados aparecen en las tablas siguientes.

Tabla 12 (IV) Sexo / orfandad (nº de casos)

Sexo/orf.	1	2	3	4	Total
Varones	2	6	2	3	13
Mujeres	10	17	8	8	43
Total	12	23	10	11	55

- N=97, nº de enfermos en los que se midió la variable
- 1\* Fallecimiento del padre antes de los 10-12 años de edad
  - 2\* Fallecimiento del padre entre los 12-20 años de edad
  - 3\* Fallecimiento de la madre antes de los 10-12 años
  - 4\* Fallecimiento de la madre entre los 18-20 años

En la tabla siguiente se exponen los porcentajes de varones y mujeres que perdieron al padre o a la madre antes de los 12 y 20 años respectivamente.

Los porcentajes se refieren a los números totales de varones o mujeres.

Tabla 13 (IV) Sexo/orfandad (porcentajes)

	Padre		Madre	
	<12 a.	<20 a.	<12 a.	<20 a.
Varones	8,24%	32%	8%	20,60%
Mujeres	13,33%	36%	10,66%	21,33%

Si consideramos el diagnóstico, la relación es la siguiente

Tabla 14 (IV) Orfandad/diagnóstico/sexo (nº casos)

	M Depr.	B. II	B. I	E. A.
Fallecimiento padre antes de 20 años	1 V, 2 M	0 V, 10 M	5 V, 13 M	0 V, 1 M
Fallecimiento madre antes 20 años	0 V, 3 M	1 V, 5 M	4 V, 8 M	0 V, 0 M

V=varón M=mujer

El número de casos, por diagnósticos, en los que se estudió la variable fue:

Monopolar Depresivos..	11	( 1 V,10 M)
Bipolares II.....	21	( 4 V,17 M)
Bipolares I.....	61	(20 V,41 M)
Esquizoafectivos.....	4	(4 M)
Total.....	97	

En la tabla siguiente se recogen los porcentajes de enfermos, según diagnóstico, que perdieron el padre o la madre antes de los 20 años. Destacan el elevado nº de B II (47%) que perdieron el padre.

Tabla 15 (IV) Orfandad/diagnóstico (porcentajes)

	Diagnóstico			
	MD	B II	B I	EA
Fallecimiento padre antes de 20 años	27,27%	47,61%	29,50%	25%
Fallecimiento madre antes de 20 años	27,27%	28,57%	19,67%	0%

En conjunto, el 54,63 % de estos enfermos, perdieron a uno de los padres antes de los 20 años y el 22,68 %, antes de los 12 años.

El número de pacientes que ha convivido en la infancia con otra familia es de 6 ( 1 varón y 5 mujeres), sobre un total de 95 pacientes en los que se midió la variable, lo que supone el 6,31%.

Debemos tener en cuenta lo que opinan algunos de los pacientes sobre esa situación. Por ejemplo, una enferma manifiesta: "vivía cómoda, pero acobardada"

### 1.3.2 Catalogación de su infancia

Esta variable fue estudiada en 96 casos: 11 M D; 21 B II; 60 B I ; 4 EA.

Hay una mayoría, especialmente MD (81,81) que cataloga la infancia negativamente. Sólo un 10,41 de los casos califican su infancia de feliz y despreocupada.

La valoración, en la mayoría de los casos, se acompañó de la descripción de los motivos en los que se fundan. Realmente, son valoraciones muy objetivas, destaca la responsabilidad a la que se vieron obligados desde niños.

Tabla 16 (IV) Catalogación de la infancia/diagnóstico

	1	2	3	4
Monopolar D	0 V, 0 M	0 V, 1 M	2 V, 7 M	1 V, 0 M
Bipolar II	2 V, 0 M	3 V, 1 M	7 V, 3 M	1 V, 2 M
Bipolar I	4 V, 3 M	7 V, 5 M	17 V, 20 M	2 V, 4 M
Esquizoafectiva	1 M	1 M	2 M	

V = varones M = mujeres

1-Feliz y despreocupada

2-Feliz, pero con excesiva responsabilidad

3-Problemática (enfermedades, separaciones, "complejos", etc)

4-Muy desfavorable

Supone que la mayoría de los pacientes valoran su infancia como problemática ;

81,81 % de Monopolares Depresivos

52,63 % de Bipolares II

59,67 % de Bipolares I

50,00 % de Esquizoafectivos

y como muy desfavorable:

9,09 % de M. Depresivos

15,68 % de Bip. II

9,67 % de Bip. I

### 1.3.3 Prácticas religiosas

Se consideraron las de la familia de origen y las actuales.

La influencia de la religión (normas morales-religiosas) en estos pacientes, no es concluyente. Algunos las han vivido como excesivas o represoras. Las creencias religiosas, en otros casos, son descritas como un valioso apoyo y un freno ante las tentativas suicidas.

Se incidió en la existencia de normas morales rígidas y exageradas (ver predictores)

### 1.3.4 Relación de las fases con:

#### 1.3.4.1 Acontecimientos vitales

Se consideran aquellos acontecimientos vitales AV que figuran en algunas de las entrevistas realizadas.

A. vitales	Nº de entrevistas	%
No consta	1249	68,8
Disgusto familiar	223	12,3
Pérdida de un famil.	41	2,3
Enferm.alteraciones	108	5,9
Económicos	41	2,3
Laborales,c.domestic.	100	5,5
> Ingesta alcoh.	14	0,8
Problemas afectivos	11	0,6
Medicaciones, otros	25	1,4
Embarazo, parto	4	0,2

El acontecimiento vital que con mayor frecuencia se asocia con la aparición de las fases es "disgusto familiar".

Muchas de las fases se iniciaron después de un parto. La frecuencia, sin embargo, es baja (0,2%), porque este hecho se dio en pocas pacientes.

#### 1.3.4.2 Factores estresantes con agudizaciones

En 1813 entrevistas en las que se buscó la variable, se encontró:

No consta=314      Si=474      No=1025

Los más frecuentes son: problemas laborales, celos patológicos y presencia de familiares con alcoholismo.

### 1.3.5 Autocontrol del tratamiento e intervención familiar

La manera de seguir el tratamiento por parte del paciente se catalogó como se indica a continuación:

- 1=Lo sigue con rigurosidad
- 2=Olvida alguna toma
- 3=Olvida muchas tomas
- 4=Lo sigue irregularmente o lo abandona

A su vez, para la intervención familiar en el tratamiento se consideraron tres posibilidades:

- 1=La familia se ocupa constantemente del tratamiento
- 2=La familia se ocupa del tratamiento algunas veces
- 3=La familia se ocupa sólo cuando está mal

Los resultados estadísticos sobre esta relación fueron:

Chi-Square	D.F.	Significance	Cells with E.F. <5
21.77809	6	.0013 (>0,001)	4 of 12 (33,3%)

A pesar de ese resultado, la observación clínica parece indicar que los pacientes que se encargan ellos de su tratamiento y lo hacen rigurosamente, se controlan mejor que aquellos dependientes de su familia para la toma de la medicación.

### 1.3.6. Actitud personal ante el tratamiento y la enfermedad

Se clasificó la actitud como:

- 1= Muy positiva
- 2= Positiva
- 3= Pasiva

Dicha actitud se relacionó con uno de los criterios de mejoría: el número de ingresos (T). Posteriormente se establecieron relaciones individualizadas con los ingresos por depresión (D) y por manía (M).

a) Ingresos totales y actitud del paciente

Mean Rank	Cases		Corrected for Ties	
47,63	42	ACT=1	Muy positiva	
56,22	32	ACT=2	Positiva	
38,93	22	ACT=3	Pasiva	
Cases	Chi-Square	Significance	Chi Square	Significance
96	5.0932	.0783	5.0978	.0782

La actitud no influye en la disminución del nº de ingresos totales.

b) Ingresos por depresión y actitud

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
96	1.4552	.4831	1.5015	.4720

La actitud no influye en la disminución del nº de ingresos por depresión.

c) Ingresos por manía y actitud

Cases	Chi-Square	Significance	Corrected for Ties	
96	8.2496	.0162	8.6363	.0133

Los resultados numéricos, referidos al número de ingresos antes o después del tratamiento, no son significativos. No obstante, la actitud de los pacientes, globalmente considerada, tiene mucho que ver con su evolución -sobre todo, con la regularidad con que toman el tratamiento- si aceptamos las observaciones clínicas. Ello ofrece un gran interés porque puede ser modificada adecuadamente.

### 1.3.7 Resultado de las pruebas psicológicas

#### a) Test de la Obsesividad de Leyton

En conjunto, hay más respuestas de rasgos o síntomas obsesivos en los pacientes que en el grupo control (103 sujetos sanos), pero la valoración por grupos de ítems, que es donde

radica el interés mayor, resultó demasiado extensa para este trabajo, por lo que se pospone para una valoración detallada.

#### b) C.E.P.S. (Pinillos,1972)

Los resultados de la muestra de pacientes se comparan con los de un grupo control de sujetos sanos de características semejantes.

Se hizo un análisis de varianza y no se encontraron diferencias significativas entre los enfermos y los controles.

#### Análisis de Varianza

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean of Squares	F Ratio	F Probb
Betw.G.	1	31.9470	31.9470	2.2352	.1365
With.G	201	2872.7919	14.2925		
Total	202	2904.7389			

## 1.4 VARIABLES CLINICAS

### 1.4.1 Diagnóstico

Los cien pacientes de la muestra fueron diagnosticados de Psicosis Maníaco Depresiva (PMD) o Psicosis Esquizoafectiva (EA). Se distribuían en los siguientes grupos:

	n	%
Monopolares depresivos (MD):	12	12%
Bipolares II (B II):	21	21%
Bipolares I (B I):	60	60%
Monopolares maníacos (MM):	3	3%
Esquizoafectivos (EA) bipolares:	4	4%

Destaca el elevado número de B I (60%) y la existencia de tres casos que, hasta el momento, no han tenido fases depresivas, y por tanto se consideran monopolares maníacos.

#### 1.4.1.1 Diagnóstico y sexo

En la tabla siguiente, puede apreciarse que la mayoría de los pacientes son bipolares I (63%) y que las mujeres constituyen el grupo más numeroso.

Tabla 17 (IV) Diagnóstico y sexo (porcentaje referido al total de pacientes)

D/Sexo	M Depres.	Bipol. II	Bipolar I	Esquizoafect.
Varón	1 (1%)	4 (4%)	20 (20%)	0 (0%)
Mujer	11 (11%)	17 (17%)	43 (43%)	4 (4%)

La proporción de varones aumenta en los grupos bipolares (8,33% en MD y 31,74 en B I).

Tabla 18 (IV) % de varones dentro de sus grupos diagnósticos

D/sexo	M Depres.	Bipol. II	Bipol. I	Esquizoaf.
número	n=12	n=21	n=63	n=4
varones	1	4	20	0
%	8,33	19,04	31,74	0

La proporción de varones aumenta en los grupos bipolares.

#### 1.4.1.2 Diagnóstico y edad

Se relacionó el diagnóstico con el año de nacimiento de los pacientes y el año de comienzo de la enfermedad en los mismos. En el análisis de varianza llevado a cabo, no se encontraron diferencias significativas ni cuando se consideraron cuatro grupos diagnósticos, ni cuando éstos se redujeron a tres y a dos (MD frente a bipolares).

Tabla 19 (IV) Año de nacimiento

Año	Frecuencia	Histograma
1908	1	**
1911	1	**
1915	1	**
1917	3	***
1919	3	***
1921	4	****
1923	6	*****
1925	4	****
1927	5	*****
1929	6	*****
1931	3	***
1933	5	*****
1935	5	*****
1937	7	*****
1939	6	*****
1941	8	*****
1943	6	*****
1945	4	****
1947	5	*****
1949	4	****
1951	3	***
1953	5	*****
1955	1	**
1959	3	**
1961	2	**

a) Considerando cuatro grupos diagnósticos:

D1 = Monopolar Depresivo      D1 = Bipolar I  
 D1 = Bipolar II                D1 = Esquizoafectivos

Análisis de Varianza

Source	Sum of Squares	D.F.	Mean Square	F	Sig.
Betw. G	574.7810	3	191.5937	1.7409	.1640
With.G.	10235	93	110.0543		

.1640 > .001 y .1640 >.005 No Sig.

b) Considerando tres grupos diagnósticos

D2 = Monopolar depresivos      D2 = Bipolares II y I  
 D2 = Esquizoafectivos

Análisis de Varianza

Source	Sum of Squares	D.F.	Mean Square	F	Sig
Betw. G.	105.3561	2	52.6781	.4626	.6311
With. G.	10704.4789	94	113.8774		

c) Considerando dos grupos diagnósticos

D3 = Monopolar depresivo  
 D3 = Resto

Análisis de Varianza

Source	Sum of Squares	D.F.	Mean Square	F	Sig
Betw. G.	67.4040	1	67.4040	.5961	.4420
With. G.	10742.4310	95	113.0782		

1.4.1.3 Diagnóstico y año de iniciación del tratamiento

Se ha relacionado el diagnóstico con la edad de comienzo del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en el Análisis de Varianza que se realizó.

Los resultados fueron:

a)	Para cuatro grupos diagnósticos	Significación:	.2110
b)	Para tres grupos diagnósticos	Significación:	.2149
c)	Para dos grupos diagnósticos	Significación:	.1023

#### 1.4.2 Bipolarización

En este apartado, se muestran, para el conjunto de los pacientes, el año de nacimiento, el año de iniciación de la enfermedad, la fase de iniciación y el año de iniciación de la fase contraria en los bipolares. En caso de iniciarse por una fase depresiva (D) y ser bipolar se contó el nº de fases D que hubo entre la primera D y la primera fase maníaca o hipomaniaca (M o HM).

Las abreviaturas que van a emplearse figuran en la lista a continuación:

- C = Nº de caso
- N = Año de nacimiento (dos últimas cifras)
- I = Año de iniciación de la enfermedad (dos últimas cifras)
- T = Año de iniciación de la fase contraria (últimas cifras)
- F = Fase de iniciación
- D = Fase depresiva
- HM = Fase hipomaniaca
- M = Fase maníaca
- Nº = Nº de fases depresivas entre la 1ª fase D y la 1ª M o HM

Tabla 20 (IV) Edad y tipos de fases

C	N	I	F	T	Nº
1	17	70	M		
2	25	60	D		
3	30	59	D		
4	52	75	M	77 HM	4
5	50	76	D	78 D	
6	39	72	D	76 HM	
7	32	72	D	72 HM	
8	51	73	M	85 HM	4
9	20	40	D	79 D	
10	28	47	D	46 HM	2
11	34	70	M	56 M	1
12	42	66	D	78 D	
13	33	58	D	88 HM	22
14	32	67	D	70 M	2
15	51	71	D	72 HM	8
16	52	72	D	73 M	
17	46	71	M	73 M	
18	40	57	D	80 D	
			D	73 M	3

C	N	I	F	T	Nº
19	27	62	M		
20	48	69	M		
21	36	61	D		
22	28	59	D	66 HM	4
23	29	53	D	88 HM	17
24	55	72	D	72 M	
25	20	52	D	57 HM	5
26	61	81	M		
27	34	65	M	70 D	
28	22	58	D		
29	49	65	D	68 M	2
30	39	55	D	70 HM	3
31	58	77	D	77 M	
32	40	67	D	69 M	
33	36	71	M	71 D	
34	23	41	D		
35	28	54	M	55 D	
36	30	59	D	60 M	
37	58	73	M	73 D	
38	43	62	D	76 HM	6
39	34	71	M	71 D	
40	32	77	M	79 D	
41	13	61	M	67 D	
42	52	71	D	73 M	
43	40	68	M	72 D	
44	45	70	D	71 M	
45	30	58	M	68 D	
46	29	76	D	76 M	
47	45	64	D	64 M	
48	41	71	M	71 D	
49	43	72	D	72 M	3
50	23	53	D	77 HM	4
51	39	58	D	77 M	5
52	11	37	M		
53	53	71	D	73 M	2
54	39	64	M	64 D	
55	37	73	M	73 D	
56	44	66	D	71 M	2
57	46	62	D	74 M	5
58	17	67	D	83 HM	7
59	37	54	D		
60	49	74	D	76 M	2
61	33	61	D		
62	52	73	D	75 M	2
63	23	69	D	69 M	
64	22	46	D	49 M	2
65	24	61	D	78 M	5
66	40	58	D	77 M	3
67	26	66	D	69 M	4
68	27	70	D	79 M	
69	21	39	D		
70	39	52	D	70 M	3
71	36	68	M	70 D	
72	44	74	D	76 M	4



C	N	I	F	T	Nº
73	08	45	D		
74	37	69	M	74 D	
75	19	67	M	74 D	
76	41	62	M	82 D	
77	43	63	D	72 M	5
78	46	66	M	70 D	
79	24	68	D		
80	58	76	D	80 M	
81	34	48	D	70 M	5
82	27	78	D		
83	40	71	D	73 M	2
84	27	71	D	75 M	5
85	60	78	D	79 M	2
86	43	79	D	79 M	
87	41	59	D	64 M	2
88	36	71	D	72 M	
89	20	74	D	79 M	6
90	25	66	D	75 M	4
91	18	74	D	82 HM	4
92	48	67	D	78 HM	3
93	46	66	D	67 M	1
94	28	55	D	59 M	3
95	38	68	D		
96	46	69	D	85 HM	6
97	22	62	M	65 D	
98	33	69	D	70 M	
99	18	68	D	72 HM	4
100	35	68	D	68 M	

En el 73 % de los pacientes, la fase inicial fue depresiva (D). En el 19%, la primera depresión fue seguida por fase maniaca o hipomaniaca (M o HM). La media del nº de fases D intermedias, entre la D inicial y la aparición de la fases contraria, para todos los pacientes que iniciaron la enfermedad con depresión, fue de 3,03. Para el 43 % de pacientes con más de una fase D entre la D inicial y la M, la media del número de fases depresivas, fue 4,37 (Desviación=3,98; Mínimo=1; Máximo = 22).

Debido a los cambios tardíos de fase, la estabilidad de los diagnósticos y, por tanto, la clasificación en los grupos considerados en los trabajos, hay que aceptarla sin rigideces.

#### 1.4.3 Seguimiento clínico

##### 1.4.3.1 Forma de seguir el tratamiento (valorado por entrevistas)

Se ha estudiado la variable a través de las entrevistas codificadas. De 1816 entrevistas, en 1114 (61,3%) el paciente manifiesta que sigue exactamente el tratamiento y la analítica lo confirma. En el 6,6 % de las entrevistas, hay abandono.

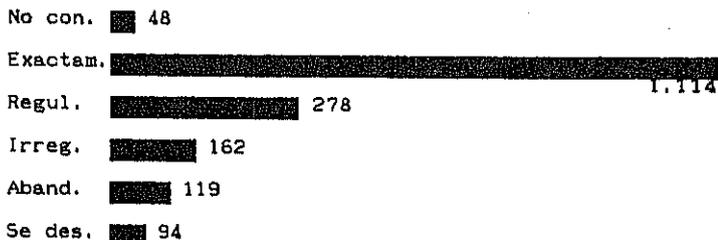
Los cálculos aparecen en la tabla siguiente:

Tabla 21 (IV) Forma de seguir el tratamiento

Forma de seguir tto.	Frecuencia	%
No consta	48	2,6
Exactamente	1114	61,3
Regularmente	278	15,3
Irregularmente	162	8,9
Abandono	119	6,6
Se desconoce	94	5,2
TOTAL	1816	100

Gráfica 1 (IV)

Histograma de Frecuencias  
Forma de seguir el tto.



#### 1.4.3.2 Valoración del estado clínico en las entrevistas

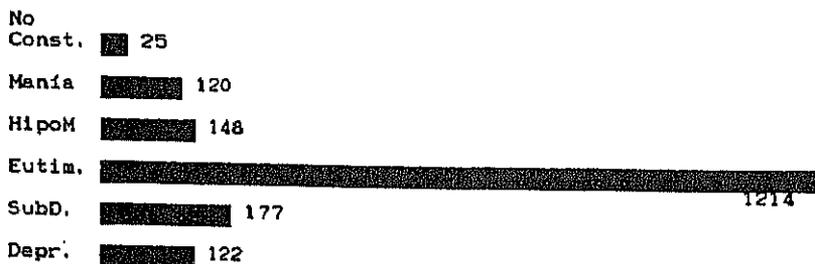
En las entrevistas codificadas se midió la variable estado clínico, valorando no sólo el que presenta en el momento de la entrevista sino también el que tenía 72 horas antes, y en los 7, 30 y 60 días previos.

##### a) Estado clínico durante la entrevista

Tabla 22 (IV) Estado clínico en la entrevista

Estado clínico	Frecuencia	%
No consta	25	1,4
Manía	120	6,6
Hipomanía	148	8,1
Eutimia	1214	66,9
Subdepresión	177	9,7
Depresión	122	7,3
Total	1816	100

Gráfico 2 (IV) Estado clínico en la entrevista

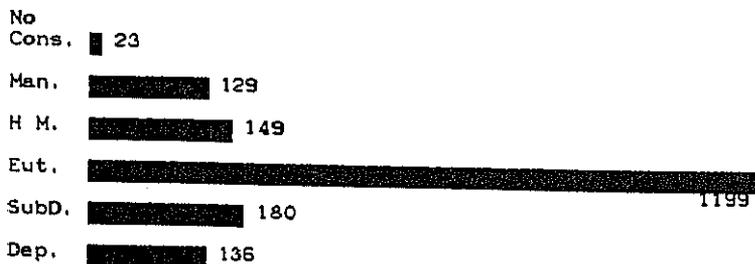


b) Estado clínico en las 72 horas previas

Tabla 23 (IV) Estado clínico 72 horas previas

E. clínico 72 horas	Frecuencia	%
No consta	23	1.3
Manía	129	7.1
Hipomanía	149	8.2
Eutimia	1199	66.0
Subdepresión	180	9.9
Depresión	136	7.5
TOTAL	1816	100

Gráfico 3 (IV) Estado clínico 72 horas previas

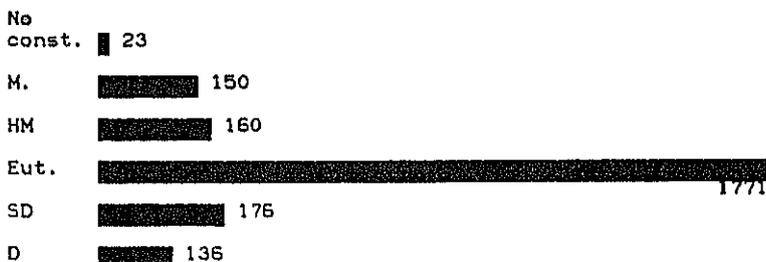


c) Estado clínico 7 días antes de la entrevista

Tabla 24 (IV) Estado clínico 7 días antes de la entrevista

E.Clinico	Frecuencia	%
No consta	23	1.3
Manía	150	8.3
Hipomanía	160	8.8
Eutimia	1171	64.5
Subdepresión	176	9.7
Depresión	136	7.5
TOTAL	1816	100

Gráfico 4 (IV) Estado clínico 7 días antes de la entrevista



d) Estado clínico 30 días antes de la entrevista

Tabla 25 (IV) Estado clínico 30 días antes de la entrevista

E. clínico	Frecuencia	%
No consta	25	1.4
Manía	165	9.1
Hipomanía	143	7.9
Eutimia	1196	65.9
Subdepresión	163	9.0
Depresión	124	6.8
TOTAL	1816	100

Gráfico 5 (IV) Estado clínico 30 días antes de la entrevista

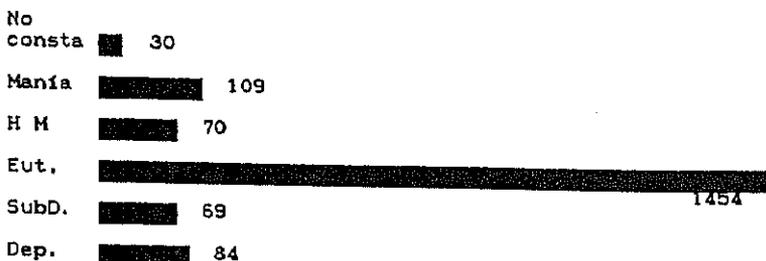


e) Valoración del estado clínico 60 días antes

Tabla 26 (IV) Estado clínico 60 días antes

E. clínico	Frecuencia	%
No consta	30	1.7
Manía	109	6.0
Hipomanía	70	3.9
Eutimia	1454	80.1
Subdepresión	69	3.8
Depresión	84	4.6
TOTAL	1816	100

Gráfico 6 (IV) Estado clínico 60 días antes



De lo expuesto, se observa que en el 60-70% de las entrevistas los pacientes están eutímicos, excepto en las que se refieren al estado clínico 60 días antes, en las que la eutimia alcanza el 80%. Esto parece indicar que los pacientes acuden a consulta cuando empiezan a tener síntomas.

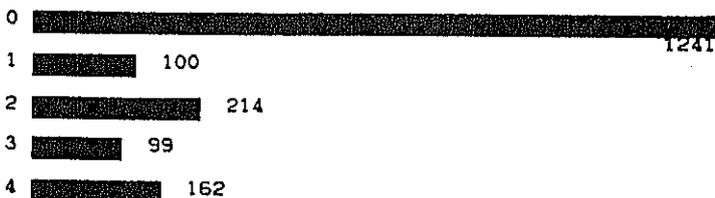
1.4.3.3 Valoración de la intensidad de las fases  
(por las entrevistas)

Por procedimientos semejantes a los anteriores se valoró la intensidad de las fases, cuando existen. Se puede apreciar que en 1816 entrevistas codificadas, hay un 17,3% de fases de intensidad media y un 14,4% de fases graves. El valor "no consta", se refiere, en la mayoría de los casos, a eutimia.

Tabla 27 (IV) Intensidad de las fases

Intensidad	Frecuencia	%
No consta	1241	68.3
Leve	100	5.5
Media	214	11.8
Grave	99	5.5
Muy grave	162	8.9
TOTAL	1816	100

Gráfica 7 (IV) Intensidad de las fases



1.4.3.4 Ideas de suicidio  
(recogidas en las entrevistas)

Tabla 28 (IV) Ideas y tentativas de suicidio

I. suicidio	Frecuencia	%
No consta	1244	68.5
Si	40	4.2
No	532	27.3
TOTAL	1816	100

Sóloamente 4,2% las presentan. Las consultas codificadas fueron 1816.

Se produjeron tentativas en dos casos, un varón y una mujer. Ambos eran bipolares I y realizaron su intento por intoxicación medicamentosa. Coincidieron con abandono del tratamiento.

No se consumó ningún suicidio en los pacientes de la muestra.

#### 1.4.4 Ingresos

Algunas variables, por su importancia y por la dificultad de recoger los datos sobre las mismas, han sido estimadas de diferentes formas. Se pretende conseguir un mejor acercamiento a la realidad, aunque los datos no coincidan exactamente.

La estimación del nº de ingresos y de la intensidad de las fases se ha llevado a cabo por distintas vías.

En primer lugar, valoramos a través de las entrevistas el nº de fases que hubieran requerido ingreso. La pregunta que se formula fue si la fase presentada hubiera requerido ingreso. (Ingresos potenciales). A continuación se contaron los casos en que, necesitando ingreso (según contestación a la pregunta anterior), éste fue evitado mediante tratamiento ambulatorio. (Ingresos evitados)

También se tuvieron en cuenta los ingresos realizados por otra vía, sin que hubieran acudido a la consulta.

Otra estimación se llevó a cabo con la colaboración de la familia y del propio paciente, que valoraron, junto con el médico, el nº de ingresos evitados tanto por depresión como por manía, gracias a la instauración de un tratamiento precoz. (nº de ingresos por depresión evitados y nº de ingresos por manía evitados mediante tratamiento seguido en consulta).

##### 1.4.4.1 Ingresos potenciales

Tabla 29 (IV) Ingresos potenciales

Ingresos	Frecuencia	%
No consta	1244	68.5
Si	442	24.3
No	130	7.2
TOTAL	1816	100

#### 1.4.4.2 Ingresos efectivos

De los 442 que hubieran requerido ingreso (según la tabla de ingresos potenciales), sólo 122 tuvieron que hacerlo. Se puede estimar, por tanto, que se evitaron 320 ingresos de los enfermos que asistieron a consulta.

Tabla 30 (IV) Ingresos efectivos

I. efectivos	Frecuencia	%
No consta	1257	69.22
Si	122	7.89
No	426	22.89
	-----	-----
TOTAL	1816	100

#### 1.4.4.3 Ingresos realizados por otra vía distinta a la consulta o en otro centro hospitalario.

Estos ingresos (recogidos retrospectivamente) se han realizado generalmente a través de Servicios de Urgencia de cualquier hospital, con frecuencia corresponden a pacientes que abandonan el tratamiento o no siguen controles regulares. Ningún caso de los considerados "ingresos potenciales" o "ingresos evitados" del apartado anterior está incluido dentro de ellos. Esta es una información marginal al cálculo.

Tabla 31 (IV) Ingresos realizados por otra vía

I. por otra vía	Frecuencia	%
No consta	1250	68.8
Si	171	9.4
No	395	21.8
	-----	-----
TOTAL	1816	100

#### 1.4.4.4 Estimación familiar y valoración médica global del nº de ingresos evitados según tipo de fase

V=80: Estimación del número de fases depresivas que hubieran requerido ingreso de no haber recibido un tratamiento precoz.

V=81: Estimación del número de fases maníacas que hubieran requerido ingreso de no haber recibido tratamiento rápido.

a) Estimación del nº de ingresos depresivos evitados

Tabla 32 (IV) Ingresos evitados por depresión

Nº I.D. evitados	Frecuencia	%	
0	49	49	
1	14	14	
2	12	12	
3	10	10	
4	6	6	Total: 157
6	4	4	
7	2	2	
8	1	1	
9	1	1	
10	1	1	
	-----	-----	
	100	100	

b) Estimación de ingresos evitados por manía.

Tabla 33 (IV) Ingresos por manía evitados

Nº I.M. evitados	Frecuencia	%	
0	32	32	
1	24	24	
2	19	19	
3	12	12	
4	4	4	Total: 179
5	3	3	
6	2	2	
8	2	2	
9	1	1	
13	1	1	
	-----	-----	
	100	100	

Number of Valid Observations (Listwise) =100

Variable	Fase	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
V 80	D	1.57	4.25	0	10
V 81	M	1.79	2.17	0	13

La estimación total de fases evitadas es de 336 durante los años del seguimiento (media=3,36).

#### 1.4.4.5 Estimación económica sobre los ingresos evitados

Haciendo una media ponderada del valor cama/día en el Hospital, resulta un precio de 5240,37 pts/d.

Algunas de las cifras facilitadas por la Administración del Hospital fueron:

año 1969,	1.200	pts
año 1974,	1.911,80	pts
año 1975,	2.443	pts
año 1985,	7.000	pts
año 1986,	10.500	pts
año 1987,	11.000	pts
año 1988,	20.000	pts
-----		
año 1990,	28.105	pts

El valor correspondiente a 1990 no se tuvo en cuenta a la hora de hacer la media.

Parece que las primeras cifras se referían solamente a parte de los gastos (lo que debía abonar el paciente), pero el coste de la cama era más elevado.

Si consideramos como término medio de estancia de un enfermo en el Hospital por una fase depresiva o maníaca 45 días, la cifra total será :

79.234.394,4 pts

#### 1.4.5 Abandono del tratamiento

El intento de averiguar en qué momento dejan el tratamiento definitivamente no ha dado resultados, salvo en el caso de un fallecimiento. En los demás casos, se recogen abandonos parciales, visitas que se distancian por diversas razones, sin que sean fáciles de cuantificar.

Entre las razones que se citan para el abandono del tratamiento en el centro figuran las siguientes:

Tabla 34 (IV) Motivos para abandonar el tratamiento

Razones	Frecuencia	%
No consta (continúan)	1775	97,7
Administrativas	15	,8
Fallecimiento	1	,1
Embarazo, enfermedad, otros	1	,1
Ausencia de recaídas	9	,5
Otros	15	,8
Total	1816	100

En 1816 entrevistas en las que se buscó la variable, se encontró que no existía respuesta en 1775 (97,7%), y en las restantes se citan las causas mencionadas.

En las "razones administrativas" se incluyen los pacientes procedentes de otra región que habitualmente controlan la clínica y la litemia en ella. En general siguen acudiendo a consulta de forma distanciada o cuando requieran hacerse alguna prueba que ya se han hecho en este hospital, por ej. una gammagrafía tiroidea.

"Ausencia de recaídas": supresión por mejoría clínica.

1.5 VARIABLES FARMACOLÓGICAS

1.5.1 Rigor en la toma de la medicación y estado clínico

La importancia de la acción profiláctica del litio se pone de manifiesto en el siguiente tabla donde se relacionan: la rigurosidad de la toma de la medicación y el estado clínico.

En la casilla correspondiente a quienes toman la medicación exactamente y están eutímicos, la frecuencia obtenida está por encima de la teórica. En las casillas laterales (D y M), por debajo.

En la casilla correspondiente a la toma irregular y abandono con la eutimia, los términos se invierten.

De 100 eutímicos, el 80% toma exactamente el fármaco.

Tabla 35 (IV) Regularidad del tratamiento y estado clínico

Nº Valor esperado Diferencia Dif estandarizada	Manía	Eutimia	Depresión	Row Total
No consta	10 5.9 4.1 1.7	22 33.7 -11.7 -2.0	16 8.4 7.6 2.6	48 2.8
Exactamente	65 137.2 -72.2 -6.2	892 782.6 109.4 3.9	157 194.2 -37.2 -2.7	1114 64.7
Regularmente	40 34.2 5.8 1.0	192 195.3 -3.3 -.2	46 48.5 -2.5 -.4	278 16.2
Irregularmente	44 20.0 24.0 5.4	84 113.8 -29.8 -2.8	34 28.2 5.8 1.1	162 9.4
Abandono	53 14.7 38.3 10.0	19 83.6 -64.6 -7.1	47 20.7 26.3 5.8	119 6.9
Column Total	212 12.3	1209 70.2	300 17.4	1721 100.0

Chi-Square	D.F.	Significance
-----	-----	-----
296.82776	8	.0000

Number of Missing Observaciones = 0

### 1.5.2 Relaciones dosis y litemias

Las litemias de los pacientes tienen las siguientes características:

Mínima	.010	mEq/l
Máxima	1.63	mEq/l
Media	.684	mEq/l
Desviación	.189	

Las dosis del medicamento se caracterizan por:

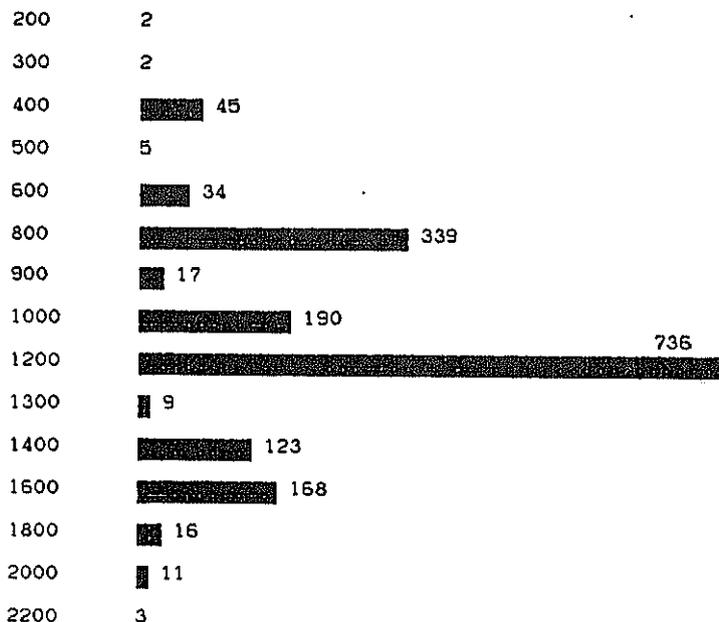
Mínima	200.00	mg
Máxima	2200	mg
Media	1132.918	mg
Desviación	267.06	

Las frecuencias de las dosis, obtenidas según entrevistas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 36 (IV) Frecuencia de las dosis

Dosis	Frecuencia	%
200	2	.1
300	2	.1
400	45	2.6
500	5	.3
600	34	1.9
800	339	19.8
900	17	1.0
1000	190	11.6
1100	7	.4
1200	736	42.6
1300	9	.5
1400	123	7.2
1600	168	9.9
1800	16	.9
2000	11	.6
2200	3	.3
TOTAL	1816 entrevistas	100

Gráfico 8 (IV) Histograma de frecuencias (dosis)



En las páginas siguientes se muestran las litemias y las dosis de cada paciente durante sus años de tratamiento con sus medias, desviaciones, cifras máximas y mínimas.

Se ha observado una relación entre aquellos pacientes que toman dosis regulares y tienen litemias bastantes constantes, y la estabilidad clínica. No hay que olvidar, sin embargo, que algunos casos en los que se dan esas circunstancias no son de buena evolución, porque tienen épocas en las que abandonan el tratamiento.

Tabla 37 (IV) Relación de litemias, en mEq/l

Caso	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
1	.54	1.26	.79	.19
2	.31	.94	.64	.15
3	.50	.98	.68	.15
4	.10	.93	.49	.25
5	.04	.90	.50	.19
6	.62	1.22	.87	.15
7	.53	1.02	.73	.17
8	.46	.92	.60	.11
9	.21	.95	.56	.17
10	.35	1.12	.75	.20
11	.32	1.63	1.02	.23
12	.37	.91	.64	.17
13	.67	1.16	.84	.14
14	.31	1.33	.74	.22
15	.28	.87	.51	.16
16	.15	1.04	.53	.22
17	.25	1.13	.63	.20
18	.34	.98	.77	.16
19	.41	.81	.64	.12
20	.27	1.08	.73	.19
21	.28	.74	.55	.12
22	.13	.99	.62	.15
23	.36	1.36	.69	.20
24	.41	.82	.58	.12
25	.44	1.20	.79	.22
26	.37	1.03	.78	.20
27	.14	.70	.47	.15
28	.33	1.18	.76	.21
29	.15	1.10	.66	.26
30	.49	.99	.68	.14
31	.34	1.22	.68	.18
32	.02	1.28	.86	.27
33	.46	1.06	.77	.15
34	.30	1.31	.71	.30
35	.37	1.01	.69	.23
36	.62	1.04	.77	.14
37	.34	1.12	.75	.22
38	.59	.85	.73	.09
39	.01	.91	.62	.22
40	.27	1.04	.66	.25
41	.40	1.12	.59	.18
42	.34	.79	.56	.16
43	.44	1.07	.67	.20
44	.34	.91	.66	.19
45	.26	1.03	.62	.25
46	.21	.91	.61	.19
47	.53	.84	.69	.09
48	.03	1.01	.56	.35
49	.44	1.25	.74	.17
50	.20	.97	.70	.23

## Litemias mEq/l

Caso	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
51	.39	1.04	.73	.19
52	.43	1.46	.71	.28
53	.40	1.04	.75	.20
54	.47	.86	.69	.11
55	.22	.92	.62	.20
56	.48	1.20	.80	.20
57	.23	1.49	.72	.25
58	.20	.94	.68	.19
59	.16	.96	.61	.29
60	.50	1.07	.67	.19
61	.32	.70	.54	.16
62	.32	.84	.60	.17
63	.50	.93	.71	.15
64	.12	.85	.58	.21
65	.40	1.10	.81	.23
66	.60	1.18	.80	.22
67	.02	.55	.26	.16
68	.71	1.01	.81	.11
69	.29	.98	.70	.22
70	.35	.82	.62	.16
71	.46	1.02	.64	.15
72	.55	.80	.71	.07
73	.62	1.20	.81	.19
74	.39	.90	.64	.19
75	.55	1.02	.76	.16
76	.46	1.05	.75	.17
77	.33	.94	.57	.21
78	.51	1.17	.78	.21
79	.48	.97	.71	.18
80	.30	.75	.64	.16
81	.39	.89	.66	.21
82	.27	1.05	.78	.25
83	.30	.85	.57	.18
84	.59	1.03	.76	.17
85	.46	1.47	.84	.42
86	.51	.97	.71	.20
87	.32	.98	.68	.23
88	.43	.96	.75	.22
89	.55	1.04	.73	.16
90	.36	.79	.55	.13
91	.66	1.03	.60	.20
92	.54	1.00	.73	.17
93	.41	.92	.65	.17
94	.26	.84	.56	.24
95	.59	.87	.70	.10
96	.23	.87	.64	.21
97	.57	1.00	.74	.16
98	.29	.89	.65	.16
99	.32	.94	.74	.18
100	.38	.87	.60	.21

Tabla 38 ((IV) Relación de dosis

Dosis (en mg)

Caso	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
1	800	1200	991.3	180.7
2	400	1400	1157.1	239.5
3	800	1200	1040.0	157.3
4	400	1600	1080.0	412.7
5	800	1600	1330.4	267.0
6	1000	1400	1182.6	199.2
7	800	1600	1246.2	242.0
8	1000	1600	1330.8	125.8
9	800	1200	884.6	151.5
10	1200	1400	1243.5	84.3
11	600	1600	1024.3	193.5
12	1200	1400	1216.0	55.4
13	600	1000	833.3	127.4
14	400	1400	982.9	238.6
15	400	1600	1305.7	384.5
16	400	1200	825.8	345.4
17	400	1600	1151.9	364.9
18	400	1200	1085.7	224.2
19	1200	1200	1200.0	0.0
20	800	1800	1458.3	413.6
21	400	1200	971.4	222.5
22	200	1200	794.7	193.1
23	800	1600	1228.6	481.0
24	1200	2000	1590.5	312.9
25	800	1600	1184.0	355.5
26	800	1400	1181.3	160.1
27	800	1600	1230.0	175.0
28	800	1800	1141.2	314.4
29	800	1200	1146.7	116.7
30	400	1200	1097.3	225.1
31	800	1400	1200.0	163.3
32	800	1200	1023.1	163.2
33	1000	1600	1510.0	219.8
34	800	1600	1150.0	236.6
35	800	1200	1080.0	185.0
36	1200	1600	1238.5	98.3
37	600	1200	1133.3	153.4
38	1000	1200	1173.3	70.4
39	800	1300	1185.7	116.7
40	800	1200	1025.0	191.5
41	800	1600	1173.3	198.1
42	800	1200	960.0	219.1
43	800	1400	1146.7	220.0
44	800	1600	1250.0	271.4
45	600	1200	1141.2	154.3
46	800	1200	890.9	137.5
47	400	1400	1061.5	275.5
48	400	1200	933.3	355.1
49	800	1400	1212.5	143.1
50	400	1400	1018.2	289.2

Dosis (en mg)

Caso	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
51	800	2000	935.0	283.4
52	400	1600	858.8	295.9
53	800	1600	1200.0	326.6
54	1000	1600	1250.0	209.0
55	1200	1600	1517.6	164.2
56	900	1200	1080.0	108.2
57	800	2200	1235.3	302.0
58	400	1200	752.4	244.2
59	400	1200	885.7	300.9
60	800	1200	960.0	126.5
61	800	2000	1173.5	281.9
62	1000	1400	1125.0	183.2
63	800	1200	1076.9	173.9
64	800	1500	1184.6	237.5
65	800	1200	858.8	137.2
66	800	1200	1062.5	158.6
67	800	1200	1066.7	196.9
68	900	1000	950.0	53.5
69	400	1000	875.0	212.1
70	1000	1400	1180.0	198.9
71	800	1800	1448.0	278.6
72	1200	1200	1200.0	0.0
73	800	1200	900.0	151.2
74	1200	1600	1555.6	136.3
75	600	800	775.0	70.7
76	1000	1800	1422.2	272.8
77	1200	1800	1330.4	155.0
78	1200	1800	1628.6	213.8
79	600	1200	863.6	276.7
80	1200	1500	1280.0	168.7
81	1200	1600	1250.0	141.4
82	400	1000	720.0	228.0
83	800	1200	1160.0	126.5
84	1200	1600	1300.0	167.3
85	800	1000	900.0	109.5
86	1200	1600	1485.7	157.4
87	1000	2000	1400.0	282.8
88	600	1000	860.0	135.0
89	400	1000	638.5	185.0
90	800	1800	981.8	302.7
91	800	1200	900.0	118.3
92	1000	1200	1171.7	74.8
93	400	1600	1075.0	405.8
94	200	1200	685.7	429.8
95	1200	1200	1200.0	0.0
96	1200	1600	1400.0	324.1
97	1200	1600	1260.0	135.0
98	800	1600	1471.4	267.3
99	600	1200	938.5	221.9
100	400	1200	1100.0	230.9

### 1.5.3 Relación entre litemia/dosis y la duración del tratamiento

Las medias, tanto la de dosis como la de litemia, no pueden expresar los cambios a lo largo del tratamiento, por lo que se estableció el cociente litemia x 100 / dosis, al que abreviadamente denominamos "PRO". Esta relación, dentro de un margen, debería permanecer constante en cada paciente.

$$\text{PRO} = \frac{\text{LITEMIA} \times 100}{\text{DOSIS}}$$

Relacionando PRO con los años de tratamiento mediante un Análisis de Varianza se encontraron los siguientes resultados:

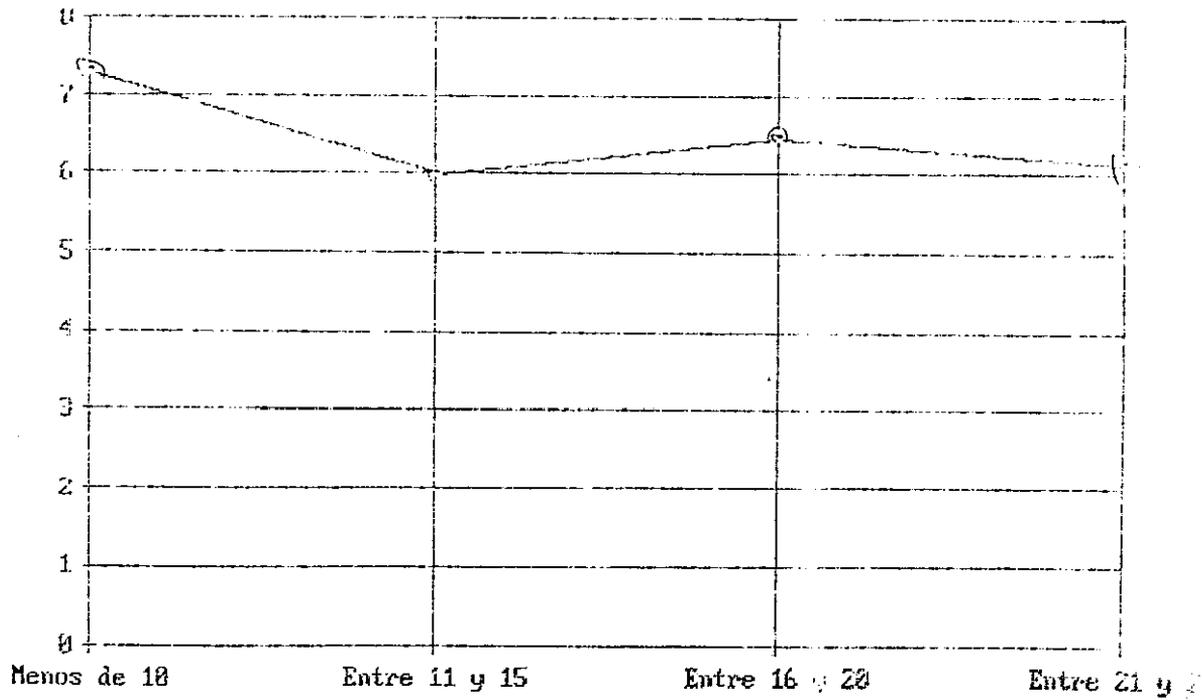
- a) Ninguna relación lineal entre Pro y tiempo de tratamiento. Gráfica 9 (IV)
- b) Relación entre PRO y edad de los pacientes  
Se encontró una relación lineal entre las dos variables. Gráfica 10 (IV)

Podemos aceptar que conforme aumenta la edad,

- Bien se necesita menos dosis para mantener una litemia determinada
- Bien, si se mantienen las dosis, aumentan las litemias

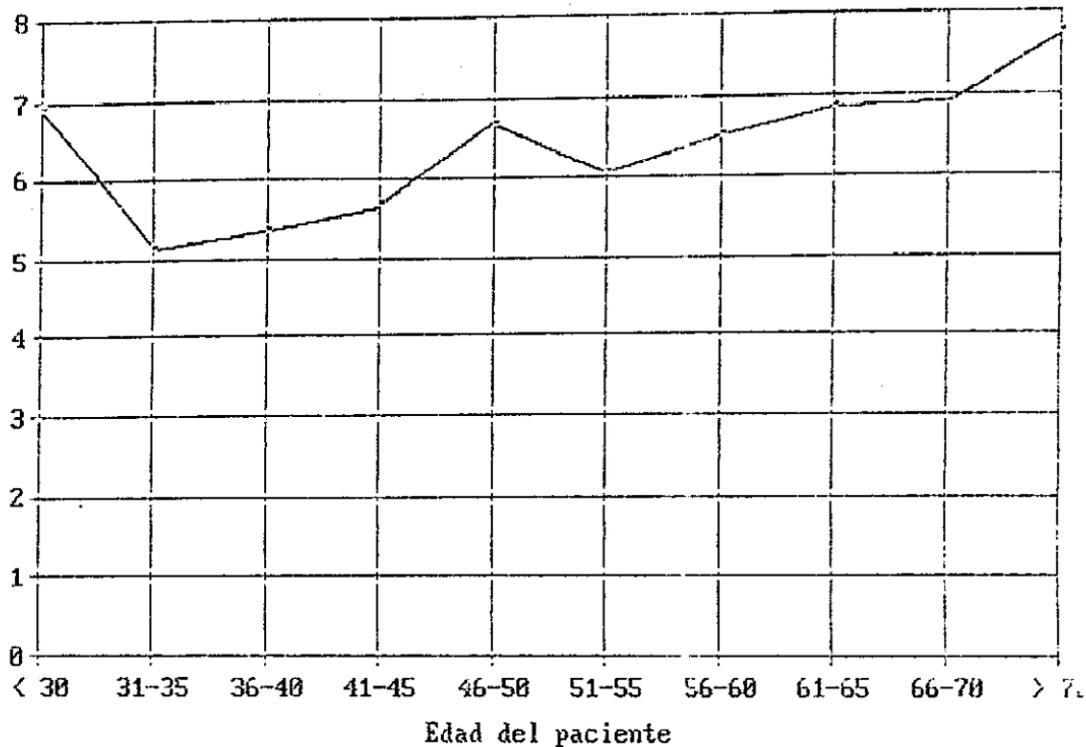
Esta disminución de la dosis a medida que pasa el tiempo no depende, según los cálculos, del número de años que esté un paciente en tratamiento, sino del número de años que el paciente va teniendo, en definitiva, de la edad.

PRO



GRAFICA N°9 RELACION ENTRE PRO (LITEMIA x 100 / DOSIS) Y TIEMPO DE TRATAMIENTO

Litemia x 100  
/Dosis



GRAFICA N°10 RELACION ENTRE PRO (LITEMIA x 100 / DOSIS) Y EDAD DE LOS PACIENTES

## 1.6 EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

La efectividad se midió a través de variables clínicas a las que denominamos Criterios de Eficacia, la mayoría de las cuales se valoraron antes y después del inicio del tratamiento con litio, según diseño especular. Debido a que los periodos de tiempo antes y después del tratamiento son distintos en muchos de los pacientes, se utilizan las frecuencias anuales.

Los criterios utilizados fueron:

- 1- Nº de ingresos: totales (T), por depresión (D) y por manía (M)
- 2- Duración media de los ingresos: totales (T), por depresión (D) y por manía (M)
- 3- Nº de fases tratadas ambulatoriamente: totales (T), por depresión (D) y por manía (M)
- 4- Intensidad de las fases depresivas (D) y maníacas (M)
- 5- Intentos de suicidio
- 6- Requerimiento de terapia electroconvulsiva
- 7- Forma de comienzo de las fases depresivas (D) y maníacas (M)
- 8- Toma de conciencia del comienzo de las fases depresivas (D) y maníacas (M)
- 9- Adaptación interfase
- 10- Valoración de la eficacia por el enfermo y la familia
- 11- Valoración médica personal de la eficacia
- 12- Nº de fases totales (T), por depresión (D) y por manía (M).

Posteriormente, se analizó la relación entre los principales criterios y los grupos diagnósticos.

Por último, se relacionó el nº total de fases (incluido en el criterio 12) con la duración del seguimiento, para lo cual se dividió el tiempo en tres periodos iguales.

1.6.1 Número de ingresos

1.6.1.1 N<sup>o</sup> de ingresos totales (T)

a) Variables

Se exponen las variables, los estadísticos y abreviaturas

\* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas

na = n<sup>o</sup> de ingresos POR AÑO antes del tratamiento  
 nd = n<sup>o</sup> de ingresos POR AÑO después del tratamiento  
 d' = diferencia de ingresos antes y después  
 ma, md, md' = medias de na, nd y d'  
 sa, sd, sd' = varianzas de na, nd y d'  
 Las variables son de intervalo  
 Los parámetros de la población son desconocidos  
 Tamaño de la muestra n=100  
 Las variables corresponden a los mismos sujetos  
 El nivel de confianza será  $\alpha = 0.001$

\* Descripción de la muestra y obtención de estadísticos fundamentales

Tabla 39 (IV) N<sup>o</sup> de ingresos totales

Antes		Después	
Ingresos Antes	N <sup>o</sup> de pacientes	Ingresos después	N <sup>o</sup> de pacientes
0	7	0	43
1	20	1	20
2	15	2	13
3	18	3	5
4	13	4	6
5	10	5	2
6	11	6	4
7	2	7	3
8	1	8	1
10	1	11	1
12	1	14	1

Tabla 40 (IV) Estadísticos

	Variable		
	na	nd	d'
Media	0.7153	0.1193	0.596
Mediana	0.5	0.06	0.395
Varianza	0.7265	0.0274	0.753
Desviación	0.8523	0.1655	0.867
Mínimo	0	0	-0.37
Máximo	6	0.88	6
Recorrido	6	0.88	6.37

b) Comprobación de la normalidad

\* Hipótesis:

H<sub>0</sub> = d' (es) Normal (md', sd')  
 H<sub>1</sub> = d' (no es) Normal (md', sd')

\* Chi cuadrado

Límite inferior	Límite superior	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Chi cuadrado
	.300	0	13	12.781
-.300	.100	4	10	3.279
-.100	.100	46	13	86.524
.100	.300	23	15	4.662
.300	.500	10	15	1.521
.500	.700	3	13	7.512
.700	.900	4	10	3.324
.900	1.100	5	6	.283
1.100		5	7	.375

Variable d' Chi Cuadrado =120.26 Significación =0.0000

\* Conclusiones:

Se rechaza la normalidad de d' (diferencia de ingresos)

c) Hipótesis fundamental:

\* Sobre las medias

H<sub>f00</sub> : ma = md'  
 H<sub>f01</sub> : ma > md'

\* Prueba empleada: WILCOXON. Se emplea una prueba no paramétrica porque, según cálculos vistos, la distribución no es normal

Ingresos antes versus Rangos medios	Ingresos después Casos	
48.06	85	- Rangos
27.57	7	+ Rangos
	8	Empates
	100	Total

Valor del estadístico Z = -7.5775 Significación = 0,000

\* La probabilidad asociada a la hipótesis nula es más baja que el nivel de confianza, por lo que podemos afirmar que se producen más ingresos antes del tratamiento que durante el mismo.

### 1.6.1.2 Número de ingresos por depresión (D)

#### a) Variables

\* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas.

En todo semejantes al procedimiento anterior para número total de ingresos. Se sustituye:

na: Nº Ing. por DEPRESION/año antes del Tto.

nd: Nº Ing. por DEPRESION/año después del Tto.

\* Descripción de la muestra y estadísticos fundamentales

Tabla 41 (IV) Nº de ingresos por depresión antes/durante

Antes		Después	
Ingresos antes	Nº de pacientes	Ingresos después	Nº de pacientes
0	35	0	68
1	24	1	16
2	10	2	8
3	14	3	5
4	7	4	2
5	4	7	1
6	3		
7	2		
10	1		

Tabla 42 (IV) Estadísticos

	Variable		
	na	nd	d'
Media	0.3465	0.0449	0.3016
Mediana	0.15	0	0.115
Varianza	0.2808	0.0058	0.2800
Desv. típica	0.5299	0.0829	0.5292
Mínimo	0	0	-0.25
Máximo	3	0.4	3
Recorrido	3	0.4	3.25

#### b) Comprobación de la normalidad

Se rechaza la normalidad (cálculos semejantes a los anteriores).

#### c) Prueba de WILCOXON.

Valor del estadístico  $Z = -6.4603$  Significación .0000

El valor de  $Z$ , bajo la hipótesis de igualdad, es lo suficientemente pequeño para rechazar esta hipótesis. Por tanto puede afirmarse que el nº de ingresos por fases depresivas antes del tratamiento es significativamente mayor que el nº de ingresos por fases depresivas durante el tratamiento.

### 1.6.1.3 NQ de ingresos por manía (M)

#### a) Variables

■ Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas. En todo semejante al 1.6.1 (NQ total de ingresos).

Se sustituye:

na: NQ de Ingresos por Manía antes del tratamiento

nd: NQ de Ingresos por Manía durante el tratamiento

■ Descripción de la muestra y estadísticos fundamentales  
Tabla (IV) Ingresos por Manía

Antes		Después	
Ingresos antes	NQ de Pacientes	Ingresos después	NQ de Pacientes
0	38	0	61
1	32	1	15
2	7	2	8
3	8	3	5
4	5	4	6
5	6	6	1
6	4	7	2
		8	1
		10	1

Tabla (IV)

Variable

	na	nd	d*
Media	0.3687	0.0747	0.294
Mediana	0.125	0	0.04
Varianza	0.4955	0.0187	0.4995
Desv. típica	0.7039	0.1369	0.7067
Mínimo	0	0	-0.35
Máximo	6	0.88	6
Recorrido	6	0.88	6.35

#### b) Comprobación de la normalidad

Se rechaza la normalidad mediante cálculos semejantes a los del apartado 1.6.1.1

#### c) Prueba de WILCOXON.

Valor del estadístico Z = -5.2223

Significación 0.0000

El valor de Z, bajo la hipótesis de igualdad, es lo suficientemente pequeño como para rechazarla.

Por tanto, puede afirmarse que el nQ de ingresos por fases maníacas antes del tratamiento es significativamente mayor que el nQ de ingresos por fases M durante el tratamiento.

## 1.6.2 Duración media de los ingresos

### 1.6.2.1 Duración media de los ingresos totales (T)

#### a) Variables:

- \* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas  
 $dmia$  = duración media de los ingresos antes del tratamiento  
 $dmid$  = duración media de los ingresos después del tto  
 $d'$  = diferencia de ingresos (antes - después)  
 Las variables son de intervalo  
 Los parámetros de la población son desconocidos  
 Tamaño de la muestra  $n=93$   
 Las variables corresponden a los mismos sujetos  
 El nivel de confianza será  $\alpha = 0,001$

#### \* Obtención de los estadísticos fundamentales

Tabla (IV)

Estadísticos  
Variable

	$dmia$	$dmid$	$d'$
Media	41,27	17,77	23,42
Mediana	30	15	19
Moda	30	0	0
Varianza	1353,89	398,719	1288,14
Desviación típica	36,7952	19,9679	35,8907
Mínimo	0	0	-37
Máximo	230	121	210
Recorrido	230	121	247

#### b) Comprobación de la normalidad

Tabla (IV) Comprobación de la normalidad

- \* Hipótesis  $H_0 = d' \text{ E (es) Normal (} \mu d', \sigma d' \text{)}$   
 $H_1 = d' \text{ E/ (no es) Normal (} \mu d', \sigma d' \text{)}$

Chi cuadrado

Límite inferior	Límite superior	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Chi cuadrado
	-27,50	1	8	5,695
-27,50	-15,00	6	6	,008
-15,00	-2,50	7	9	,448
-2,50	10,00	23	12	11,331
10,00	22,50	18	13	1,791
22,50	35,00	20	13	3,419
35,00	47,00	11	12	,063
47,50	60,00	3	9	4,373
60,00	72,50	2	7	3,230
72,50		6	8	,645

Chi cuadrado = 31,0076

Significación = -0,000005

Se rechaza la normalidad de  $d'$  (diferencia de ingresos antes y después del tratamiento)

c) Hipótesis fundamental:

\* Sobre las medias

Hf02:  $m_a = m_d$   
 Hf12:  $m_a > m_d$

\* WILCOXON

Rangos medios	Casos	
44.41	70	- Rangos
13.10	10	+ Rangos
	5	Empates
	.85	Total

Valor del estadístico Z -7.1417

Significación 0.0000

El valor de Z, bajo la hipótesis de igualdad, es lo suficientemente pequeño para rechazar esta hipótesis. Por tanto, puede afirmarse que la duración de los ingresos, considerados globalmente, antes del tratamiento es significativamente mayor que la duración de los ingresos después del tratamiento.

#### 1.6.2.2. Duración media de los ingresos por depresión (D)

a) Variables

\* Variables, estadísticos empleados y consideraciones  
 Comparables a los del apartado anterior. Se sustituyen:  
 dmia: duración media de los ingresos por D antes del tto.  
 dmid: duración media de los ingresos D después del tto  
 d<sup>d</sup>: diferencia de nº de ingresos D (antes-después)

Tabla 47 (IV) Estadísticos

	Variable		
	dmia	dmid	dmidif
Media	39,4948	10,9691	28,5258
Mediana	30	0	14
Moda	0	0	0
Varianza	5556,65	403,53	5634,4
Desviación	74,8429	20,0881	75,0626
Mínimo	0	0	-42
Máximo	650	120	650
Recorrido	650	120	692

\* Como en el apartado anterior se rechaza la normalidad de las diferencias (éstas no se distribuyen con arreglo a la distribución normal) Chi cuadrado: 114.757 Sig: 0

b) Hipótesis fundamental:

- \* Sobre las medias  
 $Hf02: m \text{ antes} = m \text{ después}$  (igualdad)  
 $Hf12: m \text{ antes} \neq m \text{ después}$  (diferencia)

\* WILCOXON

Rangos medios	Casos	
38.61	60	- Rangos
14.44	8	+ Rangos
	25	Empates
Valor del estadístico Z		-6.5106
Significación		0.0000

El valor del estadístico Z bajo la hipótesis de igualdad es lo suficientemente pequeño para rechazar esta hipótesis. Por tanto, puede afirmarse que la duración media de los ingresos por depresión antes del tratamiento es significativamente mayor que la duración de ingresos por depresión durante el tratamiento.

1.6.2.3 Duración media de los ingresos por manía (M)

a) Variables

- \* Variables, estadísticos empleados y consideraciones equivalentes a los del apartado anterior

Tabla 48 (IV) Estadísticos

	Variables		
	dmia	dmid	dmidif
Media	22,567	10,711	11,855
Mediana	20	0	1
Moda	0	0	0
Varianza	897,102	231,624	804,041
Desviación típica	29,951	15,219	28,355
Mínimo	0	0	-45
Máximo	240	53	220
Recorrido	240	53	265

Se rechaza la normalidad. Se realiza la prueba de Wilcoxon

Rangos medios	Casos	Valor del estad. Z	Significación
35,05	54 - Rangos	-6.0554	0000
13,72	9 + Rangos		
	34 Empates		

97

La duración media de ingresos M es significativamente mayor antes de iniciar el tratamiento que durante el mismo.

### 1.6.3 Número de fases tratadas ambulatoriamente

#### 1.6.3.1 Nº de fases totales (T) tratadas ambulatoriamente

##### a) Variables

\* Variables, estadísticos empleados, consideraciones previas.

fa: nº de fases/año (frecuencia) antes del tratamiento

fd: nº de fases/año (frecuencia) durante el tratamiento

d': diferencia de fase/año (antes-durante)

ma, md: nº medio de fases antes - después

sa y sd: nº medio de fases antes, después

Las variables son de intervalo

Tamaño de la muestra n= 100

Las variables corresponden a los mismos sujetos

El nivel de confianza será 0.001

\* Descripción de la muestra y obtención de estadísticos fundamentales

Tabla 49 (IV) Fases tratadas ambulatoriamente

Antes		Después	
fa	Pacientes	fd	Pacientes
0	22	0	10
1	14	1	11
2	16	2	16
3	9	3	12
4	6	4	12
5	3	5	8
6	10	6	7
7	1	7	3
9	2	8	9
10	4	9	2
12	3	11	4
13	1	12	2
14	1	16	1
15	1	18	2
16	3	28	1
30	3		
31	1		

Tabla 50 (IV)

	Variables		
	fa	fd	d'
Media	0.6625	0.3584	0.3041
Mediana	0.42	0.255	0.1
Varianza	0.683381	0.343484	0.740519
Desv. típ.	0.826668	0.586075	0.850534
Mínimo	0	0	-2.12
Máximo	4	5.56	3.4
Recorrido	4	5.56	5.52

b) Comprobación de la normalidad

\* Hipótesis

H<sub>0</sub> = d' es Normal (md', sd')

H<sub>1</sub> = d' no Normal (md', sd')

\* Tabla 51 (IV)

Chi cuadrado

Límite inferior	Límite superior	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Chi cuadr.
-.1000	-1.000	4	6	.95090
-.700	-.700	1	6	3.85701
-.400	-.400	5	8	1.43977
-.100	-.100	20	11	6.76143
.200	.200	30	13	21.16106
.800	.500	14	14	.00237
1.100	1.100	5	10	1.90869
1.400	1.400	2	8	4.13493
		11	10	.07262

Chi cuadrado = 48.8989 Significación = 3.48902

Conclusiones: se rechaza la normalidad de d'

c) Hipótesis fundamental:

\* Sobre las medias

H<sub>0</sub> : m antes = m después

H<sub>1</sub> : m antes ≠ m después

\* WILCOXON

Rangos medios	Casos	
93.59	56	- Rangos
37.03	37	+ Rangos
	7	Empates
	-----	
	100	Total

Estadístico Z - 3.1247 Significación 0.0018

El tratamiento produce una disminución en el número total de fases tratadas ambulatoriamente, pero el nivel de significación es mayor que 0.001 (0.008)

1.6.3.2 Nº de fases depresivas (D) tratadas ambulatoriamente

a) Variables

\* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas

En todo semejante al apartado 1.6.3.1 La excepción está en que se valoran las fases depresivas tratadas sin ingreso.

\* Descripción de la muestra y obtención de estadísticos

Tabla 52 (IV) Fases D en tratamiento ambulatorio

Antes		Después	
Número de Fases D	Paciente	Número de Fases D	Pacientes
0	26	0	21
1	22	1	25
2	10	2	22
3	6	3	7
4	10	4	6
5	4	5	5
6	5	6	4
7	1	7	2
8	1	8	3
9	3	10	2
10	4	12	1
12	1	14	1
13	1	22	1
15	1		
16	1		
20	3		
25	1		

Tabla 53 (IV)

	Variable		
	fa	fd	d'
Media	0.5385	0.2097	0.3288
Mediana	0.245	0.13	0.105
Desv. Típ	0.746089	0.462445	0.404252
Mínimo	0	0	- 1
Máximo	4	4.44	3.5
Recorrido	4	4.44	4.5

b) Comprobación de la normalidad

Por cálculos semejantes al apartado 1.6.3.1 se rechaza la normalidad

c) Hipótesis fundamental

\* Sobre la media

Hf02 : m antes \* m después

Hf12 : m antes # m después

* WILCOXON		Rangos medios	Casos
	52.25	61 - Rangos	
	31.29	29 + Rangos	
		10 Empates	
		-----	
		100 Total	
Estadístico Z	- 4.5870	Significación	0.0000

El tratamiento produce una disminución significativa en el número de fases depresivas tratadas ambulatoriamente

1.6.3.3 Nº de fases maníacas (M) e hipomaníacas (HM) tratadas ambulatoriamente

a) Variables

\* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas

Semejante al apartado 1.6.3.1. La excepción consiste en que en este apartado se valoran sólo las fases Maníacas o hipomaníacas tratadas sin ingreso.

\* Descripción de la muestra y obtención de estadísticos

Tabla 54 (IV) Fases maníacas o hipomaníacas tto ambulatorio

Antes		Después	
Nº de Fases M	Pacientes	Nº de Fases M	Pacientes
0	70	0	30
1	16	1	23
2	6	2	15
3	2	3	16
4	1	4	2
5	1	5	7
6	1	6	3
8	2	8	1
10	1	10	2
		13	1

Tabla 55 (IV) Estadísticos

	Variable		
	fa	fd	d'
Media	0.1239	0.1483	- 0.0244
Mediana	0	0.1	- 0.06
Varianza	0.073222	0.0382001	0.10395
Desv. típ.	0.270596	0.195448	0.322413
Mínimo	0	0	- 1.11
Máximo	1.11	1.11	1
Recorrido	1.11	1.11	2.11

b) Comprobación de la normalidad  
(como en el apartado anterior)

c) Hipótesis fundamental

\* Sobre las medias  
Hf02: m antes = m después (igual)  
Hf12: m antes ≠ m después (distinta)

\* WILCOXON

Rangos medios	Casos	
47.76	19	- Rangos
33.95	55	+ Rangos
	26	Empates
	-----	
	100	Total

Valor del estadístico Z - 2.5859      Significación      0.0097

El tratamiento produce una disminución del número de fases maníacas e hipomaníacas tratadas ambulatoriamente. El nivel de significación es mayor que 0.001 (0.0097).

Consideraciones sobre el tratamiento ambulatorio

Las fases tratadas ambulatoriamente después del tratamiento con sales de litio, disminuyen con relación a las anteriores al mismo, pero el nivel de significación, excepto en las depresivas, es menor que 0.001.

Desde la observación clínica, podemos interpretarlo considerando que las fases tratadas en consulta externa está en relación inversa de los ingresos, es decir, se ven más pacientes en consulta, pero se evitan ingresos, especialmente por fases maníacas o hipomaníacas.

1.6.4 Intensidad de las fases depresivas y maníacas antes y durante el tratamiento  
(para recoger estas variables, se ha tenido en cuenta el criterio familiar, además de otros)

1.6.4.1 Intensidad de las depresivas

Tabla 56 (IV) Intensidad de las fases depresivas

	Antes del tratamiento		Durante el tratamiento	
	n	%	n	%
No consta	3	3,22	15	16,01
Leve	6	6,44	20	21,62
Moderada	10	10,75	28	30,10
Grave	14	15,05	12	12,90
Muy grave	60	64,51	18	19,35
Total	93	99,97	93	99,98

WILCOXON Matched-pairs Signed-ranks Test

Intensidad de las fases depresivas antes  
Intensidad de las fases depresivas después

Mean Rank	Cases	
35.10	59	- Ranks (V 73 > V 72)
25.88	8	+ Ranks (V 73 < V 72)
	22	Ties (V 72 = V 73)
	----	
	89	Total

Z = -5.8219

P = .0000

1.6.4.2 Intensidad de las fases maníacas

Tabla 57 (IV) Intensidad fases maníacas

	Intensidad antes		Intensidad después	
	n	%	n	%
No consta	16	17,20	18	18,27
Leve	4	4,30	8	8,60
Moderada	10	10,75	25	26,88
Grave	5	5,37	25	26,88
Muy grave	57	62,36	18	19,35
Total	93	99,98	93	99,98

WILCOXON Matched - pairs Signed - ranks Test  
 Intensidad de las fases maníacas antes  
 Intensidad de las fases maníacas después

Mean Rank	Cases	
28.69	47	- Ranks (V 77 > V 76)
30.45	10	+ Ranks (V 77 < V 76)
	34	Ties (V 77 = V 76)
	---	
	91	Total

Z = - 4.1474      P = 0.0000

La intensidad de las fases depresivas, maníacas e hipomaniacas es mayor antes que después del tratamiento.

Tabla 58 (IV) Síntesis prueba de Wilcoxon

Criterio	Difer.ant/desp	Valor Z	Sig. 0.001
<b>Nº de ingresos</b>			
Totales (T)	0.596	-7.5775	0.000 <0.001
Depresión (D)	0.3016	-6.4603	0.000 <0.001
Manía (M)	0.294	-5.2223	0.000 <0.001
<b>Duración ing.</b>			
Totales	23.42	-7.1417	0.000 <0.001
Depresión	28.52	-6.5106	0.000 <0.001
Manía	11.85	-6.0554	0.000 <0.001
<b>Fases ambulat.</b>			
Totales	0.3041	-3.1247	0.0018 >0.001
Depresión	0.3288	-4.5870	0.000 <0.001
Manía	-0.0244	-2.5859	0.0097 >0.001
<b>Intensidad fases</b>			
Depresivas		-5.8219	0.000 <0.001
Maníacas		-4.1474	0.000 <0.001

### 1.5.4.3 Valoración familiar de la intensidad de las fases

Tabla 59 (IV) Intensidad de las fases

	Depresivas		Maníacas	
	n	%	n	%
No consta	14	16,66	19	22,89
Más intensas antes que después	45	53,57	39	46,98
Igual de intensas	22	26,19	22	26,50
Más intensas después	3	3,57	3	3,61
Total	84	99,99	83	99,98

Aproximadamente la mitad de los casos aprecia que hay una disminución en la intensidad de los dos tipos de fases.

### 1.6.5 Valoración de la forma de comienzo de las fases

(Se ha tenido en cuenta la opinión familiar y la del propio enfermo)

Tabla 60 (IV) Forma de comienzo de las fases D y M

	Depresión		Manía	
	n	%	n	%
Igual de agudo que antes del tto	16	19,0	19	22,3
Más lento que antes del tto	23	27,3	32	37,6
Mucho más lento	30	35,7	12	14,1
Total	84	99,9	85	99,9

Más de la mitad de los pacientes consideran que las fases de la enfermedad, tanto por manía como por depresión, tienen un comienzo más lento o, mucho más lento, desde que están tomando la medicación

1.6.6. Toma de conciencia del comienzo de las fases

Tabla 61 (IV) Toma de conciencia de las fases D y M

	Depresivas		Maníacas	
	n	%	n	%
Más que antes del tto	15	17,44	19	22,35
Igual que antes del tto	63	73,25	51	60
Menos que antes del tto	8	9,30	15	17,64
Total	86	99,99	85	99,99

Sóloamente un 20% nota que toma conciencia de su estado patológico antes de lo que solía hacerlo cuando no seguía tratamiento.

1.6.7 Adaptación interfase antes o durante el tratamiento

Tabla 62 (IV) Adaptación interfase

	n	%
Mejor que antes del tto	38	38
Igual (normal)	57	57
Alguna deficiencia	5	5
Total	100	100

El 58% no encuentra diferencias, pero casi un 40% admite haber mejorado en las interfases. Quizá porque disminuye el temor a las recidivas.

1.6.8 Valoración de la eficacia por el enfermo y la familia

Tabla 63 (IV) Valoración de la eficacia

Excelente	47	47%
Muy bueno	39	39%
Bueno	11	11%
Indiferente	3	3%
Total	100	

### 1.6.9 Valoración de la eficacia por el médico

Tabla 64 (IV) Valoración de la eficacia

Excelente	42	42%
Muy bueno	41	41%
Bueno	13	13%
Indiferente	4	4%
Total	100	

Esta variable subjetiva expresa la bondad del tratamiento. Destaca el alto porcentaje de calificación positiva.

A continuación se establece una comparación entre las valoraciones del paciente y la familia y la del médico.

Hay un 78% de coincidencias.

Tabla 65 (IV) Coincidencias sobre la eficacia

Val. paciente	Valoración de la eficacia por el médico			
	Excelente	Muy bueno	Bueno	Indiferente
Excelente	40	7	-	-
Muy bueno	1	31	7	-
Bueno	1	1	6	3
Indiferente	-	2	-	1

De las variables 5: Intentos de suicidio y 6: Requerimiento de terapia electroconvulsiva, no se exponen los resultados (que muestran diferencias significativas antes y durante el tratamiento) porque es obvio que si disminuye el número de fases y la intensidad de las mismas, deban disminuir. Además en la terapia electroconvulsiva influye la menor tendencia a utilizarla actualmente.

Se muestran los resultados de esas variables 5 y 6 en relación con los grupos diagnósticos.

### 1.6.10 Relación entre la efectividad según algunos criterios y grupos diagnósticos

En este apartado tratamos de averiguar si la eficacia es diferente para los distintos grupos diagnósticos. Los criterios empleados fueron:

- Diferencia en el número de ingresos
- Diferencia en la duración media de los ingresos
- Diferencia en la intensidad de las fases
- Diferencia en intentos de suicidio
- Diferencia en tto electroconvulsivo
- Diferencia en el número de fases

También se valora si la eficacia es la misma a lo largo del tiempo, utilizando como criterio el número total de fases.

#### 1.6.10.1 Relación entre número de ingresos y diagnóstico

##### a) Variables

- \* Variables, estadísticos empleados y consideraciones previas

La variable se calcula como la diferencia entre ingresos/año antes del tratamiento e ingresos/año después del tratamiento.

ANTES	DESPUÉS
-------	---------

  
$$\text{Ingresos} = \left[ \frac{\text{Ingresos D} + \text{Ing. M}}{\text{Período sin tratam.}} \right] - \left[ \frac{\text{Ingresos D} + \text{Ing. M}}{\text{Período con tratam.}} \right]$$

Al ser una diferencia antes-después, cuanto mayor sea la variable, a igualdad de tiempos, significa que mejor ha sido el cambio del paciente.

- \* Obtención de estadísticos fundamentales

La variable se comporta, en los distintos grupos, de la siguiente manera:

Tabla 66 (IV) Relación número de ingresos/diagnóstico

DESCRIPCION	Media	Desv. St.	Casos
Monop. D.	0.5126	0.7414	9
Bipolar II	0.3388	0.5145	18
Bipolar I	0.7424	0.0087	59
Monop M.	0.6064	0.5163	3
EsquizA	0.1011	0.5163	4
Total	0.5971	0.8722	93

b) Elección del test adecuado

La elección del test (paramétrico/no) depende de la normalidad de la variable número de ingresos y, sobre todo, de la homocedasticidad (igualdad de varianzas) de los diferentes subgrupos.

La distribución no es exactamente normal y, teniendo en cuenta las notables diferencias entre los tamaños muestrales (desde 59 a 3), se hace necesario un test de comprobación de igualdad de varianzas (Cochran), cuya significación nos dirá si podemos usar un test paramétrico (ANOVA) o la versión no paramétrica (KRUSKAL-WALLIS).

Igualdad de varianzas

Cochran	0.4694
Significación	0.0000

El bajo valor del estadístico de Cochran obtenido nos da una probabilidad asociada a la hipótesis de igualdad de varianzas demasiado baja para aceptarla (0.0009), por lo que se hace el test de Kruskal-Wallis.

c) Hipótesis fundamental

\* Sobre el cambio en el número de ingresos

$H_0$ : No se producen cambios por el tratamiento  
 $H_0 = me_1 = me_2 = me_3 = me_4 = me_5$

\* KRUSKALL-WALLIS

Tabla 67 (IV) Prueba de Kruskal-Wallis

	Diagnóstico				
	M.D.	B II	B I	M.M	E.A.
Media de rangos	43,82	38,61	56,33	63,00	26,50
Casos	9	18	59	3	4

Número de ingresos	
KW (Chi <sup>2</sup> )	10.1322
Significación	0.0383

Se observa que el grupo de los Bipolares I (m=0,7424) es el de mejor comportamiento, encontrándose próximos a éstos los del grupo IV, Monopolar Maníaco (m=06064); el resto de los grupos están por debajo de la media de la población.

Sin embargo, estas diferencias no son suficientemente grandes como para rechazar la hipótesis de igualdad. Por consiguiente, no podemos afirmar que el número de ingresos disminuya más en un grupo que en otros.

1.6.10.2 Relación entre la duración de los ingresos y el diagnóstico

Los cálculos realizados de forma similar a los del apartado anterior tienen los siguientes resultados finales:

a) Obtención de los estadísticos fundamentales

La variable se comporta en los distintos grupos de la siguiente manera:

Tabla 68 (IV) Duración ingresos/diagnóstico

DESCRIPCION	Media	Des.St.	Casos
Población total	22.5313	34.9830	93
M.D.	28.6000	28.7642	9
B II	39.9091	50.7448	18
B I	16.5172	27.3061	59
M.M.	7.5000	13.4350	3
E.A.	6.5000	22.1284	4

b) KRUSKAL-WALLIS

Tabla 69 (IV) Kruskal-Wallis duración ingresos/diagnóstico

	Diagnósticos				
	M.D.	B II	B I	M.M.	E.A.
Med. Rangos	56.40	60.25	44.16	30.75	36.00
Casos	9	18	59	3	4
Duración de los ingresos					
K-W (chi cuadrado)			7.7585		
Significación			0.1008		

El grupo de los Bipolares II ( $m = 60.25$ ), junto con los Monopolares Depresivos ( $m = 56.40$ ), son los de mejor comportamiento. Sin embargo, estas diferencias no son lo suficientemente grandes como para rechazar la igualdad. Por consiguiente, podemos afirmar que la duración de los ingresos no disminuye más en un grupo que en los otros.

1.6.10.3 Relación entre el número de fases y diagnóstico

a) Variables

\* Variables, estadísticos y consideraciones previas

La variable se calcula como la diferencia entre fases/año antes del tratamiento y después o durante éste.

$$\text{Fases} = \frac{\text{Fases D} + \text{Fases M}}{\text{Período sin tratam.}} \quad - \quad \frac{\text{Fases D} + \text{Fases M}}{\text{Período con tratam.}}$$

Al ser una diferencia antes-después, cuanto mayor sea la variable, a igualdad de tiempos, supone que mejor ha sido el cambio del paciente.

\* Obtención de los estadísticos fundamentales

La variable se comporta en los distintos grupos de la siguiente forma:

Tabla 70 (IV) Relación nº fases y diagnóstico

DESCRIPCION	Media	Des. St.	Casos
Poblacion total	0.3282	0.8294	100
M. D.	0.5642	0.8622	12
B II	0.4003	0.7147	21
B. I	0.3108	0.8848	60
M. M.	0.2461	0.5153	3
E. A.	-0.3980	0.3817	4

b) Elección del test adecuado

Como en los apartados anteriores, se tiene en cuenta la normalidad de la variable y la igualdad de varianzas (homocedasticidad) entre los grupos que forman los diferentes diagnósticos.

La variable no es exactamente normal, por lo que se utiliza el test de Cochran, cuya significación nos dirá si se puede usar un test paramétrico (ANOVA) o no paramétrico (Kruskal-W).

Igualdad de varianzas

Cochran	0.3197
Significación	0.1410

El valor del estadístico de Cochran obtenido nos da una probabilidad asociada a la hipótesis de igualdad de varianzas de 0.1410. En consecuencia, se hace el test paramétrico ANOVA.

c) Hipótesis fundamental

\* Sobre el cambio en el número de fases

Ho : No se producen cambios por el tratamiento

Ho = m1 = m2 = m3 = m4 = m5

\* A N O V A:

	Nº de Fases
F	1.0468
Significación	0.3874

El grupo de las psicosis Esquizoafectivas tiene una diferencia en el número de fases muy por debajo de la media (a mayor diferencia, mayor mejoría).

Podemos afirmar que el grupo de las Psicosis Esquizoafectivas no es igual a los otros grupos diagnósticos en cuanto al nº de fases. Esta es mayor y, por tanto, constituyen el grupo de peor evolución (media total de la población= 0,3282; media del grupo Psicosis Afectiva= -0,3980). Como se valoran diferencias antes-después, las cifras más bajas indican peor evolución

#### 1.6.10.4 Relación entre intensidad de fases y diagnóstico

##### a) Variables

Las variables Intensidad son ordinales, codificadas de la siguiente forma: 1= Leve; 2= Moderado; 3= Grave; 4= Muy grave. De ellas, en total se recogieron cuatro:

Iad Intensidad de las fases D antes del tratamiento  
 Iam Intensidad de las fases M antes del tratamiento  
 Idd Intensidad de las fases D después del tratamiento  
 Idm Intensidad de las fases M después del tratamiento

Por otra parte, se tuvieron en cuenta las proporciones de fases D y M

$$F_d = \frac{\text{Nº de fases D}}{\text{Nº total de fases}}$$

$$F_m = \frac{\text{Nº de fases M}}{\text{Nº total de fases}} = (1 - F_d)$$

La variable Intensidad total se calculó como la diferencia de intensidades antes y después del tratamiento.

IA: Intensidad antes = (Iad x Fd) + (Iam x Fm)  
 ID: Intensidad después = (Idd x Fd) + (Idm x Fm)  
 Intensidad total = IA - ID

La intensidad así calculada tiene en cuenta las intensidades medias tanto D como M, y pondera la importancia de cada una de las fases. Al ser una diferencia antes-después, los valores mayores indican una disminución más acentuada de la intensidad con el tratamiento.

##### b) Obtención de estadísticos fundamentales

La variable intensidad se comporta, en los distintos grupos diagnósticos, de la siguiente manera:

2 Tabla 71 (IV) Intensidad/diagnóstico

DESCRIPCION	Media	Des. St.	Casos
Monop D	0.9773	1.0028	11
Bip. II	0.8104	1.0712	21
Bip. I	0.1853	1.3888	58
M. M.	0.0833	1.8764	3
Esq.A.	0.1495	0.4176	4
Total de la poblac.	0.4123	1.3921	97

c) Elección del test adecuado

Paramétrico, ANOVA; no paramétrico, Kruskal-Wallis.

Igualdad de varianzas

Cochran	0.4527
Significación	0.0009

El bajo valor del estadístico de Cochran nos da una probabilidad asociada a la hipótesis de igualdad de varianzas demasiado baja para aceptarla (0.0009), por lo que se hace la prueba de Kruskal-Wallis

d) Hipótesis fundamental

$H_0$  = No se producen cambios con el tratamiento

$H_0$  =  $m_1 = m_2 = m_3 = m_4 = m_5$

Tabla 72 (IV) K-W Intensidad fases/diagnóstico

	Diagnóstico				
	M D	B II	B I	M M	E A
Media rangos	68.55	60.70	41.82	42.17	38.25
Casos	11	21	58	3	4

Intensidad de las fases

K-W (Chi cuadrado)	13.6499
Significación	0.0085

El grupo de los Monopolares Depresivos ( $m = 0.9763$ ) es el de mejor comportamiento, encontrándose próximos a ellos los Bipolares tipo II ( $m = 0.8104$ ). El resto de los grupos están por debajo de la media de la población.

Sin embargo, estas diferencias no son suficientemente grandes como para rechazar la igualdad. Por consiguiente, no podemos afirmar que las intensidades disminuyan más en un grupo diagnóstico que en otro.

## Resumen sobre los anteriores criterios y el diagnóstico

Sintetizamos a continuación las relaciones entre criterios de eficacia y diagnóstico. Han sido obtenidas mediante las pruebas de Kruskal-Wallis o Anova, con un nivel de significación de 0,001. Aunque ninguna diferencia resultó estadísticamente significativa, algunos grupos parecen tener una mejor o peor evolución si se compara su media con la de la población. Estos grupos aparecen en la tabla en letra "negrita".

Tabla 73 (IV) Criterios de eficacia y diagnóstico

DIAGNOSTICO	CRITERIOS			
	NºIngresos	Duración	Nºfases	Intensidad
Media Pob.	0,5971	22,5323	0,3282	0,4123
M.D.	0,5126	28,6000	0,5642	0,9773
B II	0,3388	39,9091	0,4003	0,8104
B I	0,7424	16,5172	0,3108	0,1853
M.M.	0,6064	7,5000	0,2461	0,0833
E.A.	0,1011	6,5000	-0,3980	0,1495
(K.W) Chi <sup>2</sup>	10,1322	7,7585		13,6499
ANOVA F			1,0468	
Signif.	0,0383	0,1008	0,3874	0,0085

### 1.6.10.5 Relación entre intentos de suicidio y diagnóstico

a) Variables

\* Variables, estadísticos y consideraciones previas

La variable intentos de suicidio puede considerarse ordinal debido a su forma de codificación:

	Antes	Después	Valor
Cambio a mejor	Si	No	3
Sin cambio (no, no)	No	No	2
Sin cambio (si, si)	Si	Si	1
Cambio a peor	No	Si	0

▪ Descripción de la muestra:

La mayoría de los pacientes no han tenido intentos de suicidio ni antes ni durante el tratamiento. Sólo ha habido un caso de empeoramiento, correspondiente a un bipolar I.

Tabla 74 (IV) Intentos de suicidio y diagnóstico

INTENTOS SUICIDIO	DIAGNOSTICO				
	M.D.	B II	B I	M.M.	E.A
Cambio a peor			1		
Sin cambio (si,si)	1	3	5		2
Sin cambio (no,no)	4	14	40	3	1
Cambio a mejor	7	3	15		1

b) Hipótesis

La hipótesis de que los pacientes con distintos diagnósticos tienen los mismos intentos (o ideas en los que tienen antecedentes) de suicidio, se verifica al comprobar la igualdad de las medianas ( $me$ ), igualdad que constituye la hipótesis nula.

$$H_0 = me_1 = me_2 = me_3 = me_4 = me_5$$

La comprobación de esta hipótesis debe hacerse con un análisis de varianza no paramétrico (KRUSKALL-WALLIS), ya que se trata de una variable ordinal.

Tabla 75 (IV) K-W Intentos de suicidio y diagnóstico

	Diagnóstico				
	M.D.	B II	B I	M.M.	E.A.
Media de rangos	63.91	44.50	50.73	43.5	36.13
Casos	12	21	60	3	4

Intentos de suicidio

K - W (Chi cuadrado) 6.1212 Significación 0.1903

El grupo Monopolar Depresivo, junto con el Bipolar I, muestra un mejor comportamiento. Sin embargo, el valor de Chi cuadrado es suficientemente bajo para que la hipótesis de igualdad de medianas no sea rechazada.

En consecuencia, no se puede afirmar que exista una diferencia estadísticamente significativa en los intentos de suicidio entre los diferentes grupos diagnósticos.

#### 1.6.10.6 Requerimiento de terapia electroconvulsiva y diagnóstico

Es mayor antes del tratamiento. Pero no tiene interés como criterio, porque ha disminuido el uso de esta terapia.

Los cálculos son semejantes a los del apartado anterior.

KRUSKALL-WALLIS	Requerimiento de ECT
K-W (Chi cuadrado)	12.0953
Significación	0.0167

No se puede afirmar que exista una diferencia significativa en los requerimientos de ECT entre los diferentes diagnósticos.

#### 1.6.11 Valoración de la eficacia a través del tiempo CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO

De la observación clínica parece intuirse que las fases van aumentando en frecuencia a lo largo del tratamiento. La eficacia del medicamento sería diferente en los distintos períodos de tiempo si la valoramos por el número de fases sin considerar el tipo de las mismas, la intensidad, la necesidad de ingreso o los ingresos efectuados.

Para comprobar la hipótesis, se dividió el tiempo de tratamiento de cada paciente en tres períodos iguales si ello era posible, o equilibrados entre sí en caso de no poder hacerlo.

El número total de fases de cada paciente se dividió, a su vez, en tres grupos y cada uno se dividió entre el período de tiempo correspondiente. Con criterio conservador, se tendió a incrementar el primer período de tiempo en casos de reparto desigual.

Los datos se valoraron con una prueba estadística no paramétrica (porque así lo requería la distribución).

Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 76 (IV) División de las fases en 3 períodos

Nº DE FASES	Media	Dev Std	Nº
Para población total	1.9933	2.0333	300
1 Período corto	1.5051	1.5996	100
2 Período medio	1.8600	1.9333	100
3 Período largo	2.3523	2.3523	100

Total Casos = 300

Tabla 77 (IV) Nº de años en 3 períodos

Nº DE AÑOS	Media	Dev Std	Nº
Población total	4.4767	1.0739	300
1 Período corto	4.5900	1.0833	100
2 Período medio	4.4700	1.0960	100
3 Período largo	4.3700	1.0411	100

Total casos = 300

Tabla 78 (IV) Resumen tiempo y fases

	Media	Desviación
Media Poblac.	4.4767 años	1.0739
Período corto	4.5900 años	1.0833
Período medio	4.4700 años	1.0960
Período largo	4.3700 años	1.0411
Media Poblac.	1.9933 nº f.	2.0333
Nº fases 1º	1.5051 nº f.	1.5996
Nº fases 2º	1.8600 nº f.	1.9333
Nº fases 3º	2.3523 nº f.	2.3523

Se aprecia que el primer período es ligeramente superior a los otros, mientras el número defases es mayor en el tercero.

La relación entre nº de fases y tiempo se estudia mediante una prueba ANOVA:

Tabla 79 (IV) Relación fases/tiempo

RELACION FASES/TIEMPO	Media	Dev Std	Nº
Población total	.4440	.4484	300
1 Período corto	.3268	.3416	100
2 Período medio	.4106	.3966	100
3 Período largo	.5934	.5432	100
Total Casos = 300			

KRUSKAL-WALLIS 1-way ANOVA

Rango medio	Casos	
1-129.38	100	Período = 1 Corto
2-146.46	100	Período = 2 Medio
3-173.96	100	Período = 3 Largo
	---	
	Total 300	

Corrected for Ties

Cases	Chi-Square	Significance	Chi-Square	Significance
300	134763	.0012	13.800	0.0010

Las diferencias son significativas estadísticamente. Las fases van aumentando en número a medida que pasa el tiempo.

### 1.6.12 Análisis discriminante. PREDICTORES

Utilizando el criterio "Nº de Ingresos", por considerarlo más objetivo, se hizo una clasificación de los 100 pacientes en tres grupos, de acuerdo al tipo de respuesta al tratamiento:

Grupo 1: (mala respuesta). Tienen más ingresos durante el tratamiento que antes del mismo. Está constituido por nueve casos.

Grupo 2: (respuesta "neutra" con respecto a la variable, puesto que no han tenido ingresos). Lo componen siete pacientes.

Grupo 3: (buena respuesta). Menos fases durante el tratamiento. Lo forma el resto de los enfermos.

Y utilizando los cuatro grupos de variables :

- 1) Variables Sociodemográficas
- 2) Variables Genéticas
- 3) Variables Psicológicas
- 4) Variables Clínicas

se intenta encontrar los factores que con mayor peso logren diferenciar a los sujetos de cada grupo.

Los resultados son:

#### Función canónica discriminante

Función	Wilks' Lambda	Chi-Square	D.G.	Significancia
0	.2961466	105.87	42	.0000
1	.5983388	44.680	20	.0012 <0.005

Correlaciones dentro de los grupos entre las variables discriminantes y las funciones canónicas discriminantes (variables ordenadas según la importancia de la correlación dentro de la función).

	FUNC 1	FUNC 2	
V52	.42228*	.11315	V = NQ de Ingresos
V70	-.38242*	.31871	V = NQ fases D. antes Tto
V54	.35619*	.03745	V = Durac. media Ing antes tto.
V68	-.35366*	.32544	V = NQ fases ttdas.amb.antes tto.
V78	.24180*	-.11612	V = Intensidad de las F M antes T.
V50	.23319*	-.05006	V = Influencia estacional
V61	.22772*	-.01778	V = Durac. media Ing M antes T
V55	.22515*	-.12483	V = NQ de ingresos D antes
V35	-.18596*	.15557	V = Autocatal.como alegre/triste
V49	-.15632*	-.05118	V = A V desencadenantes
V30	.15294*	-.03229	V = Factores estres. cró. con agud.
V7	.10822*	.05217	V = Nivel socioec. fam. origen
V47	.09967*	.02010	V = Cambio F en el mismo episodio
V29	.01465	-.33909*	V = Valoración ambiente actual
V66	-.13616	.25694*	V = Intentos de suic antes del tto.
V6	.02773	.23276*	V = Práct. relig. fam. origen
V64	.03652	.23185*	V = Requerim. ECT antes tto.
V45	.10097	-.20581*	V = Frecuencia relativa de fases
39/51	-.12453	-.12527*	V = Tpo desde inic.enf.al inic.tto
V27	.07818	.08432*	V = Prácticas relig. en la actual.
V26	-.07316	-.08095*	V = Nivel socioec. actual.

Total: 21 variables que diferencian los grupos

Tabla (IV) Clasificación de los resultados

Grupo actual	NQ	Predicted Group Membership		
		1	2	3
Peores 1	9	8 88.88%	0 0%	1 11.11%
Neutros 2	7	1 14.3%	5 71.4%	1 14.3%
Mejores 3	84	0 0%	0 0%	84 100%

PORCENTAJE DE CASOS CORRECTAMENTE CLASIFICADOS.  
97 %

Identificación de los casos de los grupos

Peores = 65 (Mujer, EA), 66 (M.,EA), 71 (M.,EA), 58 (M., B II), 81 (M.,B I), 77 (M.,B I), 3 (M.,B II) y 93 (V.,B I)

Neutros = 2 (V.MD), 28 (M.,MD), 38 (M.,B II), 39 (M.,B II), 59 (M.,MD), 70 (M.,B I), 91 (M.,B II)

Mejores = El grupo de buena respuesta y dos mal clasificados.

## Descripción de las variables predictoras de eficacia

- V 52: Nº de Ingresos, en general, antes del Tratamiento.  
Predictor positivo
- V 70: Nº de fases depresivas tratadas ambulatoriamente antes del tratamiento.  
Predictor positivo (los del grupo 1 -peores- tienen menos (2,2) que el grupo 3 -mejores- (3.2) y, sobre todo, que el grupo 2 -neutro-.
- V 54: Duración media de los ingresos antes del tratamiento.  
Predictor positivo (A mayor duración media, evolucionan mejor)
- V 68: Nº de fases tratadas ambulatoriamente antes del tratamiento.  
Predictor positivo. El grupo, 1 -peores- tienen menos (2.6), que el grupo -mejores - (4).
- V 76: Intensidad de las fases maníacas antes del tratamiento. Los grupos 1, -peores- y 3, - mejores -, tienen fases maníacas previas más intensas que el grupo 2.
- V 50: Influencia estacional. (Patrón estacional). Predictoer negativo. El grupo 1,- peores - tiene más manifiesto el patrón estacional.
- V 61: Duración media de los ingresos por manía, antes del tratamiento. Predictoer positivo. El grupo 1, - peores - tienen menor duración de los ingresos por fases maníacas, antes del tratamiento, que el grupo 3, - mejores-.
- V 55: Nº de ingresos por depresión antes del tratamiento. Predictoer negativo. El grupo 1 -peores - tienen mayor número de ingresos por depresión que los otros grupos.
- V 35: Autocatalogación en la dimensión alegre/triste. El grupo 2,- neutros - se autocatalogan como más tristes que los otros. Los pacientes del grupo 3, -mejores- se autocatalogan más tristes, en relación a los del grupo 1.
- V 49: Acontecimientos vitales desencadenantes (A.V.). El grupo 2,- neutros - es en el que se recoge el mayor número de A.V. La sigue el grupo 1. El grupo 3, es el que tiene menor número de A.V. desencadenantes.
- V 30: Existencia de factores estresantes crónicos con agudizaciones.  
En los grupos 1 y 2 (peores y neutros) predomina la existencia de factores estresantes del tipo problemas con la pareja,"por caracteres".  
En el grupo 3, predominan los conflictos con la pareja, "por alcoholismo y problemas con otros familiares".

- V 7 : Nivel socioeconómico de la familia de origen. Predictor negativo. Es más bajo en el grupo 1, - peores - que en el resto de los grupos.
- V 47: Cambios de fase durante el mismo episodio. Predictor negativo. El grupo 1, - peores - tiene más cambios de una fase a otra durante los periodos de enfermedad.
- V 29: Valoración del Ambiente Familiar Actual. Predictor Negativo. Los grupos 1 y 2, tienen peor ambiente familiar que el grupo 3,- mejores -.
- V 66: Intentos de suicidio previos al tratamiento. Predictor negativo. A mayor número de tentativas suicidas previas, peor evolución.
- V 6 : Normas morales-religiosas excesivamente rígidas en la familia. Se correlaciona con el grupo 1, positivamente.
- V 64: Requerimiento de Terapia Electroconvulsiva antes de tratamiento. Más asociada a grupos 1 y 2.
- V 45: Predictor negativo. Más frecuente en grupos 1 y 2. Frecuencia relativa de las fases (en bipolares). En el grupo 1, predomina la igualdad. En el grupo 3,- mejores - predominan las fases Depresivas sobre las Maníacas.
- V 39: Tiempo desde el comienzo de la enfermedad al comienzo del tratamiento con litio. A mayor tiempo, evolucionan peor. Se exceptúa el grupo 2.
- V 27: Normas morales-religiosas excesivamente rígidas, en la actualidad. Correlaciona positivamente con los de peor evolución.  
El grupo 3 - mejores - se valoran en esa variable, como menos rígidos. ("religiosidad", "normal").
- V 26: Nivel Socioeconómico Actual. Es más elevado en los del grupo 2, - neutros -.
- V 37: Autocatalogación como perfeccionista, escrupuloso, exigente, ordenado, etc. No resultó predictora, pero se observa una mayor asociación con : el grupo 2; sigue el 3 y, donde es menos frecuente, es en el grupo 1, - peor evolución.

Distribución de los grupos

Indicación de los centroides

Función canónica discriminante 1

Out X	-6.0	-4.0	-2.0	0.0	2.0	4.0	6.0	X
F								X
u								
n	6.0							
c								
i								
d	4.0							
n								
C	2.0							
a								
n								
ó	0.0							
n.								
d	-2.0							
i								
s								
c.	-4.0							
2								
Out X								
Out X	-----X							

## 1.7 SINTOMAS ADVERSOS Y ASOCIACION CON OTROS TRASTORNOS

Se consideran tanto los síntomas colaterales que pueden aparecer desde el momento de iniciar el tratamiento, como aquellos otros que son consecuencia del uso prolongado.

Los datos proceden de las entrevistas clínicas y de diversas pruebas complementarias.

Hay una consideración especial para la asociación con diabetes o cifras elevadas de glucemia, hipertensión y parkinsonismo.

A continuación se exponen el % de entrevistas en que aparece un determinado síntoma, sobre un total de 1816 entrevistas codificadas.

### 1.7.1 Náuseas, vómitos

Estos síntomas son poco frecuentes.

Tabla 81 (IV) Náuseas y vómitos

Náuseas/vómitos	Frecuencia	%
No consta	634	34,9
Si	36	2,0
No	1146	63,1
	-----	-----
	1816	100.

Gráfico 11 (IV) Náuseas y vómitos



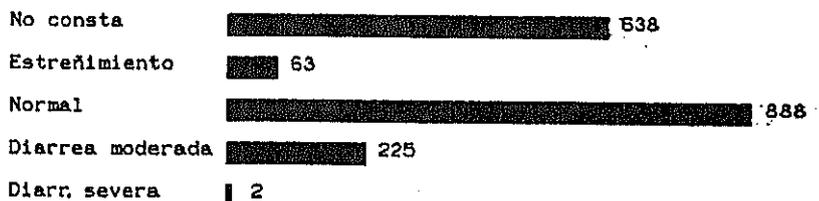
### 1.7.2 Tránsito intestinal

La diarrea moderada aparece en un 12% de las entrevistas.

Tabla 82 (IV) Tránsito intestinal

Tránsito intestinal	Frecuencia	%
No consta	538	35.1
Estreñimiento	63	3.5
Normal	888	48.9
Diarrea moderada	225	12.4
Diarrea severa	2	.1
TOTAL	1816	100.0

Gráfico 12 (IV) Tránsito intestinal



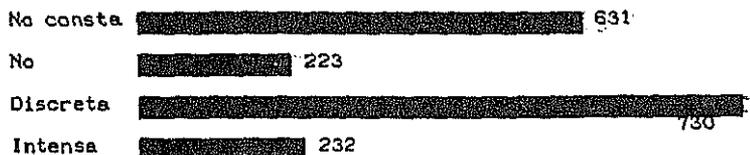
### 1.7.3 Polidipsia, poliuria

Aparecen en más del 50% de las entrevistas.

Tabla 83 (IV) Polidipsia, poliuria

Poliuria/polidipsia	Frecuencia	%
No consta	631	34.7
No	223	12.3
Discreta	730	40.2
Intensa	232	12.8
TOTAL	1816	100

Gráfico 13 (IV) Poliuria, polidipsia



1.7.4 TEMBLOR

Casi en la cuarta parte de las entrevistas aparece.

Tabla 84 (IV) Frecuencia del temblor

Temblor	Frecuencia	%
No consta	530	34.7
No	744	41.0
Discreto	400	22.0
Intenso	42	2.3
TOTAL	1816	100

Gráfico 14 (IV) Temblor



1.7.5 Reversibilidad del temblor al disminuir o suspender la medicación temporalmente

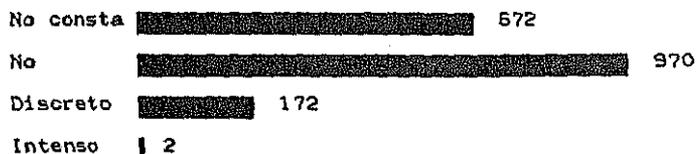
En un 2,1% de las entrevistas hay un temblor que sólo disminuye al suspender la medicación.

Tabla 85 (IV) Reversibilidad del temblor

Temblor	Frecuencia	%
No consta	1370	75.4
Sí	408	22.5
No	38	2.1
TOTAL	1816	100



Gráfico 17 (IV) Astenia



1.7.8 Diskinesias

Este síntoma se ha presentado en el 1,9% de las entrevistas.

Tabla 87 (IV) Diskinesias

Diskinesias	Frecuencia	%
No consta	712	39,2
Sí	35	1,9
No	1069	58,9
TOTAL	1816	100

Gráfico 18 (IV) Diskinesias



1.7.9 Disminución de la memoria

Sólo en el 0,2% de las entrevistas se manifiesta una disminución intensa.

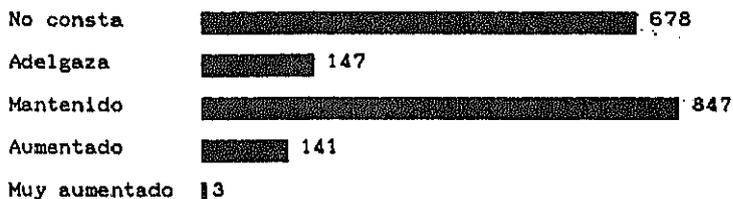
Tabla 88 (IV) Disminución de memoria

Dism. memoria	Frecuencia	%
No consta	716	39,4
No	1011	55,7
Discreto	85	4,7
Intenso	4	.2
TOTAL	1816	100





Gráfico 22 (IV) Peso



Estas cifras no corresponden al aumento real de peso, puesto que muchos pacientes siguen regimenes de adelgazamiento. Parece que el peso aumenta mucho en pacientes que ya previamente tenían tendencia a la obesidad.

1.7.13 Coincidencia con diabetes

Hay nueve diabéticos en tratamiento medicamentoso (9 %). Algunos sin antecedentes familiares de diabetes. Corresponden a los casos: 19 (M.M); 21 (M.D); 28 (M.D); 41 (B I); 45 (B I); 58 (B II); 64 (B I); 98 (B I) y 99 (B II). Otros nueve pacientes (9%) presentan glucemias entre 1,20 y 1,30 mg %, y cuatro más (4%) entre 1,40 y 1,50 mg %, sin que por ello estén tomando medicación. Las cifras dadas como "normales" en los análisis están entre 55 y 120 mg %.

En conclusión, 22 de estos pacientes (22%) tienen niveles de glucemia superiores a los normales.

1.7.14 Coincidencia con alteraciones dermatológicas

Este apartado se centra sobre todo en dos tipos de lesiones, que son la psoriasis y el acné.

Tabla 92 (IV) Alteraciones dermatológicas

Alt. dermat.	Frecuencia	%
No consta	766	42,2
Si	41	2,3
No	1009	55,5
TOTAL	1816	100

### 1.7.15 Hipertensión

El número de hipertensos en la muestra es de 10 (10 %) Corresponden a los casos: 12 (B I), 22 (B II), 34 (M.D.), 41 (B I), 49 (B I), 51 (B I), 58 (B II), 61 (M.D.), 72 (B I) y 73 (M.D.). Todas son mujeres. Dos de ellas comenzaron a tener hipertensión hacia los 40 años.

Se citan los números de los casos porque en algunos de ellos coinciden hipertensión, diabetes y parkinsonismo.

### 1.7.16 Alteraciones en el electrocardiograma

Las alteraciones más frecuentes son leves, en el límite de la normalidad. Sólomente se registró un infarto en uno de los pacientes, que había pasado clínicamente inadvertido. Una paciente sufría una valvulopatía antes de iniciar el tratamiento con litio.

Tabla 93 (IV) Alteraciones en el ECG

E.C.G.	Frecuencia	%
No consta	1658	91.3
Normal	116	6.4
Alterado	42	2.3
TOTAL	1816	100

Gráfico 23 (IV) Alteraciones en el ECG



También se produjeron cambios en el ECG a lo largo del tratamiento que figuran en la tabla a continuación.

Tabla 94 (IV) Cambios en el ECG durante el tratamiento

ANTES	DESPUES	%
Normal	Normal	55,17%
Normal	Anormal	24,13%
Anormal	Normal	6,95%
Anormal	Anormal	13,74%

### 1.7.17 Alteraciones en el electroencefalograma

Las alteraciones son diversas, generalmente focos o disfunciones centroencefálicas.

Tabla 95 (IV) Alteraciones en el EEG

E.E.G.	Frecuencia	%
No consta	1660	91,4
Normal	108	5,9
Anormal	48	2,6
	----	----
TOTAL	1816	100

Gráfico 24 (IV) Alteraciones en el EEG



Llaman la atención los cambios que se producen de normal a anormal y de anormal a normal a lo largo del tratamiento. Las variaciones en el electroencefalograma aparecen en la tabla de la página siguiente.

Esta prueba, como otras muchas, se llevaron a cabo a los pacientes en los años 1979 y 1988. En algunos casos, se repitió varias veces más.

Tabla 96 (IV) Variaciones en el EEG durante el tratamiento

ANTES	DESPUES	%
Normal	Normal	43,85%
Normal	Anormal	19,29%
Anormal	Normal	22,80%
Anormal	Anormal	14,06%

El porcentaje de los EEG "normalizados" durante el tratamiento es elevado (22,80 %), y supera al % del cambio opuesto (19,29 %). Este hecho no ocurre en los ECG.

### 1.7.18 Patología tiroidea

La patología más frecuente que aparece durante el tratamiento con litio es la tiroidea. En las gammagrafías, generalmente se observa bocio simple y en ocasiones alteraciones estructurales.

En el estudio de 1979 aparecían 31 pacientes con patología. Tres la tenían previamente: un hipertiroidismo operado y dos bocios hiperfuncionantes. Para el resto, lo más frecuente era el bocio simple. Tres casos presentaban nódulos y dos casos tenían anticuerpos antitiroideos.

En la revisión de 1988 la patología se extiende a 43 pacientes. Las gammagrafías muestran nueve casos de bocio con alteraciones estructurales. Un 13 % tiene la TSH en los límites de la normalidad, habiéndose elevado desde la anterior revisión. Hay un 8 % en tratamiento por tener la TSH anormalmente elevada y las hormonas tiroideas bajas.

### 1.7.19 Patología de las paratiroides

Se determinó en un grupo de 30 pacientes, en un trabajo realizado en colaboración con el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico, los valores de la hormona paratiroidea.

Se encontraron tres casos con elevación de la PTH. En dos de ellos, las ecografías mostraban alteraciones morfológicas de la glándula. Estos pacientes permanecen en estudio.

### 1.7.20 Calcemia

Las alteraciones se refieren a ligeras hipocalcemia que no son persistentes. Aparecieron en el 0,1 % de las entrevistas codificadas.

Tabla 97 (IV) Calcemia

Calcemia	Frecuencia	%
No consta	1658	91.3
Normal	154	8.6
Alterado	4	.1
	----	----
TOTAL	1816	100

### 1.7.21 Alteraciones del sodio plasmático

De poco valor por ser cifras próximas a la normalidad.

Tabla 98 (IV) Alteraciones del sodio

Sodio	Frecuencia	%
No consta	1693	93.2
Normal	118	6.7
Alterado	5	.1
	----	----
TOTAL	1816	100

### 1.7.22 Alteraciones del potasio plasmático

Se trata de valores muy próximos a la normalidad y con carácter ocasional.

Tabla 99 (IV) Alteraciones del potasio

Potasio	Frecuencia	%
No consta	1696	93.4
Normal	116	6.4
Alterado	4	.2
	----	----
TOTAL	1816	100

### 1.7.23 Alteraciones del colesterol

El porcentaje es mayor que en los apartados anteriores, pero se trata de un dato frecuente en la población general y en especial en pacientes de edad avanzada.

Tabla 100 (IV) Alteraciones del colesterol

Colesterol	Frecuencia	%
No consta	1663	91.6
Normal	139	7.6
Alterado	14	.8
	----	----
TOTAL	1816	100

#### 1.7.24 Alteraciones del ácido úrico

Dos de los pacientes se encuentran en tratamiento por hiperuricemia.

Tabla 101 (IV) Alteraciones del ácido úrico

Ac. Úrico	Frecuencia	%
No consta	1658	91.3
Normal	144	7.9
Alterado	8	.4
TOTAL	1816	100

#### 1.7.25 Pruebas hepáticas

Ocasionalmente se presentaron analíticas con elevaciones de las transaminasas o de la bilirrubina.

Tabla 102 (IV) Pruebas hepáticas

P. Hepáticas	Frecuencia	%
No constan	1656	91.2
Normales	153	8.4
Alteradas	7	.4
TOTAL	1816	100

#### 1.7.26 Sangre: serie roja

Poco valorables en general, pero se nota una cierta tendencia al aumento del volumen corpuscular medio.

Tabla 103 (IV) Serie roja

Serie roja	Frecuencia	%
No consta	1651	90.9
Normal	160	8.8
Alterada	5	.3
TOTAL	1816	100

### 1.7.27 Sangre: serie blanca

Son datos de poca especificidad.

Tabla 104 (IV) Serie blanca

Serie blanca	Frecuencia	%
No consta	1654	91.1
Normal	152	8.4
Leucocitosis	6	.3
Leucopenia	4	.2
TOTAL	1816	100

### 1.7.28 Plaquetas

Sin alteraciones a destacar.

### 1.7.29 Función renal

Fundamentalmente se ha valorado el aclaramiento de creatinina. También se han considerado los niveles de urea y fósforo inorgánico.

Tabla 105 (IV) Aclaramiento de creatinina ml/min

Mínimo	59	ml/min
Máximo	171	ml/min
Media	111.08	ml/min
Desviación típica	25.69	ml/min

En el caso del clearance mínimo y en otro paciente en el límite de la normalidad, se solicitó estudio nefrológico y no se encontró ninguna otra alteración para confirmar una insuficiencia renal. El paciente con el clearance mínimo tiene 79 años y se somete a un control nefrológico periódico.

#### 1.7.30 Magnesio en sangre

No se encontró ninguna alteración en las determinaciones realizadas.

#### 1.7.31 Fósforo

En los pacientes en que se han determinado los valores del fósforo inorgánico, no se encontraron alteraciones de interés.

#### 1.7.32 Lipoproteínas, ácidos grasos, fosfolípido, etc

No se ha concluido el estudio iniciado. En los casos en los que se ha recogido no aparecen alteraciones llamativas.

#### 1.7.33 Teratogenia

Hay 16 niños nacidos de mujeres incluidas en la muestra. Uno de ellos falleció por "muerte súbita del recién nacido". La madre tuvo otro hijo que murió en las mismas condiciones antes de iniciar el tratamiento (fue el suceso que desencadenó la enfermedad). Esta paciente ha tenido otros dos hijos, que viven sanos, cuando ya tomaba el litio.

Los hijos nacidos del resto de las pacientes no presentaron ningún problema médico.

#### 1.7.34 Interacciones

No se han considerado las interacciones con otros agentes profilácticos.

No se ha encontrado ningún efecto negativo especial cuando se administra con las butirofenonas. Lo único destacable puede ser un aumento del temblor si el paciente lo tenía previamente.

## 2    GRAFICAS DE LA EVOLUCION DE ALGUNOS CASOS Y SINTESIS DE LA HISTORIA DE LOS MISMOS

La Estadística ha facilitado la valoración global de datos, el conocimiento general de los fenómenos (lo que nos lleva a la extracción de lo esencial de los mismos). Ha permitido establecer diferencias entre grupos, según una serie de variables (que serán las predictoras u orientadoras); ha hecho posible la confirmación o rechazo de hipótesis basadas en la observación de los fenómenos, pero ha aportado muy poco al caso personal y a las circunstancias concretas.

En los últimos años, hemos pasado de las descripciones minuciosas de cada paciente o grupo de pacientes (que suponen un conocimiento directo del enfermo pero del que es difícil abstraer lo fundamental para hacer estudios comparativos o generalizar a otros enfermos), al momento actual en el que los cálculos estadísticos, cada vez más sofisticados, dominan el panorama.

Aunque no tratamos de infravalorar el aporte del método Estadístico y de la Matemática que lo sustenta a los avances científicos parece, sin embargo, que en los estudios clínicos actuales ha alcanzado tal protagonismo que nos conduce a la paradójica situación en la cual "el bosque no nos permite ver los árboles".

Este estudio está basado en el seguimiento personal del

paciente, en el conocimiento directo de sus rasgos de personalidad, de la descripción de su entorno desde la infancia a la actualidad, de sus problemas y las agudizaciones de los mismos, de los acontecimientos que le afectan y, sobre todo, de su comportamiento frente a la enfermedad y al seguimiento del tratamiento. Puede que muchos de estos datos resulten más expresivos vistos individualmente en las gráficas y en las historias, que englobados en los resultados estadísticos.

En las gráficas se recoge información de los pacientes entre los años 1969 y 1989. La mayoría son seguimientos prospectivos, pero también hay alguno con períodos de la enfermedad seguidos retrospectivamente (por ejemplo, en un paciente en el que la enfermedad se inició en 1937). La información en estos enfermos ha sido aportada tanto por el paciente como por la familia, y no permite precisar más que datos fundamentales, como número de ingresos o fases, los intentos de suicidio, algún desencadenante, etc. No obstante, y quizá explicable por sus características personales de orden y tendencia a la conservación, muchos mantienen los informes de alta de los distintos centros donde los han tratado. Gracias a ello, la reconstrucción de su historia clínica puede ser bastante fidedigna. Otros iniciaron la enfermedad muy poco tiempo antes de que se comenzara este seguimiento. Por tanto, eran conocidos y estaban tratados en el hospital, generalmente en régimen de internamiento. En ellos, los datos retrospectivos, son muy fiables.

En el seguimiento gráfico, se aprecia con claridad la eficacia del tratamiento, comparando las fases representadas

antes y después de iniciar la profilaxis.

Un dato que llama la atención es la discordancia entre dosis y litemia. En algunos casos, esta disparidad ocurre con frecuencia; en otros, durante determinados periodos. Estas diferencias no son sólo debidas a factores farmacocinéticos, y parecen corresponder a irregularidades en la toma de la medicación, generalmente "no admitidas fácilmente" por el paciente. Tampoco suelen manifestar espontáneamente los "abandonos".

Otra observación es la estrecha relación entre recaídas y abandonos del tratamiento o disminuciones de la litemia a niveles subterapéuticos (o al menos muy inferiores a los habituales en el caso concreto).

Por último, se aprecia que los acontecimientos vitales tienen relación con la aparición de las fases, y las situaciones estresantes crónicas- con el aumento de la frecuencia de las mismas. Es decir, se acumulan los periodos de enfermedad mientras el estrés permanece.

Este estudio no se ha orientado hacia la búsqueda de todos los acontecimientos vitales y situaciones estresantes que aparecen en el curso de la vida de los pacientes. Tampoco se han valorado los tipos de sucesos. Se han recogido sólo los relacionables con las fases. Se comete así una distorsión de la realidad clínica al indicar únicamente los sucesos estresantes que desencadenaron fases. Esos mismos pacientes soportaron otros semejantes o más graves, sin sufrir recaídas.

Es probable que haya acontecimientos o situaciones ante los que, cada caso particular, sea especialmente sensible. Cada cual tiene desencadenantes "particulares" (laborales, rela-

ciones interpersonales, enfermedades, etc). Por otra parte, se han recogido acontecimientos de la categoría de los "desencadenantes" para un paciente determinado en un tiempo concreto, que no lo han sido en otro. Parece que, como en toda relación, existen al menos dos factores: el sujeto y el suceso. El resultado dependerá entonces del suceso y del modo en que éste sorprende a aquél. ¿Puede tener interés la estabilidad que la litemia le preste en ese momento?

En un dilatado seguimiento se va recogiendo información acerca de las litemias (como se puede apreciar en las gráficas). La ventana terapéutica de las sales del litio es reducida. Las cifras de litemia recomendadas varían según los autores y, en general, tienden a ser menores que las aconsejadas inicialmente. Además, al aumentar el tiempo de seguimiento se consiguen las mismas litemias con dosis más bajas (se debe tener en cuenta el factor edad, ya que las valoraciones se llevaron a cabo a lo largo de varios años.

Finalmente, hay que observar en las gráficas expuestas (y en las otras 80 realizadas y no incluidas) que debemos individualizar tanto la dosis como las litemia, adecuándolas a la estabilidad clínica que se va consiguiendo.

El seguimiento resulta sencillo a través de un método gráfico, que permite una visión panorámica, rápida y a la vez detallada, donde hay cabida para información que abarca desde los acontecimientos vitales al patrón estacional, precisando, además, el estado clínico.

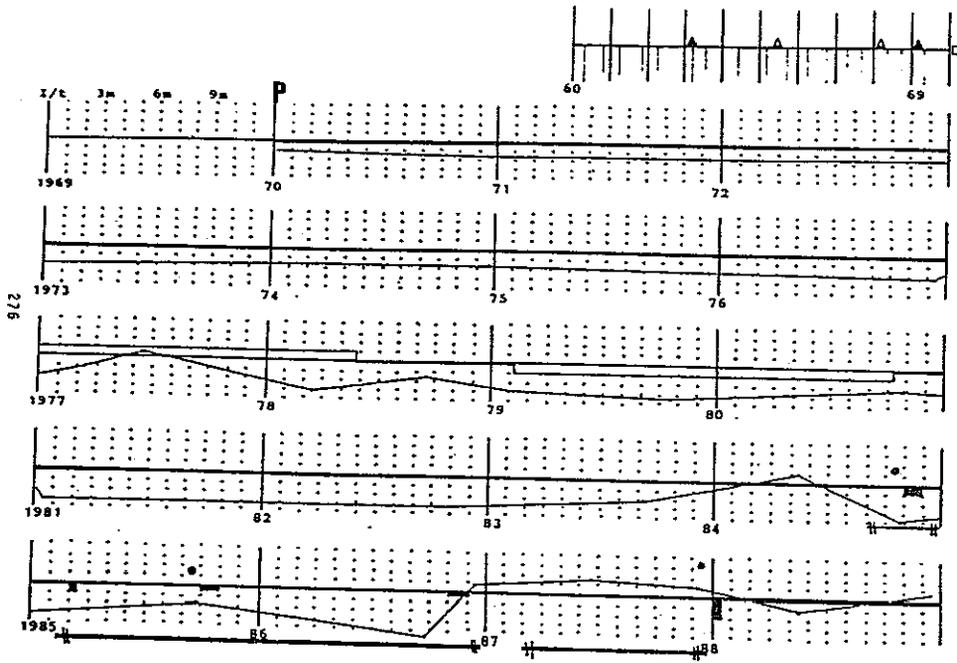
## 2.1 DESCRIPCION DE LAS GRAFICAS

La estructura básica de fondo esta constituida por las líneas verticales que representan el tiempo (desde 1969 a 1988), dividido en años y subdividido en meses.

La línea negra horizontal que une a las anteriores por sus puntos medios representa el estado de ánimo eutímico.

Sobre este entramado se exponen los datos clínicos y algunos psicosociales. Las fases maníacas/hipomaníacas y depresivas se señalan como columnas hacia arriba o abajo de la línea de eutimia. La altura de la columna indica la intensidad (desde 0-4) y el ancho, la duración de las fases. Si está rellena en negro, supone ingreso; si lo está en verde, tratamiento ambulatorio. Datos en relación con las fases se expresan por los símbolos cuyas equivalencias están en el margen derecho de la lámina.

La información farmacológica se expresa por dos líneas horizontales: roja, indicadora de la dosis en mg; y azul, que representa litemias (mEq/l). Con la línea de eutimia coinciden la dosis habitual 1200 mg y la litemia aconsejada inicialmente, 0,80 mEq/l. Sobre la línea vertical se trazan las variaciones de dosis y litemias según las escalas que aparecen en el margen derecho. Los puntos donde las líneas se quiebran (en algunos casos, al no cambiar la cifra de litemia, sóloamente supone un punto sobre una línea recta) expresan las entrevistas donde se miden litemia y dosis.

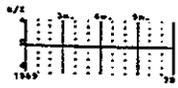
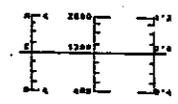


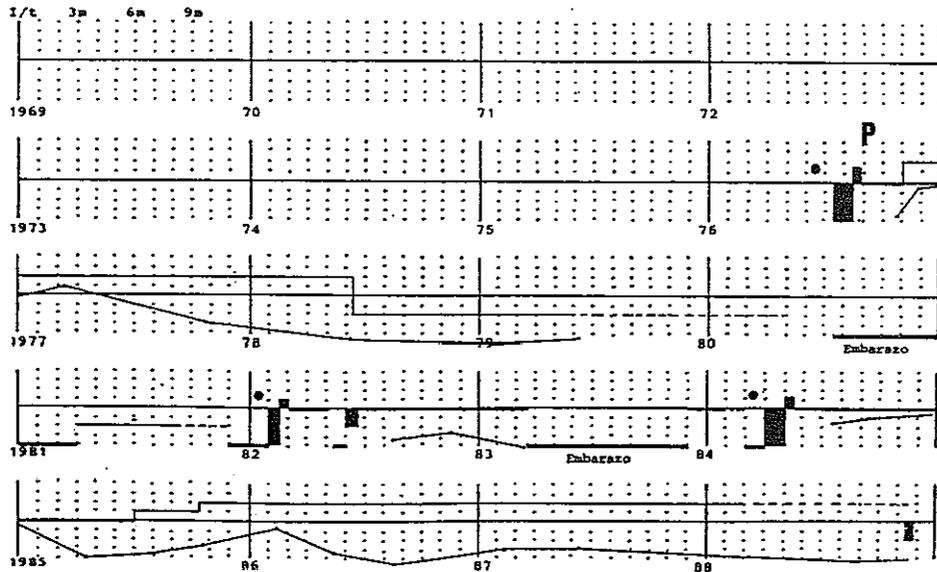
276

Caso n° 202  
 Año de nacimiento 1928  
 Año inscripción Soc. 1950  
 Fase Ingestión de  
 Ingestión Fase contr. -  
 Año inscripción Soc. 1970  
 Año inscripción Soc. -  
 Ingestión Ingestión

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control volumétrico
- ▲ Intensa de actividad
- ▲ Ideas de actividad
- ▭ Fase dep. sin ingr.
- ▭ Fase dep. con ingr.
- ▭ Fase man. sin ingr.
- ▭ Fase man. con ingr.
- Tiempo y durar. de fase
- | Intensiva de Fase (8-9)
- Aumento vital
- ▭ Fase prolongada
- K Estabilidad de fase
- Perfil de Li. (mg)
- Litología (mg/l)
- Tm irregular
- ▭ Abandono del tlo.

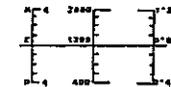


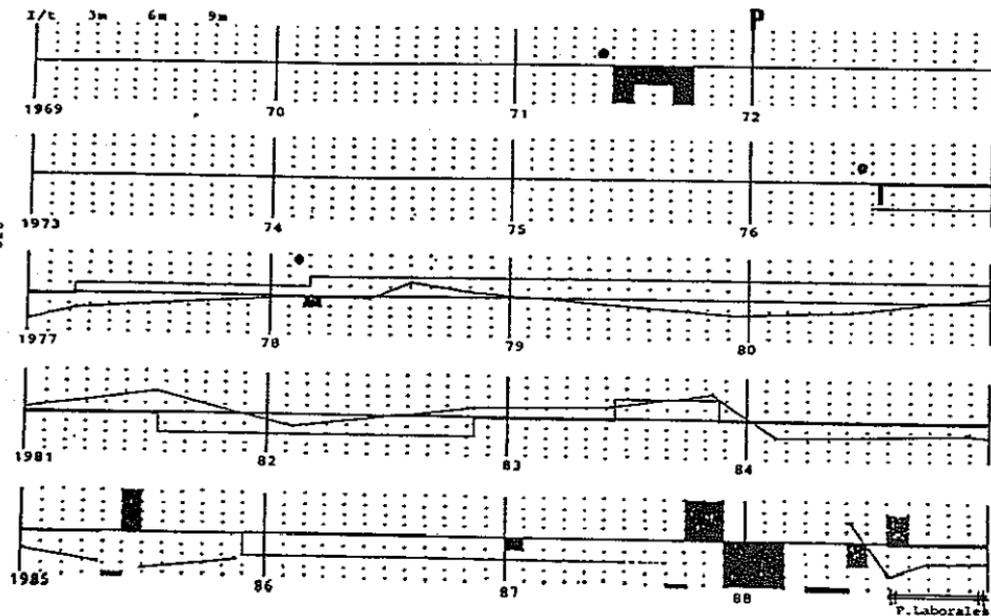


Caso n° 803  
 Año de nacimiento 1950  
 Año iniciada Mat. 1974  
 Fase Asistida B.  
 Iniciación fase conar. 1976  
 Año iniciada con. 1976  
 Año finalización con. -  
 Diagnóstico Sig. II

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- △ Inicio de estudio
- △ Idea de estudio
- ▬ Fase dep. sin ingr.
- ▬ Fase dep. con ingr.
- ▬ Fase con. sin ingr.
- ▬ Fase con. con ingr.
- Tiempo y Durad. de Fase
- | Intensidad de Fase (0-4)
- Acontecimiento vital
- ⊠ Error prolongado
- ⊠ Estabilidad de Embar.
- Monte de Lt. (mg.)
- Litocia (mg/2)
- Voz irregular
- Abandono del con.

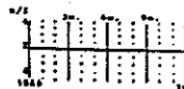
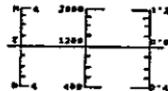


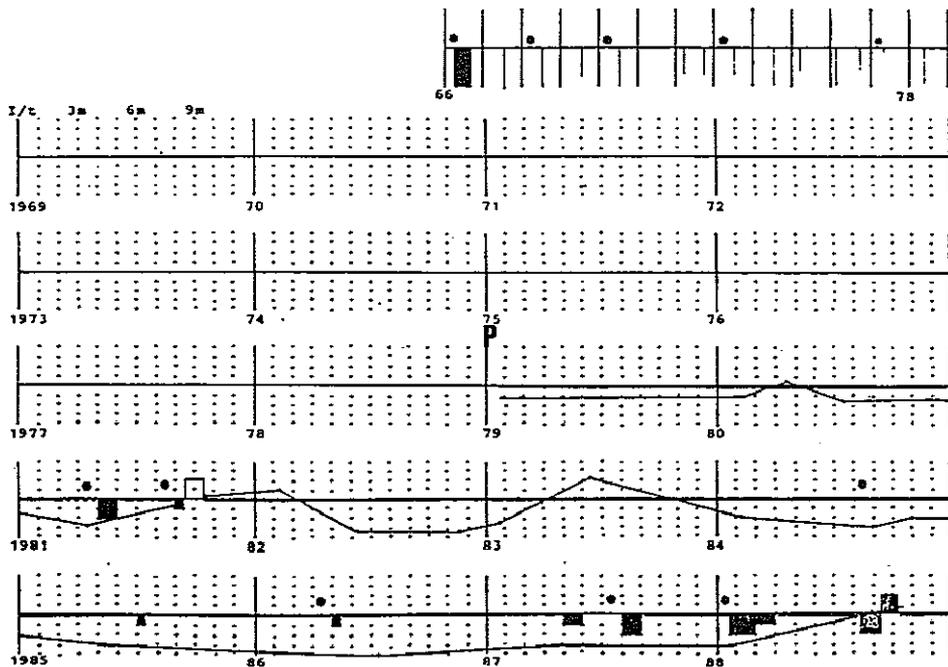


Caso n° 007  
 Año de realización 1985  
 Año instalación Hid. 1974  
 Fase instalación D.  
 Instalación caso 0007, 1985  
 Año instalación Hid. 1974  
 Año instalación Hid. -  
 Diagrama N° 22

#### SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS

- Control retroalimentación
- ▲ Intenso de vaciado
- △ Intenso de vaciado
- Fase dep. sin ingr.
- ▨ Fase dep. con ingr.
- ▩ Fase nat. sin ingr.
- ▧ Fase nat. con ingr.
- Tiempo y durac. de fase
- | Intensidad de Eco (0-4)
- Anomalías (vital)
- ⊞ Estrecho prolongado
- ⊞ Estabilidad de fondo
- Medida de L.L. (esp.)
- Litología (m/g/l)
- Tio irregular
- mm Abandono del tío.

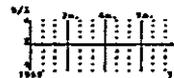
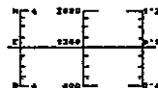


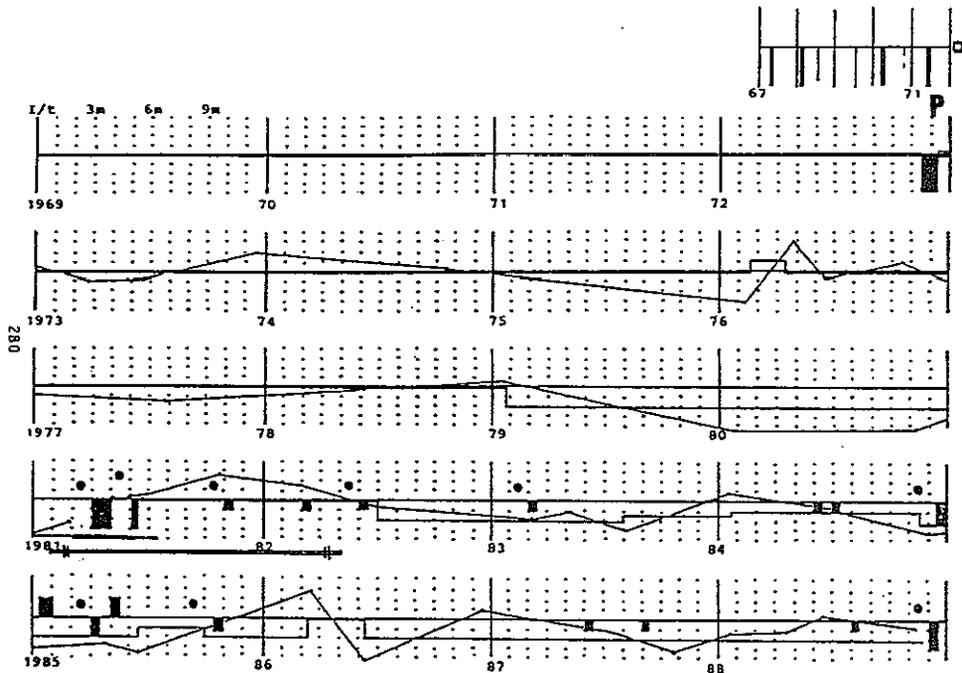


Caso n° 212  
 Año de nacimiento 1942  
 Año inscripción Inf. 1966  
 Tipo inscripción D.  
 Inscripción caso cont. 1968  
 Año inscripción tto. 1979  
 Año finalización tto. -  
 Situación Inf. 22

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Casos retrospectivos  
 a instancia de custodia  
 a instancia de custodia
- Fase dep. sin ingr.
- ▨ Fase dep. con ingr.
- ▩ Fase man. sin ingr.
- Fase man. con ingr.
- Tiempo y duración de fase
- | Intensidad de caso (0-)
- Acontecimiento vital
- ▭ Estada prolongado
- E. Intensidad de fondo
- Dosis de Li. tog.
- Litosis (mg/l)
- Tto irregular
- Abandono del tto.

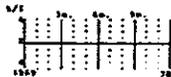
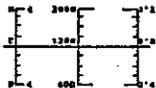


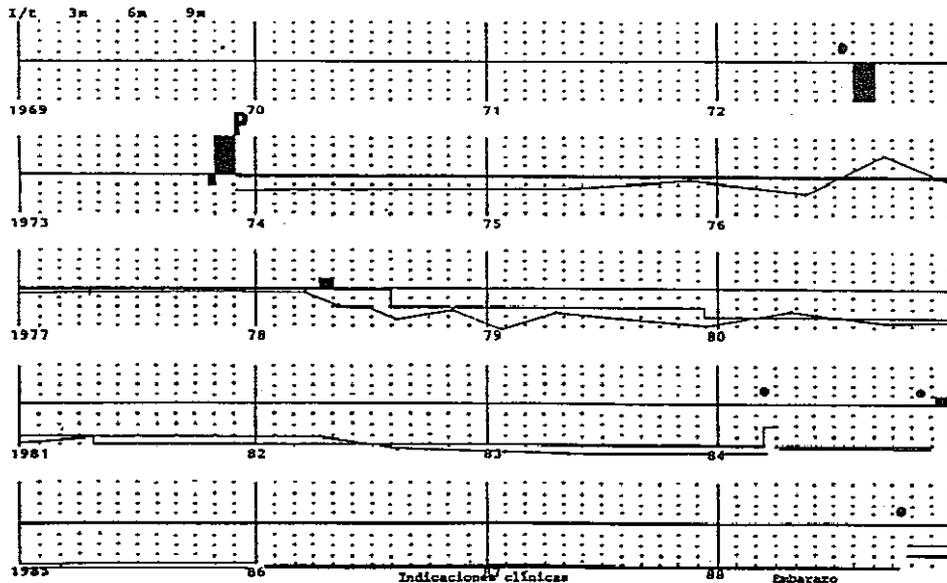


Casa N° 014  
 Año de nacimiento 1933  
 Año inscripción S.M., 1947  
 Fase selección 70  
 Inscripción Fase com. 1980  
 Año inscripción tto. 1973  
 Año inscripción tto. -  
 Abandono S.M. 22

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- △ Inscripción de nacimiento
- A Inicio de estudio
- ▭ Fase dep. sin ingr.
- ▭ Fase dep. con ingr.
- ▭ Fase pas. sin ingr.
- ▭ Fase pas. con ingr.
- Tiempo y Durac. de Fase
- | Intensidad de Fase (0-4)
- Acostumbramiento visual
- ◻ Estreñimiento preinscripción
- × Estabilidad de ánimo
- Dosis de S.M. (mg.)
- Litania (mg./d)
- Tto Irregular
- ===== Abandono del tto.

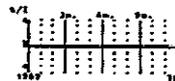
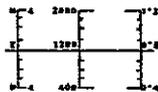




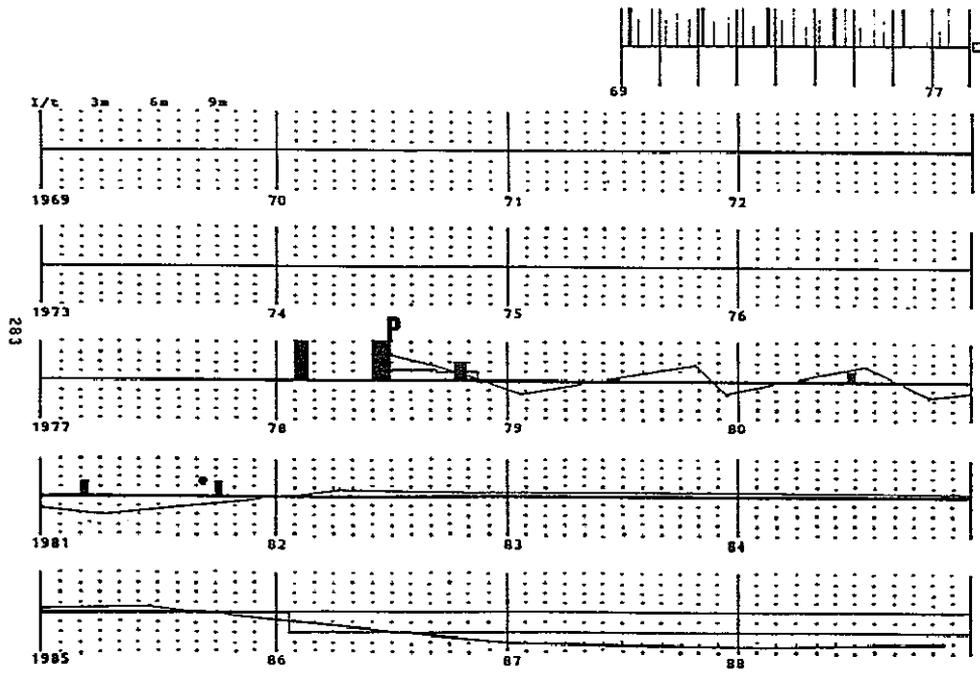
Caso N° 511  
 Año de nacimiento 1952  
 Año ingreso Soc. 1972  
 Fase Intensiva B.  
 Intensiva fase conv. 1973  
 Año Intensiva conv. 1973  
 Año finalización Soc. 1984  
 Hospitalización Map. 2

#### SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS

- Control retrospectivo
- ▲ Intento de suicidio
- △ Ideas de suicidio
- Fase dep. sin ingr.
- ▣ Fase dep. con ingr.
- ▤ Fase conv. sin ingr.
- ▥ Fase conv. con ingr.
- Sueño y turnos de día
- | Escasez de fase (0-4)
- Anormalidad vital
- Escala prolongada
- Escala de L.S. (imp.)
- Escala (mg/2)
- = Tos Irregular
- Abandono del Soc.



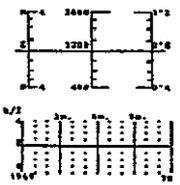




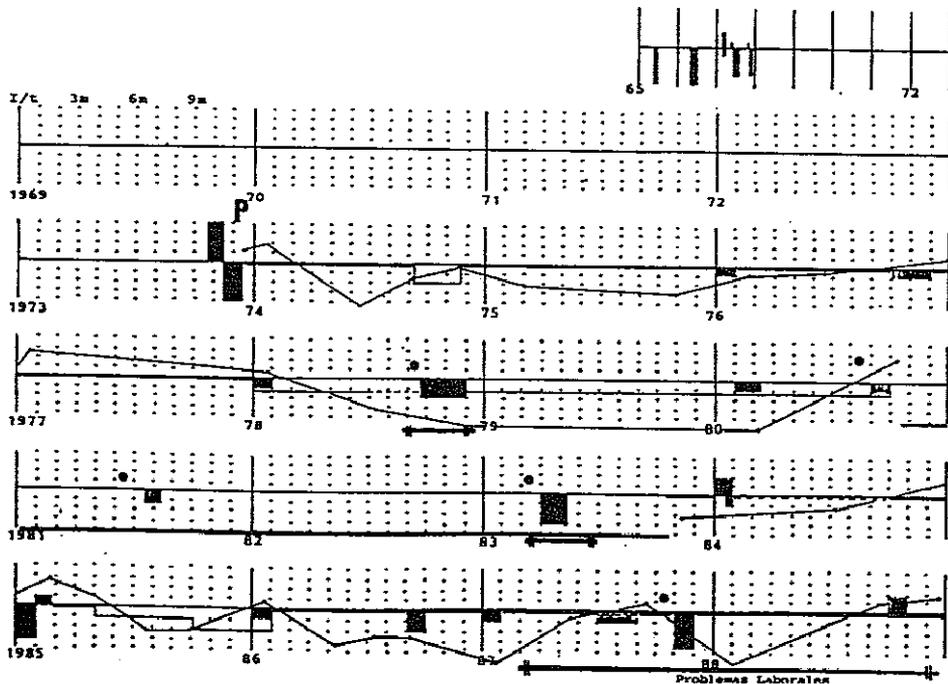
Caso n° 210  
 Año de ocurrencia 1948  
 Año Intelectión EPI. 1949  
 Fase Intelectión E.  
 Iniciada Fase conur. -  
 Año Intelectión vto. 1979  
 Año finalización vto. 1989  
 Diagnóstico Neurológico N.

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- ▲ Inventario de suicidios
- △ Ideas de suicidio
- Fase dep. sin ingr.
- ▨ Fase dep. con ingr.
- ▩ Fase man. sin ingr.
- Fase man. con ingr.
- Tiempo y durac. de fase
- Intensidad de Fase (0-4)
- Acercamiento vital
- ← Estrés prolongado
- × Estabilidad de Estado
- Punt. de AI. (mg/l)
- Litania (mg/l)
- Tto. Irregular
- Abandono del vto.



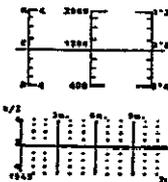




Caso n°—829  
 Año de nacimiento 1949  
 Año inscripción Ref. 1983  
 Tipo inscripción E.  
 Inscripción año anexo. 1988  
 Año inscripción ext. 1973  
 Año inscripción Tto. —  
 Dispositivo Reg. Afecot.

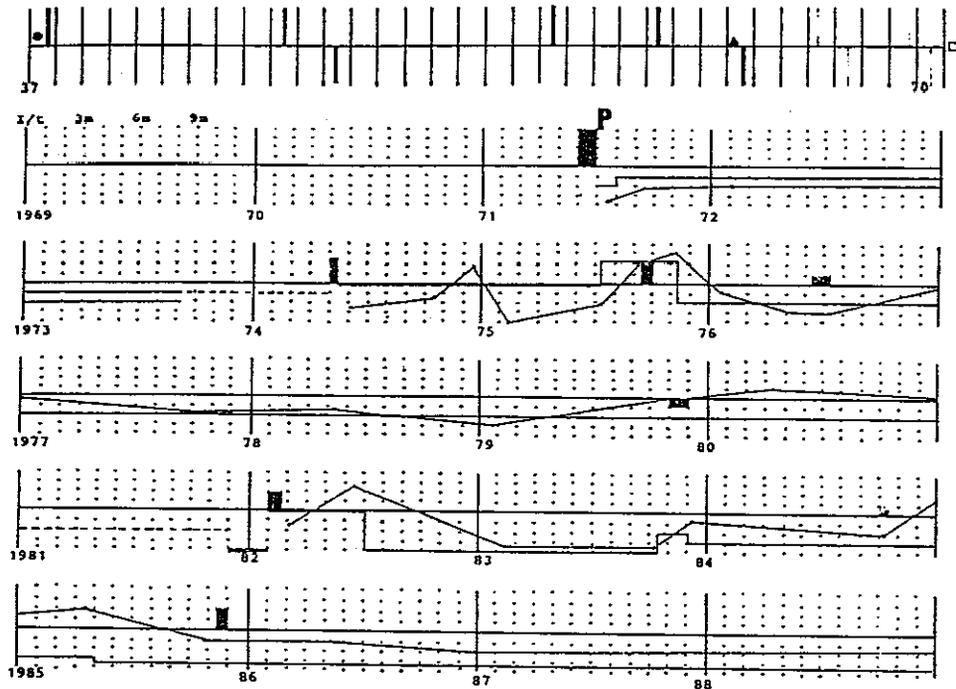
#### SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS

- Control retrospectivo
- ▲ Insiste de subsidio
- ▲ Insiste de subsidio
- ▭ Fase dep. sin ingr.
- ▭ Fase dep. con ingr.
- ▭ Fase man. sin ingr.
- ▭ Fase man. con ingr.
- Viaje y gastos de fase
- | Intención de fase (9-)
- Actualización vital
- ◀ Duración prolongada
- E. Estabilidad de fase
- Perfil de L. (9-)
- Límite (imp/2)
- The irregular
- Abandono del ato.





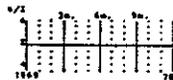


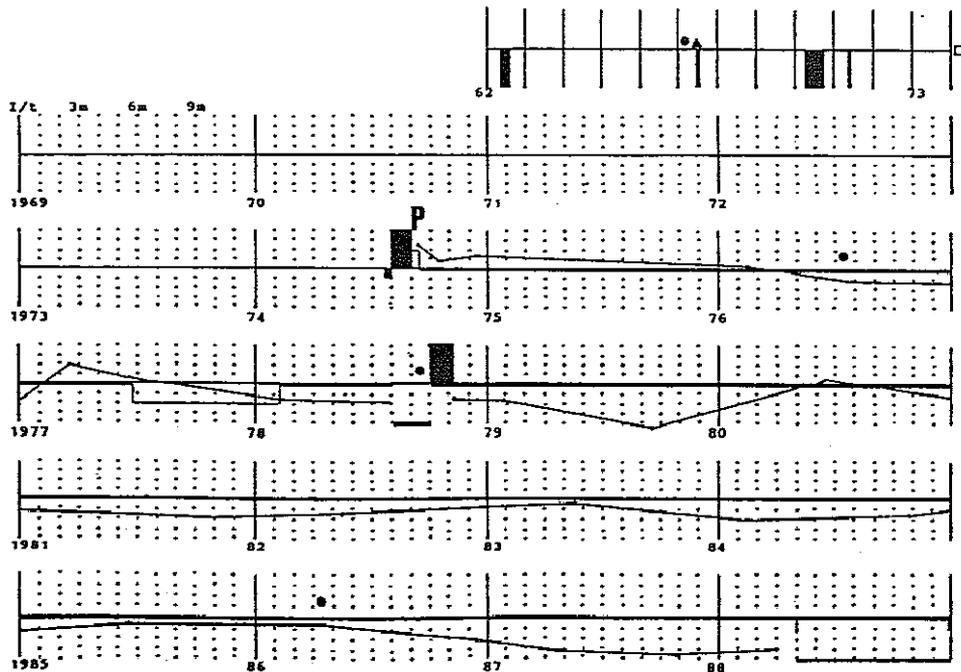


Casa N°-- 082  
 Año de realización 1977  
 Año instalación H. J. 1977  
 Pasa Instalación M.  
 Instalación para casa, uso  
 Año instalación tto. 1977  
 Año instalación tto. -  
 Instalación H. J.

#### SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS

- Control retrospectivo
- ▲ Intenso de velocidad
- ▲ Intenso de aceleración
- ▬ Fase dep. sin ingr.
- ▬ Fase dep. con ingr.
- ▬ Fase man. sin ingr.
- ▬ Fase man. con ingr.
- Tiempo y Aceler. de Fase
- | Intensidad de Fase (D-4)
- Asociación vital
- ▬ Estru prolongado
- Estabilidad de fase
- Seis de li. (mg.)
- Litante (mg./l)
- Tto irregular
- ▬ Abandono del tto.

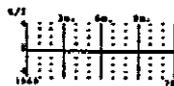
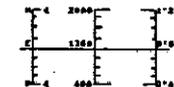


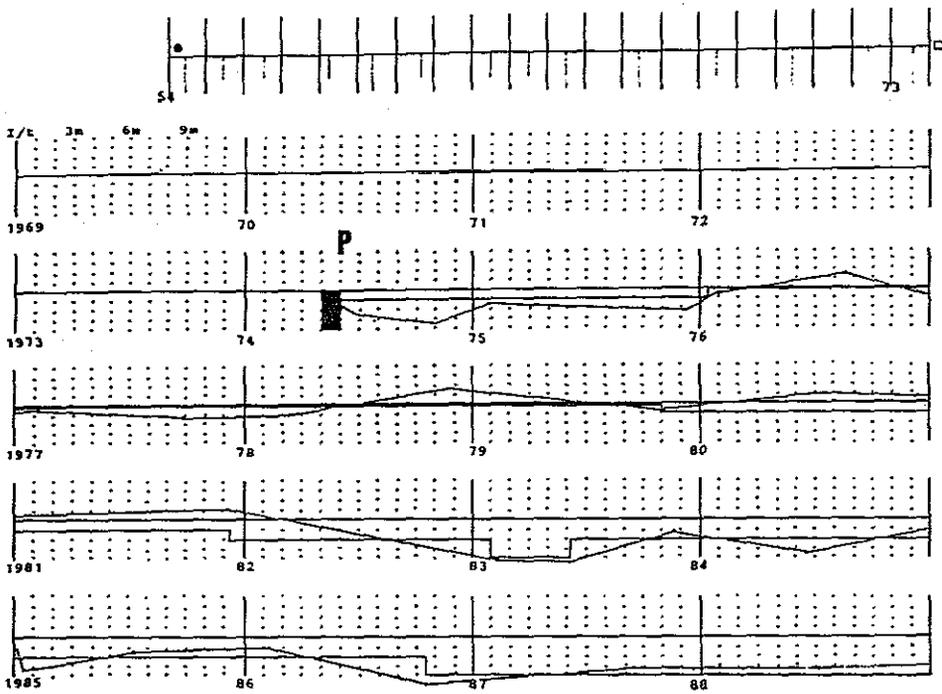


Caso n° 033  
 Año de nacimiento 1942  
 Año iniciación del 1962  
 Fase iniciada en 1970  
 Iniciación fase en 1974  
 Año iniciación 1970-1974  
 Año iniciación 1970-1974  
 Año iniciación 1970-1974  
 Año iniciación 1970-1974

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- ▲ Inicio de caudales
- ▲ Inicio de caudales
- Fase dep. sin ingr.
- Fase dep. con ingr.
- Fase man. sin ingr.
- Fase man. con ingr.
- Tiempo y durac. de fase
- | Intensidad de fase (l/s)
- Acompañamiento vital
- Fase prolongada
- F. Estabilidad de fase
- Dosis de H<sub>2</sub>O (mg/l)
- Litras (mg/l)
- Fie irregular
- Abandono del uso.

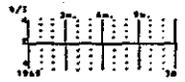
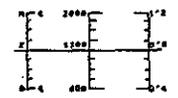


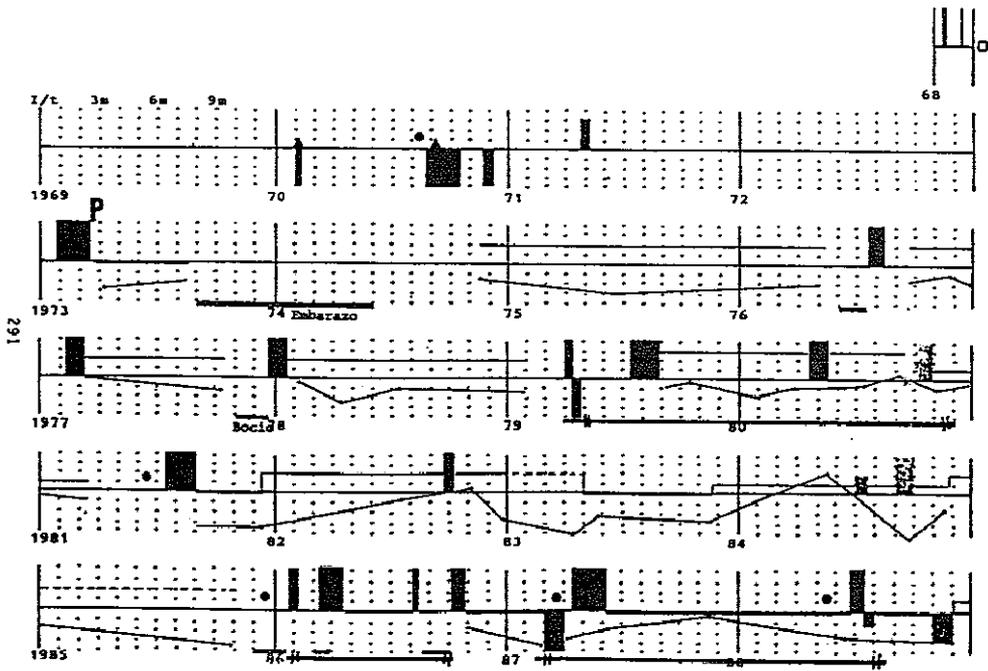


Casa # 020  
 Año de construcción 1937  
 Año Inicial de Inf. 1939  
 Fase Inicial de la  
 Inicial de Fase const. -  
 Año Inicial de 1939  
 Año Inicial de 1939 -  
 Inicial de Fase const.

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- ▲ Inicial de Fase
- △ Inicial de Fase
- Fase dep. sin ingr.
- ▣ Fase dep. con ingr.
- ▤ Fase man. sin ingr.
- ▥ Fase man. con ingr.
- Tiempo y Autor. de Fase
- | Intensidad de Fase (0-4)
- o Acostumbramiento vital
- Ejerza prolongada
- E. Estabilidad de Fase
- Doble de Et. (mg.)
- Litonia (mg./l)
- - - Tto Irregular
- Abandono del etc.

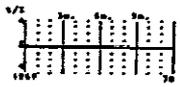




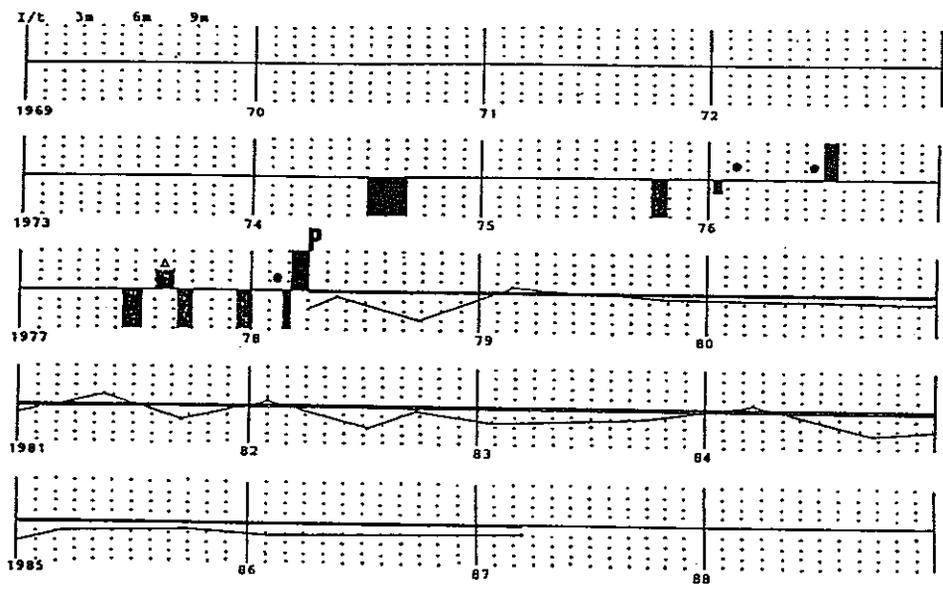
Caso n° 071  
 Año de nacimiento 1932  
 Año Inicial del Est. 1968  
 Fase Inicial del Est.  
 Inicial del Est. concur. 1970  
 Año Inicial del Est. 1973  
 Año finalización Est. -  
 Situación Soc. Econ.

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- △ Intento de suicidio
- ▲ Ideas de suicidio
- Fase dep. sin ingr.
- ▨ Fase dep. con ingr.
- ▩ Fase man. sin ingr.
- Fase man. con ingr.
- Tiempo y horas, de fase
- ⌋ Intención de fase 10-4
- Acontecimiento vital
- Evento preñado
- Σ Estabilidad de Estado
- Dosis de Li. (mg.)
- Litemia (mEq/l)
- - - - - Fase Irregular
- Abandono del Est.



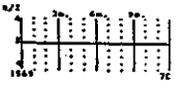
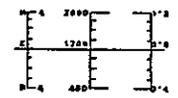
291



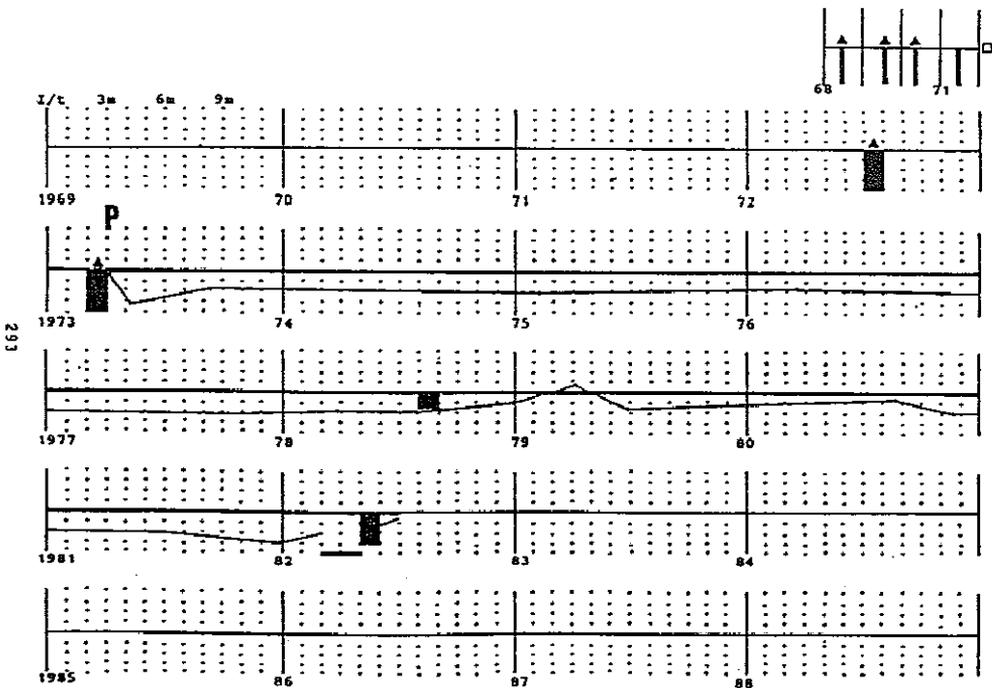
Casa n° 673  
 Año de nacimiento 1944  
 Año inscripción Nat. 1974  
 Fase inscripción E.  
 Inscripción Fase cont. 1976  
 Año inscripción tto. 1978  
 Año clasificación tto. -  
 Situación N.P. I

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- A Insulto de suicidio
- A Ideas de suicidio
- Fase dep. sin ingr.
- Fase dep. con ingr.
- Fase nos. sin ingr.
- Fase nos. con ingr.
- Tiempo y datos de fase
- | Inestabilidad de Fase II-1
- Antecedente vital
- Entrada prolongada
- E. Estabilidad de Etnia
- Escala de Li. (mg.)
- Límite (mg/l)
- - - Tto Irregular
- Abandono del tto.



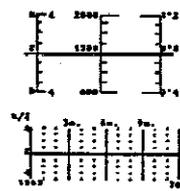
29

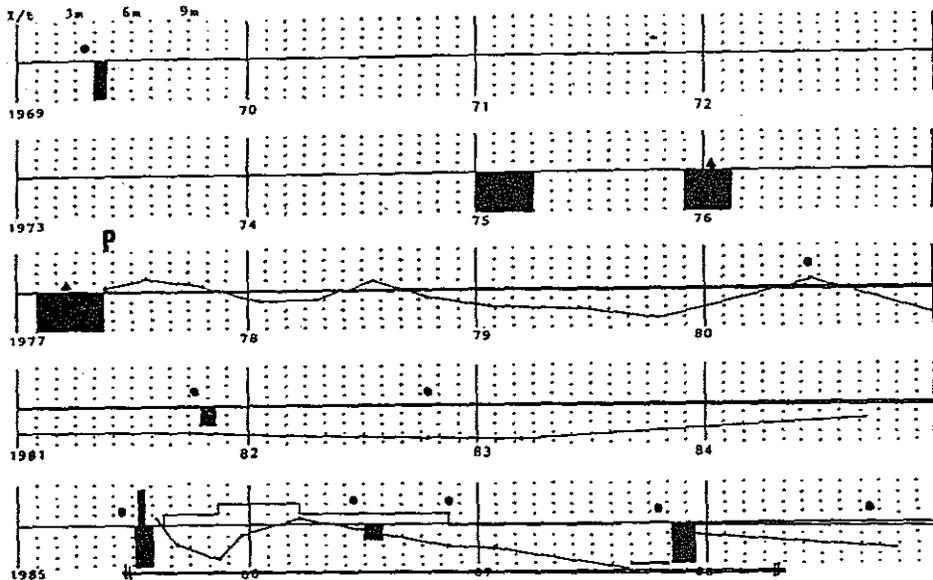


Caso n° 081  
 Año de nacimiento 1928  
 Año iniciación Est. 1966  
 Fase iniciación P.  
 Iniciación Fase afluencia -  
 Año iniciación uso, 1973  
 Año finalización uso, 1985  
 Diagnostico R. Manzanar

**SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS**

- Control retrospectivo
- ▲ Inicio de afluencia
- Inicio de salida
- ▨ Fase dep. sin ingr.
- ▩ Fase dep. con ingr.
- ▧ Fase man. sin ingr.
- ▦ Fase man. con ingr.
- Tiempo y GACAP. de Eneo
- ] Inestabilidad de Eneo (0-4)
- ◊ Acomodamiento vital
- ▨ Corte prolongado
- Estabilidad de Eneo
- Dosis de Li. (mg.)
- Litemia (mg/l)
- Uso Irregular
- ▨ Abandono del uso.

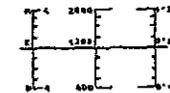


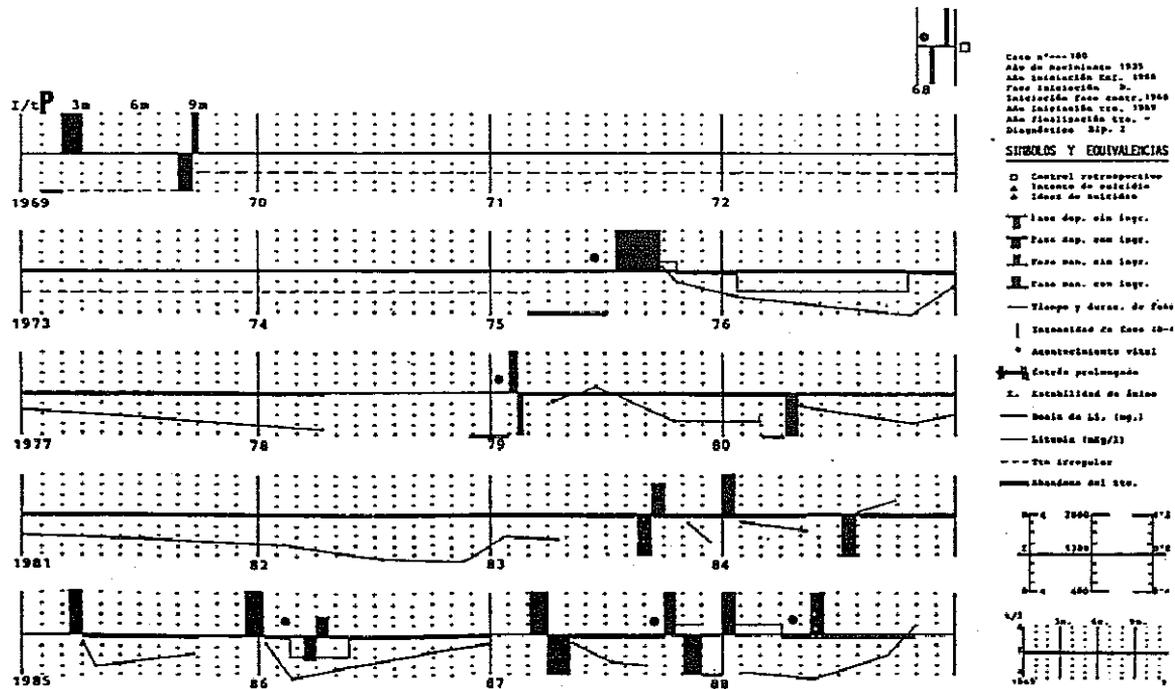


Caso n° 000  
 Año de nacimiento 1968  
 Año inscripción S.C. 1969  
 Fase Inscripción: D.  
 Inscripción: Fase 0000, 1973  
 Año Inscripción Soc. 1977  
 Año finalización Soc. -  
 Magnitudes: 20, 22

#### SÍMBOLOS Y EQUIVALENCIAS

- Control retrospectivo
- ▲ Intento de suicidio
- ▲ Intento de suicidio
- ▲ Intento de suicidio
- Fase dep. sin ingr.
- Fase dep. con ingr.
- Fase dep. sin ingr.
- Fase dep. con ingr.
- Tiempo y Ocaso de fase
- ] Intensidad de Fase (D-2)
- o acontecimiento vital
- Estado prolongado
- E. Estabilidad de ánimo
- perfil de Li. (ing.)
- situación (ing./li)
- Tto irregular
- abandono del tto.





2.2 RESUMEN DE LAS HISTORIAS CLINICAS CORRESPONDIENTES A  
LOS ENFERMOS DE LAS GRAFICAS

Caso Nº 2, J.E.Vic. Diagnóstico: Monopolar Depresivo

Varón. Antecedentes de un familiar de primer grado y dos de segundo con trastornos afectivos. Infancia con acontecimientos traumatizantes muy graves, y cargada de responsabilidad. "Infancia criminal", según su propia expresión. Personalidad con marcados rasgos de autoexigencia, orden, perfeccionismo, escrupulosidad, tendencia a evitar los cambios en el modo de hacer su trabajo y en su comportamiento general, rectitud en su comportamiento ante las normas e hipersensibilidad ante cualquier ofensa o recriminación.

Tipo constitucional normosómico. Se autocataloga como alegre, optimista y extrovertido.

Se inicia la enfermedad en 1960. Desde ese año a 1970 tuvo entre 15 y 20 fases depresivas. Dos graves tentativas de suicidio (en una de ellas se arrojó a un pozo). Ideas de suicidio con frecuencia, en otras fases. Requirió tratamientos de terapia electroconvulsiva.

Desde 1970 sigue, con la rigurosidad que le caracteriza, tratamiento con carbonato de litio. Hasta 1984 no tuvo ninguna fase. En este año, coincidiendo con una situación de estrés prolongado (problemática laboral en la empresa donde trabajó siempre y a la que se siente muy vinculado), reaparecen fases depresivas de poca intensidad, desencadenadas por acontecimientos vitales (huelgas, despidos de otros compañeros de trabajo, etc) y con muy buena respuesta al tratamiento antidepressivo.

Solucionados los conflictos laborales, que le obligaron a pedir la jubilación anticipada, no ha vuelto a tener más recaídas.

Tiene buena tolerancia al medicamento; todas las pruebas realizadas son normales, pero el síntoma colateral que permanece es la sed.

Caso Nº 5 Ben.M.Bar. Diagnóstico: Bipolar II

Mujer de constitución pícnica. Antecedentes de dos familiares de 2º grado con trastornos afectivos. Se considera alegre, optimista, extrovertida y con exagerados rasgos de perfeccionismo centrados en el orden y la limpieza especialmente.

En 1976 sufrió una grave fase depresiva por la que estuvo ingresada 34 días en el H. Clínico. Al salir de la depresión

tuvo una ligera fase hipertímica.

Por la gravedad de la fase, los antecedentes y por su decisión, se le puso tratamiento con Li. Lo hace de forma irregular, aunque siempre afirma seguirlo bien.

En dos ocasiones se le suprimió el tratamiento, por dos embarazos. Se le advirtió del riesgo del parto para su enfermedad y se consiguió que tomara correctamente la medicación algunos meses después de los partos. No tuvo recaídas. Los hijos son normales.

En cuatro ocasiones suprimió el tratamiento, bruscamente, y al cabo de unas semanas (1 a 8) sufrió graves fases depresivas, dos de las cuales requirieron ingresos durante 15 y 41 días y fueron seguidas de leves fases hipomaniacas. Las otras se trataron en consulta externa.

En 1988 sufrió una nueva fase depresiva por la que recibió tratamiento ambulatorio y que coincidió con irregularidad del tratamiento y litemias subterapéuticas.

#### Caso Nº 7 F. Sard. S. Diagnóstico: Bipolar II

Dos familiares de 2º grado con depresiones. Infancia "dura", entre otras cosas, por haber tenido que asumir excesiva responsabilidad desde niño. Personalidad con rasgos de auto-xigencia; orden, escrupulosidad y puntualidad exagerados (durante varios años recibió el premio a la puntualidad que su empresa concedía). Se define alegre e introvertido. Tipo constitucional no bien catalogable.

En 1971 se inicia la enfermedad con una grave fase depresiva que surge a raíz de una intervención quirúrgica. Se inicia tratamiento por el temor que el paciente manifestaba a las repercusiones sociolaborales y personales de la enfermedad. Hasta 1976 no siguió muchos controles del tratamiento. En esta fecha, por un acontecimiento vital, sufrió un nuevo ingreso de 8 días de duración. Desde entonces sigue bien los controles de litemia y periódicamente acude a consulta.

Sólomente en 1978 sufrió una mínima fase depresiva desencadenada por un conflicto laboral.

En 1985, dada la buena evolución del paciente, se intenta disminuir paulatinamente la dosis hasta suprimir el medicamento, pero él lo suprimió de forma brusca. A las dos semanas, aparece la primer fase hipertímica (separada 14 años de la primera depresiva).

Se reinicia el tratamiento, pero lo abandona en otras dos ocasiones y, a los pocos días, sufre nuevas fases hipertímicas y depresivas.

Se vuelve a instaurar el tratamiento regularmente y no ha vuelto a tener recaídas a pesar de tener conflictiva laboral (cierre de la empresa en la que trabajó), que le llevó a la jubilación anticipada.

#### Caso Nº 12 M.Zisc.G.M. Diagnóstico: Bipolar II

Infancia difícil. Huérfana de madre desde niña. Vivió con otra familia con la que se sentía "cómoda, pero acobardada". Antecedentes de un familiar de 2º grado con trastornos afectivos. Personalidad en la que destacan rasgos tales como excesivo miedo al "qué dirán" y a tener disgustos de cualquier tipo. Sumisa, meticulosa, perfeccionista, muy cuidadosa con todo, no extrovertida. Pícnica, Problemática con su esposo debido al excesivo control económico al que ésta la somete, o al que ella cree estar sometida (tuvo dificultades para manifestar esta conflictiva).

En 1966, a raíz del fallecimiento de su primer hijo, recién nacido, inicia una fase depresiva que duró 8 meses y requirió terapia electroconvulsiva. Desde esa fecha hasta 1979, momento en que inicia el tratamiento profiláctico, ha tenido 13 fases depresivas, desencadenadas por un parto, una hemorragia genital, regímenes de adelgazamiento, disgustos familiares, muerte de personas cercanas, etc.

Siguió bien los controles y, durante 7 años, sólomente sufrió dos depresiones muy leves, con claros desencadenantes.

A partir de 1986, irregulariza el tratamiento y en 1987 reaparecen varias fases depresivas seguidas de la primera fase hipertímica (separada de la primera depresión 22 años). Es decir, durante 22 años fue considerada monopolar depresiva.

Posteriormente se han vuelto a repetir fases depresivas e hipomaniacas a pesar del tratamiento. Algunas veces toma la medicación de forma irregular y sigue dietas de adelgazamiento. No obstante, algunas fases no pueden explicarse por esas circunstancias. Pueden añadirse factores climatéricos. ¿Disminuye la eficacia con el paso del tiempo ?

#### Caso Nº 14. M. Per.S. Diagnóstico: Bipolar II

Mujer con rasgos anancásticos (limpieza, orden, etc). Extrovertida, alegre, normosómica.

Es un ejemplo de la acción del litio y del seguimiento clínico controlado sobre la intensidad de las fases y, por tanto, sobre el número de ingresos. Sin embargo, esta enferma ha requerido múltiples tratamientos ambulatorios por fases desencadenadas, generalmente, por problemática familiar. Muchas de ellas hubieran requerido ingreso de no haberse iniciado un tratamiento precoz. La única vez que ha ingresado durante el tratamiento coincidió con abandono del mismo, situación familiar estresante agudizada y días festivos que no le permitieron asistir a consulta. La ingresaron a través del Servicio de Urgencias del hospital.

Caso N<sup>o</sup> 16. R1. V. Z. Diagnóstico: Bipolar I

Mujer. Varios casos de depresiones en la familia ( el padre, entre otros).

En 1972, tras un suceso que le creó sentimiento de culpabilidad, tuvo una fase depresiva. Al año siguiente, una pequeña depresión seguida de fase maniaca. Tras éstas, se inicia el tratamiento.

Sólo sufrió dos fases hipomaniacas, muy leves, una de ellas al suspenderle el tratamiento. Superada ésta, se reinició con dosis bajas.

En 1985 se le disminuye la dosis y posteriormente se suprime durante casi tres años. Permaneció bien.

Al final de 1988 se reinicia temporalmente tras un parto. Sigue bien, aunque hace controles periódicos cada vez más distanciados.

Caso N<sup>o</sup> 19 Car. S. Cuenc. Diagnóstico: Monopolar Maníaca, hasta la última toma de datos (PMD)

Mujer en la que se inicia el transtorno hipertímico a los 35 años, tras un parto, requiriendo ingreso durante un mes, en el año 1962. En los años 1969, 1971, 1972 y 1973 nuevas fases hipertímicas con ingresos.

Antecedentes familiares de primer grado positivos. No es pícnica y se describe como introvertida.

Desde 1973, fecha en que inicia el tratamiento, hasta la actualidad, no ha vuelto a tener ninguna fase hipertímica. Hasta la fecha tampoco tuvo fases depresivas. Es diabética.

Caso N<sup>o</sup> 20 M T Arrib. P. Diagnóstico: Monopolar Maníaca, hasta la última revisión (PMD)

Mujer que desde los 21 años ha tenido varias fases hipertímicas que requirieron 5 ingresos de 30 días de duración media. Además ha tenido numerosas fases hipertímicas de menor intensidad que requirieron tratamiento ambulatorio, con una frecuencia de 2 ó 3 al año. Normosómica (delgada), extrovertida, alegre y optimista, con rasgos anancásticos. Antecedentes positivos en familiares de primer grado (hermana esquizofrénica o esquizoafectiva).

En 1978 se inicia el tratamiento profiláctico y durante ese mismo año volvió a tener una ligera fase hipertímica. En 1981 sufrió una ligera fase hipertímica y fue ingresada en el hospital durante 8 días por motivos circunstanciales (estaba sola y fuera de su provincia).

Desde entonces no ha vuelto a tener recaídas, a pesar de que se han reducido las dosis a 800 mg.

Padece hipotiroidismo y el síntoma colateral más persistente fue el temblor, que desapareció al disminuir la dosis.



Caso Nº 21 D.Valenz. Diagnóstico: Monopolar Depresiva

Mujer con antecedentes familiares de trastornos afectivos. Pícnica. Se define como triste y pesimista. Tiene rasgos anancásticos acusados. Diabética.

La enfermedad comienza en 1961 tras un parto. Desde este año hasta 1974, tuvo cinco ingresos por fases depresivas. Al final del quinto ingreso se inicia la profilaxis que sigue hasta la actualidad.

Sigue el tratamiento con cierta irregularidad y escepticismo.

Cuando su litemia estuvo baja, en 1980, y coincidiendo con sucesos desagradables, sufrió una recaída que precisó ingreso breve y otras que no lo requirieron.

Desde el año 1984 vive en situación estresante persistente que se inicia con conflictos laborales del esposo. Posteriormente, tras un incidente con una compañera de su marido, sospecha que éste le es infiel. En la actualidad tiene un delirio de celos que persiste independiente de las fases. En estas circunstancias, ha tenido varias recaídas, la mayoría de las cuales se resolvieron ambulatoriamente, excepto una, que coincidió con un abandono del tratamiento durante un mes y requirió ingreso.

Caso Nº 29 Anunc. A. H. Diagnóstico: Esquizoafectiva

Mujer, con antecedentes de PMD en familiares de primer grado. Ha tenido múltiples fases, predominantemente depresivas, cambios de fase en el mismo episodio y aparición de síntomas no congruentes (de la serie esquizofrénica) en alguna de las fases.

En 1973 se inicia el tratamiento. Lo sigue de forma irregular y vive en un ambiente familiar conflictivo con una hermana que tiene múltiples fases hipertímicas. Ha sufrido numerosas recaídas, casi todas depresivas y algunas mixtas al comienzo, solucionadas con tratamiento ambulatorio y un ingreso. En casi todas ellas hay un acontecimiento desencadenante. Es un caso de evolución desfavorable.

Caso Nº 30 M.T.M.Cerr. Diagnóstico: Bipolar II

Mujer que inicia la enfermedad a los 16 años, en 1955, con una fase depresiva que necesitó ingreso. Ocho años después, tras un parto, nueva fase depresiva. En 1971, otra fase depresiva seguida de una leve fase hipertímica. Ha tenido tres ingresos muy largos y ha requerido E.C.T.

Normosómica, alegre y optimista, pero introvertida. Se define responsable, perfeccionista, escrupulosa y ordenada de manera exagerada.

A partir de 1971 en que se inicia el tratamiento no ha vuelto a tener ninguna fase hasta el año 1986. Desde ese año, vive una situación conflictiva prolongada (el marido ingiere exceso de bebidas alcohólicas). Durante este período ha tenido algunas fases de tratamiento ambulatorio. Algunas quizá hubieran necesitado ingreso de no haber seguido un tratamiento precoz. Solucionado el problema del esposo (que dejó la bebida), la paciente se ha estabilizado.

**Caso Nº 34. Fca.S.Rec Diagnóstico: Monopolar depresiva**

Mujer que, hasta el año 1973 en que inicia el tratamiento, había tenido unas diez fases depresivas graves con tres ingresos, en dos de los cuales recibió E.C.T.

Desde el año 1973 hasta 1984, año en que dejó el seguimiento en el hospital por haberse trasladado fuera de Madrid, no había tenido ninguna recaída.

**Caso Nº 52. M.N.Iriart. Diagnóstico: Bipolar I**

Varón, normosómico, alegre y optimista, extrovertido y con rasgos anancásticos acusados. Dos familiares de primer grado femeninos con depresión monopolar.

La historia comienza a los 25 años de edad, durante la Guerra Civil Española, tras presenciar la muerte de un hermano por la explosión de una bomba; poco tiempo después apareció la primera fase maniaca.

Desde entonces ha tenido numerosas fases depresivas y maníacas que requirieron ingresos de un mes y medio de duración por término medio. Ha hecho graves tentativas suicidas.

Desde 1971, año en que comienza el tratamiento, a 1989, ha tenido 6 fases hipomaníacas y una subdepresiva. No ha vuelto a necesitar ingresos.

Ambiente familiar protector. La esposa capta pronto los cambios de ánimo y lo trae a consulta.

**Caso Nº 57 Ador.S.Dom. Diagnóstico: Bipolar I**

Es un ejemplo de que la actitud positiva ante la enfermedad y el tratamiento, colabora en la eficacia de éste. En el caso de esta paciente, al interés se extralimita y le lleva a tomar la medicación durante tres embarazos a pesar de las advertencias previas (no vino a revisión). De los tres hijos procedentes de esos embarazos, uno falleció "por muerte súbita del recién nacido"; los otros dos hijos están sanos.

La paciente tiene el antecedente del fallecimiento de otro hijo "por muerte súbita del recién nacido", antes de que tomara sales de litio (éste fue el desencadenante de una fase depresiva con intento de suicidio).

La enfermedad se inicia en el año 1962, cuando tenía 16 años. Tuvo cuatro fases depresivas con ingresos e intentos de suicidio.

En 1974 aparece el cambio de fase, ingresa por hipertimia. Entonces se inicia el tratamiento preventivo.

Mientras tomó la medicación no tuvo ninguna recaída. En el año 1978 sufrió una hepatitis y le suprimieron el tratamiento durante dos meses. En ese período surgió un acontecimiento desagradable que desencadenó una fase hipertímica por la que estuvo ingresada durante 41 días.

#### Caso Nº 59 A. Garr. Past. Diagnóstico: Monopolar Depresiva

Mujer que, a los 17 años y tras un régimen de adelgazamiento, sufrió la primer fase depresiva. Hasta el año 1974 había tenido unas 15 fases, siempre depresivas y con predominio estacional manifiesto (primavera y otoño).

En 1974, tras una grave fase depresiva, se inicia el tratamiento con litio.

Desde entonces no ha vuelto a tener ninguna fase a pesar de que se han bajado las dosis a 400 mg, (ella se resiste a dejar la medicación).

Actitud muy positiva ante la enfermedad y el tratamiento. Ambiente no problemático. Nunca tuvo fases "sospechosas" de hipomanías. Personalidad que encaja en el tipo melancólico. Se define alegre y extrovertida. Normosómica. Antecedentes positivos en familiares de primer grado.

#### Caso Nº 71 M. L. Merch. S. Diagnóstico: Esquizoafectiva

Antecedentes familiares a destacar: el padre se arrojó desde la ventana de su casa estando en ella la paciente (ya enferma) y parte de la familia.

Desde 1968, año en que comienza la enfermedad con una fase hipertímica, ha tenido múltiples fases de los dos polos, que requirieron múltiples ingresos. Ha hecho varias tentativas suicidas. En algunas fases aparecen síntomas incongruentes con el estado de ánimo (propios de la psicosis esquizofrénica).

Cambia de fase con facilidad. En algunos episodios aparece sintomatología mezclada (al principio) y ha tenido hasta cuatro fases en un año (no la consideramos "ciclador rápido" porque no hay seguridad de que las fases sean independientes, ya que en los períodos interfásicos no siempre consigue la total estabilidad de ánimo).

Tiene gran dependencia materna, problemática con la pareja y el tratamiento lo hace de forma irregular. No obstante, algunas de las fases ocurren sin abandono del tratamiento.

Caso Nº 72 C. Lorez. Viñ. Diagnóstico: Bipolar I

Mujer que a los 16 años, en 1960, tenía "ataques". En 1974 se le diagnosticó de Neurosis de Conversión, pero después tuvo una fase depresiva que requirió un ingreso de 2 meses de duración. Los "ataques" le ocurrían durante algunas fases depresivas. Ha tenido unas 7 depresiones y 3 fases maníacas, con tres ingresos. La mayoría de las fases se desencadenaban por diversos incidentes, enfermedades somáticas propias o de los familiares, etc.

Muy regular para seguir el tratamiento. Desde 1978, en que inicia la profilaxis, no ha tenido recaídas.

Caso Nº 95 J Pin.P Diagnóstico: Monopolar Depresiva

El criterio de mejoría más demostrativo para esta paciente sería la tendencia al suicidio. En cinco depresiones, tuvo cinco tentativas suicidas. Dos de ellas pueden catalogarse de suicidios frustrados, puesto que la familia, que la vigilaba, le cortó la cuerda con la que intentaba ahorcarse.

Desde 1973, cuando inicia el tratamiento, sólo ha tenido unas fases depresivas leves, sin tentativas suicidas, que se trataron ambulatoriamente. Una de esas fases ocurrió tras un abandono del tratamiento de ocho semanas.

Desde 1983 se perdió su control porque era de otra provincia y debía seguir el tratamiento allí.

Caso Nº 96 Ur. M. J. Diagnóstico: Bipolar II

Mujer, hija única y última de un matrimonio con tres hijos varones. Madre con "depresiones" que "amenazaba" con suicidarse. Un hermano de la paciente tiene una PMD. Sus dos únicos hijos tienen trastornos afectivos graves.

Perteneció a un hogar conflictivo porque sus padres tenían relaciones difíciles. El nivel socioeconómico de la familia, que era alto, cae drásticamente tras el fallecimiento del padre, y la familia se traslada a Madrid buscando nuevos recursos.

Personalidad con marcados rasgos de inseguridad y dependencia-dominancia. Conflictiva personal generadora de angustias. Preocupaciones excesivas centradas en la salud y estudios de sus hijos. Ambiente familiar desestabilizado por la personalidad de la paciente y porque el esposo, de un buen nivel sociocultural y económico, no acepta la enfermedad y trata de minimizar los síntomas.

En los últimos años, coincidiendo con las manifestaciones de las enfermedades de sus hijos (uno de ellos hizo un grave intento de suicidio y los dos han estado ingresados antes de cumplir los 20 años) la situación familiar es todavía menos acogedora.

La paciente se encuentra desbordada por la situación y se siente responsable de la misma. Además, el tratamiento y los

controles no los hace ordenadamente. Ha tenido una fase mixta y posteriormente (después de cerrar este seguimiento, una hipomaníaca). Había sido considerada monopolar desde 1969 a 1985.

Es un caso de poco éxito en el tratamiento con litio, pero en el que debemos considerar que factores tales como su personalidad neurótica, su ambiente y la irregularidad del tratamiento, inciden negativamente en la eficacia del mismo.

#### Caso Nº 100 M. Goz. L. Diagnóstico: Bipolar I

Mujer nacida en 1935. Antecedentes familiares positivos. La enfermedad se inicia en 1968, a los pocos días de un parto, por una fase depresiva que requirió hospitalización durante un mes. En el mismo año y tras una discusión, aparece una fase hipertímica muy grave, por la que la hospitalizaron durante otro mes en el H. Clínico.

A partir de esta fecha se inicia el tratamiento con Litio (que por entonces se preparaba en sellos).

Sigue mal el tratamiento o lo abandona, y en 1969 ingresa dos veces. Se reinicia el tratamiento con Litio, pero no se controla bien, y no hay constancia de que lo tome correctamente durante esa época. En 1975, deja de tomarlo completamente durante cuatro meses, hay un acontecimiento vital, y aparece una fase depresiva por la estuvo ingresada casi 3 meses.

A partir de esta fecha, los controles clínicos los hace mejor, "viene al hospital con mucha frecuencia", pero las litemias son irregulares y muchas veces discordantes con las dosis. Además no puede aceptar dosis altas porque, según dice, aparece diarrea.

Ambiente familiar problemático. Tiene una hija subnormal (nacida antes del tratamiento con litio) y su marido es alcohólico. Las recaídas se relacionan con incidentes y con los períodos en los que su marido deja el tratamiento para el alcoholismo.

La actitud de la enferma ante las recaídas y el tratamiento es negativa. Busca la hospitalización como refugio. En el último ingreso, la familia se negó a visitarla en el hospital por considerar que ella había buscado el ingreso. En la mayoría de las hospitalizaciones entra por el Servicio de Urgencias, sin venir a consulta.

Es un caso ilustrativo de que la irregularidad del tratamiento, las situaciones estresantes crónicas, los acontecimientos vitales y la actitud poco colaboradora de la paciente (quizá debida en este caso, a sus escasos recursos intelectuales y a su sentimiento de falta de protección familiar y social), ensombrecen el éxito de la profilaxis.

Sin embargo, en las últimas entrevistas, ya fuera del período de recogida de datos de este estudio, la paciente ha cambiado de actitud; sigue el tratamiento correctamente. Ha tenido acontecimientos vitales que, en otro momento, hubieran actuado de desencadenantes, pero la paciente comenta "que se lo va a tomar con tranquilidad y que no está dispuesta a volver a ingresar". Hasta 1990 se mantiene estable.

v

D I S C U S S I O N

## 1 DISCORDANCIA ENTRE LAS FUENTES DE INFORMACION

Los datos obtenidos a través de diversas fuentes (entrevistas con el paciente, la familia, cuestionarios, historias, etc) mantienen entre sí tales discordancias, que podrían explicar parte de las encontradas en los resultados de los trabajos de investigación. Por ejemplo, hay una mayor tendencia por parte del enfermo y de la familia, a catalogar como "depresiones" cualquier tipo de fases.

Las entrevistas directa y personal, ha sido la principal fuente de información para este estudio y, aún así, debemos admitir la existencia de muchos errores básicos.

## 2 INESTABILIDAD DEL DIAGNOSTICO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

Si resulta difícil catalogar a los pacientes en los grupos clínicos que los criterios diagnósticos señalan, lo es más aún, el mantener ciertas categorías diagnósticas durante un seguimiento prolongado.

Esta variación afecta fundamentalmente a los monopares depresivos, cuya inclusión en el grupo diagnóstico se rigió

por el conocido criterio de Ferris (1966) de haber tenido, al menos, tres fases depresivas y ninguna maníaca o hipomaníaca. Ya se anticipaba, en estos criterios, un amplio margen de error.

En esta muestra, según se señala en el cuadro 1, se puede apreciar que hay monopolares depresivos que pasan a bipolares, muy tardíamente. Otros monopolares llegan a manifestar a lo largo del seguimiento, pequeños episodios hipertímicos que, por su irrelevancia, pasaron inadvertidos al enfermo, a la familia y al médico.

Parece deducirse ante tales cambios diagnósticos, que "un paciente es monopolar depresivo endógeno, hasta que deje de serlo".

Lo reseñado en los monopolares depresivos afecta también a la categoría diagnóstica de esquizoafectivos. Cuatro pacientes catalogadas de bipolares I, manifestaron a lo largo del tratamiento nueva sintomatología, que nos llevó a sustituir el diagnóstico por el de esquizoafectivas.

Finalmente, la separación entre bipolar II y I, en ocasiones es difícil de mantener por el único criterio de ingreso/no ingreso (Spitzer, 1978), pues factores que afectan a la tolerancia y colaboración familiar y a la rapidez e intensidad del tratamiento médico, lo condicionan.

Las observaciones sobre la movilidad diagnóstica en tratamientos largos, no puede contrastarse con los trabajos revisados, puesto que en la mayoría de ellos, no se menciona.

Cuadro 1 (V)

Clasificación de los pacientes, según su cuadro clínico hasta la actualidad. Cambios en sus diagnósticos previos

Monopolar Manía Números	Monopolar Depresión Números	Bipolar II Números	B I P O L A R I Números		Esquizo Afectiva Números
19	2	(3)->3	1	54	(29)-> 29
20	5	(6)->6	4	55 A	(65)-> 65
26	C 21	(56)-> (7)->7	(56)-> 8	(56)-> 56	(66)-> 66
	28	9	10	57	(71)-> 71
	34	(12)->12	11	60	
	59	(14)->14	13	62	
	61	(22)->22	15	63	
	69	(23)->23 NO	16	64 A	
	73	25	(17)->17	68	
	79	30	(18)->18	70	
	82	38 IR	24	72	
	95	39	27	74	
		46	31	75 A	
		(50)-> 50	32 C	77	
		(58)-> 58	33	78	
		67	35 DF	80	
		(75)-> 75	36	81	
		(91)-> 91	37	83	
		92	40	84	
		(96)-> 96	41	85	
		(99)-> 99	42	86	
			43	87	
			44	88	
			45	89	
			47 C	90	
			48 C	93	
			49 C	94 C	
			51	97	
			52	98	
			53	100	
n=3	n=12	n=21	n=60		n=4

N=100 NO de casos con cambio diagnóstico: 20 (20 %)  
En el caso nº 56 se produjo doble cambio.

Otra psicopatología asociada desde el comienzo o en la evolución

- C: Celotipia (generalmente apareció en la evolución)
- NO: Neurosis obsesiva
- DF: Dismorfofobia
- IR: Ideas de referencia
- A: Ingesta excesiva de bebidas alcohólicas.

### 3 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

#### 3.1 Sexo

Los resultados están de acuerdo con la aceptación general de un predominio femenino en la depresión monopolar.

La proporción de varones aumenta progresivamente del grupo de los Monopolares Depresivos a los Bipolares I. (Monopolar depresivo: 8.33% ; Bipolar II: 19.04% ; Bipolar I: 31.7 %). Angst (1986) lo expresó: "Hay una mayor penetración de la disposición maníaca entre los sujetos masculinos", Pero en la totalidad de la muestra, compuesta en su mayoría por bipolares, el número de mujeres supera al de varones (75/25).

#### 3.2

Del resto de las variables sociodemográficas, destacamos que dos de ellas aparecen entre los predictores y que en los Bipolares I, el nivel socioeconómico y cultural es algo más elevado que en los otros grupos diagnósticos. Hallazgo encontrado habitualmente.

Aunque se ha citado como factor de vulnerabilidad la presencia de tres o más hijos menores de 14 años en el hogar, el número de hijos de las pacientes de esta muestra no parece que influya directamente en la evolución. La mayoría tienen entre 2 y 4. Las pacientes que tienen más de 4, son pocas y se distribuyen entre las de mejor y peor pronóstico. Hay enfermas con buena evolución que tienen 5, 6 y 7 hijos.

Más que el número, lo que influye es la capacidad de organizarse ante ellos. (atendiéndolos directamente, si cuentan con cierto nivel económico, buena capacidad organizativa y adecuada respuesta por parte de los hijos, o bien internán-

dolos en colegios, cuando el nivel socioeconómico es bajo). Hay otras pacientes, con 4 ó 5 hijos, que se sienten sobrecargadas: mientras son pequeños, por la dedicación que requieren; cuando son mayores, por desacuerdo con sus comportamientos. En estas enfermas, como es lógico, hay una influencia negativa de la variable número de hijos en la evolución de la enfermedad.

#### 4 FACTORES GENETICOS

##### 4.1 Los antecedentes familiares

Como factor genético clasificador hay que tomarlo con precaución. Hay pacientes sin antecedentes de interés, pero con familiares de primer grado muertos prematuramente, sin que pudiéramos catalogarlos de enfermos psicicos, aunque lo hubieran sido.

En la recogida de información sobre los parientes enfermos influye el tiempo de observación. Debido a la duración de este seguimiento, se ha podido conocer la patología psíquica de un elevado número de familiares de primero y segundo grado. En algunos pacientes, sin antecedentes familiares durante los primeros años de tratamiento, hemos recogido grave patología (hermanos y descendientes) a medida que el tiempo transcurría.

Contrastando con estudios como los de Angst (1966, 1980), Ferris (1966) o Winokur (1969, 1981, 1983), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la psicopatología de los familiares de los enfermos pertenecientes a distintos grupos diagnósticos dentro de las psicosis afectivas.

va. En la muestra están incluidos dos hermanos. Cuatro pacientes tienen otro hermano en tratamiento (están dentro de la población inicial de 250). Otros cinco, tienen hermanos o hijos en tratamiento con litio, aunque no se controlan en este hospital periódicamente. Varios tienen parientes de primer grado en otros centros psiquiátricos. Una de las pacientes de la muestra tenía cuatro hermanos con trastornos afectivos, uno de los cuales se suicidó.

#### 4.2 Suicidios, tentativas y forma de realizarlo

Es destacable la cifra de intentos de suicidio, suicidios consumados y "amenazas" de suicidio entre los familiares, pero no se han obtenido diferencias entre los grupos diagnósticos. Es comprensible que, con tan alto número de antecedentes psiquiátricos, sea elevado el de tentativas suicidas.

### 5 ASPECTOS PSICOLOGICOS Y PERSONALIDAD PREVIA. AMBIENTE

#### 5.1 Orfandad y dependencia de otra familia.

Dentro de los factores de vulnerabilidad infantiles, destaca la influencia de muerte de un progenitor, sobre todo de la madre, como agente predisponente en depresivos; pero Lloyd (1980), afirma que en enfermos maníacodepresivos no se ha encontrado un aumento de pérdida temprana de los padres.

Recogimos información acerca de la edad que los pacientes tenían cuando perdieron a uno de los padres. Consideramos como puntos de referencia 12 años y 18-20 años, cuando aún depen-

dían de la familia y tuvieron que tomar mayores reponsabilidades ejerciendo roles paternos/maternos.

Los resultados abreviados son:

Casi la cuarta parte perdió a uno de los progenitores antes de los 12 años, y más de la mitad, antes de los 20 años. No hemos encontrado diferencias respecto a la pérdida de la madre en función del sexo del paciente. Destaca el porcentaje, más alto, de los Bipolares II con respecto a la pérdida de progenitores.

Brown (1961), halló que los efectos de la pérdida del padre o de la madre eran similares, pero que tenían más impacto en las niñas y este hecho podría relacionarse con la mayor incidencia de depresión en la mujer.

## 5.2 Catalogación de su infancia

No encontramos referencias bibliográficas que mencionen esta variable.

Cada paciente catalogó su infancia de feliz a muy desfavorable y debemos destacar que hay valoraciones objetivas muy negativas. Quizá está, en algunos casos, en relación con la orfandad.

## 5.3 El apoyo familiar

Es importante puesto que la familia es quien se percata de los primeros síntomas y quien orienta al paciente a consulta. Con el tiempo se nota una mayor autonomía de los enfermos. Estos se hacen cargo de su medicación y toman pronto conciencia de sus síntomas. Ocasionalmente acuden a consulta tras

haber iniciado el tratamiento correspondiente a la fase que se ha instaurado. Esta situación es común en ambos tipos de fases cuando toman conciencia de enfermedad pronto, lo que suele ocurrir durante el tratamiento con litio. Como es de suponer, ésto influye en la disminución del número de ingresos.

#### 5.4 Relación de las fases con acontecimientos vitales y factores estresantes con agudizaciones.

Aunque no se han recogido todos los acontecimientos vitales (AV) y las situaciones estresantes, hay las suficientes reflejadas en Resultados (en especial en las gráficas) para aceptar la idea de que la endogeneidad no supone independencia del ambiente. La observación de la existencia de relaciones entre las circunstancias sociales y las fases de las psicosis afectivas ya fue hecha por Kraepelin, aunque el estudio sistematizado es posterior.

En cuanto a los acontecimientos vitales-biológicos desencadenantes, figura el parto como uno de los más frecuentes. Se ha observado en algunas mujeres que la aparición de la fase es inmediata o próxima en el tiempo al parto, pero en otras es tardía; la fase empieza bastantes meses después.

Sin querer descartar la influencia del cambio biológico, puede aceptarse la intervención conjunta de factores de personalidad. Se han recogido descripciones de las pacientes en las que acentúan "la nueva exigencia que el hijo les crea". Los cuidados que requiere rompen su equilibrio en cuanto a orden, perfeccionismo y responsabilidad. Han llegado a precisar que empiezan a sentirse mal cuando desaparece el familiar que per-

maneció a su lado y compartió la responsabilidad respecto al recién nacido. A partir de ese momento comienzan los sentimientos de incapacidad de "atender a todo" como ellas se exigen, sin poder anteponer la cantidad a la calidad en sus tareas. La perfección no puede posponerse.

Entre los factores estresantes que se agudizan, hay que destacar los problemas laborales y, en las mujeres, la presencia en la familia de un bebedor excesivo, que pasa por mejores y peores etapas.

#### 5.6 Relación con el control del tratamiento

En términos generales, los pacientes con un alto sentido de responsabilidad sobre el tratamiento suelen evolucionar mejor, entre otras razones porque no abandonan las dosis de medicación prescritas.

#### 5.7 Actitud ante la enfermedad y el tratamiento

Los cálculos estadísticos que se realizaron sobre la interrelación entre actitud y número de ingresos, no fueron significativos, probablemente porque ya tenían la misma antes de iniciar el tratamiento con litio.

De la bibliografía se tomaron las siguientes citas:

- Kiloh et al. (1962), encuentran que los pacientes con mala respuesta a los antidepresivos tenían mayor irritabilidad que los que evolucionaban adecuadamente.

- Zisook et al. (1982), observan que el grupo de pacientes con peores resultados, presentaba una actitud de hostilidad y poca colaboración (durante la investigación de la acción

de un antidepresivo)

- Vaz Leal et al. (1989), en otra investigación, observan que los sujetos con una actitud recelosa mostraban peor respuesta terapéutica.

En la eficacia del tratamiento la actitud del paciente es de extraordinaria importancia. En parte está condicionada por la personalidad previa. Pero la actitud es manipulable por el médico. Debe lograrse el compromiso del paciente mediante apoyo psicoterapéutico. La experiencia del paciente es otra razón de cambio de actitud.

Las recaídas (tras abandono del tratamiento, por ej.) pueden actuar como refuerzos positivos. Una mejoría prolongada, puede conducir a un abandono brusco del tratamiento.

En general, la actitud positiva, colaboradora y confiada del paciente ante el tratamiento, se puede valorar de muy importante, entre otras cosas, porque está ligada al buen seguimiento del mismo.

### 5.8 Modificaciones en los rasgos de personalidad

Con el tiempo y atribuible al litio (Czernik, 1986), a la terapia impartida en las entrevistas o al propio aprendizaje de los pacientes, éstos van suavizando sus típicos rasgos de personalidad (typus melancholicus), haciéndose menos exigentes ante sí mismos y ante los demás en sus hábitos de trabajo, limpieza y orden. Tienden a aumentar su tolerancia a las frustraciones, tratan de ser "menos sensibles" ante los acontecimientos y de valorar el ocio y el descanso como factores necesarios de la vida que se relacionan estrechamente con su salud.

## 6 ASPECTOS CLINICOS

### 6.1 Relación entre edad de iniciación de la enfermedad y el diagnóstico

Los cálculos no han permitido confirmar el hecho señalado por autores como Ferris (1966), Loranger y Levine (1978) (citados por Alonso Fernández en "La depresión y su diagnóstico", 1988) acerca de que los monopolares depresivos tienen edad de comienzo más tardía que los bipolares.

### 6.2 Bipolarización

Los depresivos monopolares pueden bipolarizarse tardíamente (un caso tras 22 años) y tener un nº de fases depresivas intermedias elevado, aunque estos enfermos están representados por un nº pequeño, son los suficientes para tener inseguridad en la catalogaciones diagnósticas monopolar/bipolar. Sería conveniente disponer de algunos otros puntos de apoyo.

Bourgeois, M (1988), recopila de varios estudios las variables predictoras de bipolarización entre las que figuran: manía farmacológica, antecedentes familiares de enfermedad bipolar, aparición del primer episodio después de un parto, hipersomnia, entretencimiento psicomotor y depresión psicótica.

Es destacable que no se cite el litio como factor para la separación diagnóstica entre la depresión monopolar y la bipolar, idea bastante generalizada.

### 6.3 Diagnóstico

La eficacia del litio como tratamiento en las fases maníacas y como preventivo en la depresión bipolar fueron las

primeras acciones beneficiosas encontradas. Su eficacia profiláctica en las fases depresivas de la depresión monopolar y de los bipolares I y II, ha tardado más tiempo en aceptarse (Fieve, 1976). Especialmente su acción en la prevención de recurrencias en la depresión monopolar ha sido objeto de numerosos debates. Un efecto positivo en la reducción de la frecuencia de recaídas ha sido encontrado en numerosos estudios (Baastrup y Schou, 1967; Grof et al., 1970; Kane et al., 1982; Prien et al., 1973; Coppen et al., 1976, 1978; Glen et al., 1984 y Souza et al., 1990). Sin embargo, otros autores (Stancer et al., 1970; Bouman et al., 1986) no encontraron dicho efecto. Tampoco Prien et al. lo encuentran en un estudio prospectivo realizado en 1984.

Kane et al. (1982), comprobó que el litio prevenía las recaídas en unipolares y bipolares II.

Lepkifker (1985), se plantea la eficacia del litio en los unipolares y llegó a confirmarla. En su estudio no se encontraron diferencias respecto a la eficacia del tratamiento entre los enfermos mono y bipolares.

Como se ha señalado en el capítulo Resultados, no se han encontrado diferencias significativas entre la eficacia y los distintos grupos diagnósticos. Es decir, la eficacia del litio, medida a través de los diversos criterios utilizados, ha sido la misma para los distintos grupos diagnósticos (depresión monopolar, bipolares II y I, monopolar maníaco y esquizoafectivo), pero los pacientes de esos grupos muestran tendencias a evolucionar mejor o peor con respecto a un determinado criterio. Por ejemplo, respecto al criterio "número de ingresos", el grupo diagnóstico de mejor evolución es el de

los bipolares I, seguidos por los monopolares maníacos. Si utilizamos los criterios "intentos de suicidio" e "intensidad de las fases", el grupo de mejor evolución es el de los monopolares depresivos, seguidos por los bipolares I (en los intentos de suicidio) o II (en intensidad). Debido a estas variaciones, tanto las concordancias como las discordancias entre los resultados de los estudios no deben sorprendernos.

En cuanto a las psicosis esquizoafectivas, destacan en esta muestra por tener mayor "número total de fases" que el resto de los grupos, lo que indica que son las de peor evolución. Coincide con los resultados de Prien (1973) y otros autores.

Bouman (1985), por el contrario, sostiene que el medicamento es efectivo en bipolares y esquizoafectivos, y no lo es en monopolares.

Maj (1988), admite la eficacia del litio en los pacientes esquizoafectivos bien definidos, y la poca eficacia en los que tienen muy manifiestos síntomas esquizofrénicos y en los esquizodepresivos. Debemos considerar que este autor, de 104 enfermos, tiene 56 catalogados de depresión bipolar, 20 de depresión unipolar y 28 de esquizoafectivos (9 esquizomaniacos; 5 esquizodepresivos y 14 esquizobipolares). Ante estas cifras, deducimos que sus criterios para catalogar a los esquizoafectivos son menos restrictivos que los habituales.

Respecto de los llamados "cicladores rápidos", muy citados en la bibliografía y con mal pronóstico, no podemos aportar ningún resultado, puesto que en la muestra no se encontraron pacientes con cuatro o más fases al año (quizá porque es-

tamos considerando sólomente los que están en tratamiento). De todas formas, hay que ser cautelosos en la catalogación de ciclor rápido, ya que podemos considerar como dos fases, lo que no es más que una que remitió parcialmente.

#### 6.4 El estado clínico a través de las entrevistas

Se aprecia en los histogramas y en las gráficas de evolución. Tanto en unos como en otras se puede observar la estrecha relación existente entre el estado clínico y la forma de seguir el tratamiento medicamentoso.

#### 6.5 Intensidad de las fases

La intensidad de las fases, con un tratamiento bien controlado, disminuye. Ello puede encajar con la disminución de ingresos y el aumento de tratamientos ambulatorios, especialmente en las fases maníacas, puesto que al disminuir la intensidad, pueden tratarse en consultas externas y evitar la hospitalización.

#### 6.6 Estimación del número de ingresos evitados

Se hizo por dos vías, llegando a unas cifras relativamente próximas. Esta variable es difícil de cuantificar, por lo que los resultados, 320 y 335 ingresos evitados según la vía empleada, parecen aceptables.

En términos económicos supuso un ahorro estimado de

79 234 394 pts

cantidad que justifica la necesidad de un buen seguimiento y más aún si calculamos los mayores gastos hospitalarios actuales y las tendencias modernas de la Psiquiatría y de la

Medicina en lo que respecta a la asistencia terapéutica.

Reifman, en 1980, ya hizo investigaciones sobre este punto de forma más amplia, pues añadió, a los gastos por enfermedad, los derivados del absentismo laboral.

#### 6.7 Valoración de la eficacia a través del tiempo

El número de fases aumenta a lo largo del tiempo en los pacientes en tratamiento profiláctico con litio, sin que ello suponga aumento en la intensidad de las fases o en el nº de ingresos (pues ambos disminuyen con el tratamiento, como se ha visto en el apartado de resultados).

La tendencia natural de la enfermedad es hacia el acortamiento de los intervalos libres (Angst, 1966).

Livingston (1989), afirma que la tendencia natural de la enfermedad es la de aumentar la intensidad y frecuencia de las fases a medida que aumenta la edad.

Maj (1989), tiene opiniones particulares sobre este punto. Considera que el litio, en las condiciones clínicas ordinarias, no es tan efectivo como se cree.

### 7 ASPECTOS FARMACOLOGICOS

Schou señalaba, ya en 1970, que fracasos en la acción profiláctica del medicamento se debían a fallos en la toma de la medicación, bajas litemias y abandonos.

Maj et al (1984), afirman que las variables psicológicas y farmacológicas influyen en los fallos del tratamiento.

O'Connell (1985), opina que la tasa de fallos en tratamientos largos es de un 20-30% a pesar de adecuadas litemias.

Sin embargo, la relación hallada en la muestra entre la eutimia y la rigurosidad con la que siguen el tratamiento ha resultado muy expresiva, pues estadísticamente se confirman las relaciones entre eutimia/buen seguimiento medicamentoso y fase/mal seguimiento.

El valor medio de litemia (medido a las 12 horas de la última dosis) es de 0,684 meq/l, cifra que se acerca más a la indicada por Smigan (1984) que a las inicialmente recomendadas por Schou, que estaban en torno a 0,80 mEq/l.

Discordantes son los resultados de Prien y Caffey (1976): "Litemias entre 0,5 y 0,7 mEq/l y dosis menores de 1000 mg/d son relativamente ineficaces en la prevención de recaídas en la depresión recurrente. Niveles entre 0,8 y 1,0 mEq/l y dosis superiores a 1000 mg /d, se asocian con una baja tasa de recidivas".

De hecho, existen variaciones individuales y además, con el paso tiempo, se pueden disminuir las dosis conservándose las litemias habituales. Este es un fenómeno dependiente de la edad del paciente y no del tiempo que esté tomando la medicación.

## 8 COMPROBACION DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

### 8.1 Criterios para valorar la eficacia

Los usados en el trabajo son equiparables a algunos de los usados por Smigan en 1984: nº de episodios, nº de meses enfermos y nº de meses hospitalizados.

Lepkifker, en 1985, añade a criterios semejantes a los anteriores, algunos otros objetivos y subjetivos: frecuen-

cía de los episodios, frecuencia de las hospitalizaciones, duración de las hospitalizaciones, intensidad de las fases y valoración subjetiva sobre la eficacia del tratamiento. El enfermo entra en la valoración de su propia evolución.

Page, en 1987, añade el criterio del comportamiento adecuado del paciente en la casa y en el trabajo.

La valoración de la eficacia del tratamiento por parte del paciente y del médico es una variable subjetiva pero que encierra interés. Existe un alto porcentaje de coincidencias entre las valoraciones (enfermo/médico), aunque también hay discordancias. Lepkifker (1985), encuentra que el 90,9% catalogan el tratamiento de bueno/muy bueno y la correlación con la valoración del investigador era de 0,74% ( $p < 0,01$ ).

Prácticamente todos los resultados son concordantes en cuanto a que, en todos los criterios, hay diferencias estadísticamente significativas antes y durante el tratamiento. No obstante, los resultados no coinciden exactamente debido al empleo de diferentes variables y diseños.

En cuanto a las valoraciones globales citadas por la mayoría de los autores (fracaso al tratamiento en un porcentaje de pacientes en torno al 30%), es difícil contrastarlo en esta muestra. Se requieren estudios muy controlados para tener la seguridad de que los enfermos tengan siempre litemias terapéuticas y tales estudios son, por tanto, más breves.

Durante este seguimiento un escaso número de pacientes, no tuvo ninguna recaída. Un alto porcentaje de fases, coincidieron con abandonos de la medicación. Finalmente, la gran mayoría de casos, ha tenido alguna recaída con litemias adecuadas, con desencadenantes ambientales o sin ellos. Este hecho es

razón necesaria, pero no suficiente, para considerarlos como fracasos terapéuticos. Resultan más realistas las catalogaciones menos tajantes, utilizando diversos criterios y valorando los resultados en cada uno de ellos.

Debemos aceptar que hay casos de mejor y peor evolución. Si los referimos a una variable objetiva (número de ingresos), podemos hacer la clasificación de la respuesta terapéutica con respecto a ese criterio y establecer subgrupos en función de la distinta eficacia del medicamento.

El mantenimiento de la dosis de forma regular es una variable de importancia que condiciona bastantes fallos en la eficacia del medicamento. Sin embargo, Smigan (1984), considera que sus pacientes siguen bien la medicación, por lo que las irregularidades en la misma no constituyen una importante razón para recaer.

## 8.2 Variables predictoras

No se hacen referencias a los predictores de otros autores, puesto que ya aparecen resumidos en la página 130. Hay que destacar la ausencia, entre las variables discriminantes, de antecedentes familiares de manía o depresión. Mendlewicz (1973), señala la existencia de una alta correlación entre antecedentes familiares y éxito del tratamiento, pero Dunne (1975) no encuentra relación entre antecedentes familiares negativos y fracaso del tratamiento.

Las 21 variables discriminantes encontradas en este estudio aparecen catalogadas de la siguiente forma: 13 clínicas; 6 psicológicas y 2 sociodemográficas.

Contrasta con Bouman (1986) en que las fases depresivas

en tratamiento ambulatorio hayan resultado predictor (+), en tanto él encuentra que los antecedentes de depresión constituyen un predictor (-). Coinciden con los resultados del citado autor, que los ingresos por depresión sean predictor negativo y que el número de episodios precedentes al tratamiento y los antecedentes de manía en el paciente sean predictores de buen pronóstico (P +).

Para Goodnick (1987), la frecuencia de episodios y la duración del tratamiento con litio se relacionan positivamente con la respuesta a la profilaxis, pero en los antecedentes familiares no encontró diferencias significativas. Los hallazgos de este autor se contraponen a los de Abou-Saleh y Coppen (1986), que insisten en la relación respuesta al tratamiento y antecedentes familiares.

A pesar del alto porcentaje de casos correctamente clasificados (97%) en el análisis discriminante, los predictores que encontramos pueden servir únicamente de orientación. No deberíamos abstenernos de someter a tratamiento a enfermos con depresión endógena, aunque los predictores nos anticipen un pronóstico desfavorable.

## 10 SINTOMAS ADVERSOS

Los hallazgos a destacar son:

10.1 La diarrea moderada, la sed, el temblor y cambios ponderales son los síntomas que aparecen con más frecuencia. Coinciden estos resultados con los recogidos en la bibliografía.

10.2 La concomitancia con diabetes (22 % de los pacientes

tienen cifras de glucemia superiores a las normales). Lazarus (1986) sostiene que el litio no es diabético en tratamientos cortos, pero reconoce que puede afectar la liberación de insulina a través de diversos mecanismos. Lilliker et al (1980), encuentran un 10% de diabéticos entre los enfermos maniaco-depresivos ingresados en un hospital. Ello le lleva a suponer la existencia de algún factor etiológico común entre los dos procesos.

Se admite la relación de los trastornos afectivos con la diabetes y pudiera ser que el litio la estrechara más teniendo en cuenta su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono.

También se observan algunos casos de parkinsonismo. Este se va iniciando con ligero temblor (se ha recogido la escritura y su variación con los años), que se va haciendo irreversible, y muchas veces más intenso en uno de los brazos. El paso al cuadro de parkinsonismo es paulatino. De todas maneras esta es una forma común de comienzo; la diferencia estriba en que en los pacientes en tratamiento con litio se anticipó el parkinsonismo con un temblor debido al medicamento.

10.3 Las alteraciones en el electroencefalograma son peculiares porque los cambios normal/anormal y viceversa a lo largo del tratamiento, son casi equiparables. No confrontamos los hallazgos por no encontrar referencias bibliográficas en torno a los cambios. Las alteraciones patológicas coinciden con las citadas en la bibliografía.

10.4 La acumulación de los TRASTORNOS TIROIDEOS, que parecen ser progresivos. Las alteraciones afectan a la estructura (bocio simple) más que a la función, pero la anomalía funcional va apareciendo, valorándose a través del aumento de la TSH y de los casos que requieren tratamiento.

La reversibilidad de los cambios morfológicos, en algunos casos, puede cuestionarse, ya que hay alteraciones de la estructura normal. Los porcentajes de algunas alteraciones son más altos que los que citan algunos autores (Ayuso Gutiérrez J. y Saiz Ruiz J.), ya que éstos encuentran cifras de hipotiroidismo del orden de 1-2 % y de bocio simple del orden de 5%. Estas cifras no alcanzan la mitad de las que recogimos en los enfermos estudiados. Por otra parte, Villeneuve et al, en 1974 —>(citado por Smigan, 1984), encontraron hipotiroidismo en el 14,7% de pacientes tratados con litio entre 16 y 152 semanas.

10.5 La función renal, en los pacientes de esta muestra y según criterio de los nefrólogos, parece mantenerse adecuada. Ya se han citado dos casos límites, a los que se les recomendó un control más frecuente de la función renal.

En la bibliografía hay numerosas citas acerca de la alteración renal, llegándose a describir un síndrome nefrótico asociado a la terapéutica con litio. (Rodríguez Jornet, 1987).

Lo que se aprecia con frecuencia es el aumento del volumen de orina (hasta 4 l/día), la sed y la nicturia.

#### 10.6 Teratogenia

Contrastan nuestros hallazgos con los de la bibliografía. En las referencias a los "Lithium babys" se recogen frecuentes

y graves anomalías, que no encontramos aquí. Se han considerado los niños nacidos de las madres incluidas en la muestra (16), y se han recordado algunos otros, nacidos de pacientes que formaron parte de la población inicial. Como todos ellos han nacido en servicios hospitalarios, los recién nacidos han sido explorados por los especialistas, como es habitual, por lo que podemos descartar la existencia de alteraciones no diagnosticadas.

10.7 Una observación clínica, sin apoyo estadístico ni referencias bibliográficas, es la "CONTAMINACION" de los síntomas en el comienzo de las fases, a lo largo del tratamiento. Ante pacientes muy conocidos, en los que hacer un diagnóstico de fase ha sido simple, surgen cuadros difíciles de catalogar por la familia y por el médico, ya que presentan combinación de síntomas depresivos e hipomaniacos, que después se orientan en uno u otro sentido, o remiten con un tratamiento combinado, sin permitirnos salir de la duda: ¿aumentan las fases mixtas?

Debido a la probada acción preventiva del litio, tanto de las fases depresivas como de las hipertímicas, quizá a nivel bioquímico esta observación no sea tan sorprendente como parece.

#### 11 TERMINACION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO

Dejando fuera de consideración los abandonos sin indicación médica, que se citan en otro apartado, y las interrupciones motivadas por embarazo o enfermedad, también reunidas con el grupo anterior, valoramos aquí aquéllos a quienes se les suspendió el tratamiento por mayoría clínica.

les suspendió el tratamiento por mayoría clínica.

En tres casos en los que se interrumpió el tratamiento, hubo recaídas en un período de tiempo corto, por lo que se volvió a reiniciar.

Uno de ellos, considerado monopolar depresivo, a quien se le recomendó una disminución paulatina de la medicación, pero que la abandonó de forma brusca, sufrió a los pocos meses la primer fase hipertímica. Se reinició el tratamiento, y al año siguiente tuvo una nueva fase hipertímica.

Tres casos en los que la supresión fue muy lenta se mantienen muy bien hasta la actualidad.

En la muestra estudiada retrospectivamente por Page et al (1987), se señala que 29 de 31 pacientes que dejaron de tomar litio (lo habían tomado durante un tiempo medio de 6 años y máximo de 13 años), sufrieron recaídas y 19 reiniciaron el tratamiento. Dos de ellos, monopolares depresivos, están bien y llevan sin medicación 6 años.

La actitud ante la supresión del tratamiento, en algunos enfermos, parece indicar la existencia de una dependencia psicológica, que se puede compensar con la continuidad de los controles clínicos.

Otra alternativa a la supresión paulatina puede ser el mantenimiento del tratamiento sólomente en los períodos de alto riesgo que podemos conocer por la historia previa.

Goodnick (1984), realizó un ensayo que consistió en suprimir el tratamiento con litio, durante 3 semanas, en un grupo de 20 pacientes sometidos a profilaxis. No encontró, durante ese período, ningún cambio clínico y consiguió dis-

minuir los síntomas colaterales.

Souza (1990) obtuvo resultados distintos sobre los pacientes que abandonaron el tratamiento (ya citado). Este autor no considera que se produzca un síndrome de abstinencia en los tres meses siguientes a la supresión del tratamiento en los monopolares, como ha sido descrito en bipolares (Mander, 1986 y 1988).

## 12 LA CLINICA DE LITIO

La eficacia profiláctica del litio en los trastornos afectivos está reconocida. Los efectos adversos también hay que aceptarlos. La existencia de un elevado número de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento no ofrece tampoco ninguna duda.

En los tratamientos largos hay una tendencia a abandonar la medicación. Bastrup, ya en 1967, apuntó que la mayor parte de las recaídas se deben a negligencia en la toma de la medicación. Melia (1970), en un estudio de 29 pacientes, observó que 7 de ellos abandonaron la medicación espontáneamente.

En este estudio se ha observado una clara relación entre abandonos y recaídas.

Se requiere, por tanto, un control ambulatorio del estado del paciente, de la toma del medicamento, de la litemia y de los efectos secundarios.

El problema planteado es la forma de organizarnos para obtener los mayores beneficios con los menores riesgos para los pacientes. Otro interés es conseguir rendimientos óptimos,

tanto para la clínica como para la investigación, con los menores recursos sanitarios y económicos.

Para resolverlo, se han organizado "Clínicas de Litio", hoy extendidas por los centros psiquiátricos de todo el mundo.

Fieve (1975) describe la experiencia de una Clínica de Litio después de 15 años de funcionamiento. Hay que señalar que en Europa, concretamente los Países Escandinavos, se han adelantado a los norteamericanos en el empleo del litio.

La organización de la Clínica varía según los centros, pero, en definitiva, consiste en un equipo que realiza controles periódicos a los pacientes sometidos a esta terapia, considerándolos como un conjunto independiente de los demás pacientes psiquiátricos.

Para facilitar las tareas, se usan distintos tipos de fichas codificadas y ordenadores que permiten el aprovechamiento de los datos, que contienen aspectos clínicos actuales y del pasado inmediato, aspectos sociales, posibles factores desencadenantes, dosis, litemias, síntomas secundarios. Periódicamente se realizan pruebas especiales (función renal, tiroidea, ECG, etc).

En el Hospital Universitario de San Carlos, desde 1972, se organizó la Clínica del Litio (López Ibor Aliño y Ayuso Gutiérrez) ante el número creciente de enfermos en tratamiento. De esta primitiva Clínica se llevó a cabo un estudio descriptivo (Montejo Iglesias y Lafuente López, 1973).

En los últimos años se hicieron modificaciones adaptándose a las nuevas distribuciones de la Sanidad Pública (Alonso Fernández).

En esencia consiste en un control periódico, al que se dedica un día semanal, de los pacientes en tratamiento. El día elegido coordina con otro señalado para hacerse la litemia.

El número de enfermos atendidos es muy alto, habiendo actualmente en tratamiento bastantes más de los 250 pacientes de los períodos iniciales. Pueden ser vistos en un mes unos 120 pacientes (cifras correspondientes a 1988, 1989 y 1990).

Es aconsejable en la Clínica evitar la excesiva rigidez de las consultas. Es decir, existe un día determinado para el control, pero si el paciente se encuentra mal, puede acudir a la clínica sin cita previa.

Otra ayuda para el seguimiento podría consistir en la existencia de gráficas-patrón que permiten ver el curso del paciente de una forma globalizada y hacer una valoración inmediata.

Desde las observaciones clínicas directas procedentes de los enfermos de esta clínica de litio se podría catalogar el "prototipo" de enfermo con buena evolución así:

- Diagnóstico correcto de trastorno afectivo ENDOGENO
- Actitud positiva ante la enfermedad y el tratamiento, (quien se siente responsable, ante sí mismo y ante los familiares, procura seguir bien el tratamiento).
- Rasgos anancásticos centrados en la toma de la medicación.

- Pocos síntomas de tipo esquizofrénico (esquizoafectivos)
- Buena recuperación interfase
- Buen apoyo familiar
- No existencia de factores estresantes crónicos en la familia
- Capacidad para comprender los rasgos de su personalidad que pueden relacionarse con la respuesta patológica ante acontecimientos banales.

Es una tarea psicoterapéutica de interés colaborar a la modificación de la actitud personal de muchos de estos enfermos, tanto en lo referente a rasgos de personalidad, como en lo que atañe a la responsabilidad del control terapéutico.

VI

C O N C L U S I O N E S

## VI CONCLUSIONES

1 La confirmación del primer punto de la hipótesis referente a la disminución de recidivas de las Psicosis Afectivas en tratamiento profiláctico con carbonato de litio, se verifica a través de los distintos criterios empleados, comparados antes y durante el tratamiento. Destacamos entre ellos:

- La disminución del número de ingresos, que afecta tanto a los requeridos por fases depresivas como por maníacas.
- La disminución en la duración media de los ingresos para ambas fases.
- La disminución de la intensidad en los dos tipos de fases.
- La disminución del número de fases en tratamiento ambulatorio. Esta, sin embargo, es menor (significación  $> 0,001$ ) que la disminución del número de ingresos, lo que ponemos en relación con el hecho de que el tratamiento ambulatorio precoz puede sustituir al ingreso, particularmente en fases maníacas.
- La valoración subjetiva de la eficacia del medicamento por parte del paciente, su familia y el médico.

2 No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del medicamento respecto a los distintos grupos diagnósticos (monopolar depresivo, bipolar II, bipolar I, monopolar maníaco y esquizoafectivo). A pesar de haber empleado varios criterios, la eficacia del litio según los cálculos estadísticos, sería la misma en todos los grupos. No obstante, en el "criterio número total de fases", se aprecia una peor evolución del grupo esquizoafectivo. En la práctica clínica se observa también esa diferencia evolutiva.

3 El segundo punto de la hipótesis sobre la similar eficacia del medicamento a corto, medio y largo plazo, no se confirma. El número de recaídas aumenta a medida que pasan los años, aunque las fases que aparecen suelen ser menos intensas. La explicación se desconoce. Pudiera deberse a la tendencia natural de la enfermedad a aumentar el número de fases con el tiempo o a la intervención de factores personales y de otro tipo, que inciden en el regular seguimiento de la medicación.

4 Con relación a que la eficacia del tratamiento está condicionada por diversos tipos de variables, punto tercero de la hipótesis, hay que destacar los siguientes aspectos:

4.1 Respecto a la mejor o peor respuesta de los pacientes al tratamiento, se describe un conjunto de veintidós va-

riables predictoras (que serían capaces de catalogar a los pacientes en grupos de mejor y peor respuesta) de las que trece son clínicas, seis psicológicas y dos sociodemográficas. Ningún antecedente familiar de enfermedad psíquica figura en la relación de predictores.

Aunque el porcentaje de casos correctamente clasificados es muy alto (97%), en la práctica, a ese conjunto de predictores le damos sólo valor orientativo. No debemos abstenernos de indicar el litio a un paciente porque sus condiciones se parezcan a las de los enfermos del grupo con peor evolución.

4.2           Acerca de las variables genéticas, tampoco se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el número o tipo de trastorno de los familiares enfermos psíquicos y la categoría diagnóstica de los pacientes estudiados.

4.3           En relación con los factores ambientales (acontecimientos vitales, estrés, protección familiar, etc.) se confirma, una vez más, la relación entre lo endógeno y lo ambiental dadas las marcadas influencias que aquéllos ejercen en el desencadenamiento de las fases.

4.4           De las variables psicológicas, la actitud ante el tratamiento y la enfermedad es la más influyente.

4.5           Las variables farmacológicas desempeñan un importante papel, del que sobresale:

- La regularidad o el abandono del tratamiento. La supre-

sión rápida de la medicación guarda relación con las recaídas. La regularidad del tratamiento se correlaciona estadísticamente con el tiempo que los enfermos permanecen estables.

- Las discordancias entre las dosis de litio prescritas y las litemias registradas se deben, en la mayoría de las ocasiones, a que los pacientes "olvidan" parte del tratamiento. Este hecho trasciende a la práctica. Ante la asociación de una dosis de medicamento adecuada con una litemia baja, debemos valorar más la litemia, no sólo porque es un valor objetivo, sino también porque resulta menos arriesgado realizar una nueva comprobación que aumentar las dosis de medicamento para tratar de alcanzar niveles terapéuticos. Lo procedente, en estas situaciones, es pedir una nueva determinación analítica.

5 Referente al punto cuatro de la hipótesis sobre la aparición de efectos colaterales, se confirma la existencia de:

- Síntomas adversos precoces, siendo los más frecuentes la sed, el temblor y variaciones ponderales (generalmente aumento de peso)
- Síntomas de aparición tardía, entre los que sobresalen los tiroideos.
- No se confirma la presencia de alteraciones en los hijos de enfermas que tomaron el medicamento hasta que se les diagnosticó el embarazo.

6 El cálculo del número de ingresos evitados y la estimación económica de los mismos (casi ochenta millones de pesetas); la mejoría del estado general de los pacientes; la influencia del buen control de la medicación (comprobado por la litemia) en el estado clínico; el número de pacientes que están en tratamiento y los riesgos a que pueden verse sometidos, son razones suficientes, para justificar el funcionamiento de la CLINICA DE LITIO. Fue uno de los objetivos del estudio.

7 En cuanto a la decisión de suspender el tratamiento, consideramos que los enfermos que llevan tiempo sin recaídas pueden orientarse hacia una supresión gradual del fármaco. La supresión será definitiva si no vuelven a aparecer fases graves, o bien temporal, volviendo a indicarlo durante los períodos de más riesgo (época del año, situaciones difíciles, puerperio, etc). Las supresiones, totales o parciales, deben protegerse con un seguimiento clínico.

8 La inestabilidad de los diagnósticos clínicos debe valorarse ya que la mayoría de los trabajos se encaminan a establecer diferencias en la respuesta a la profilaxis con litio entre los distintos grupos diagnósticos. En nuestra muestra, en la que los criterios de endogeneidad se cumplen plenamente, "los movimientos" diagnósticos son manifiestos. Los cambios van de la monopolaridad depresiva hacia la bipolaridad fundamentalmente.

9 Debemos destacar también la coexistencia con otras alteraciones psíquicas. Entre los cien pacientes encontramos:

- Tres casos con ingesta excesiva de bebidas alcoholicas (3%)
- Seis con delirio de celos, todos femeninos. Suponen el 6%.

Una paciente está diagnosticada de depresión monopolar; las restantes de depresiones bipolares tipo I.

Los delirios se han desarrollado a partir de ciertas observaciones, aparentemente objetivas, y a continuación se han generalizado y autonomizado, hasta de las fases afectivas, puesto que persisten fuera de ellas. Las fases suelen empeorar el estado delirante crónico, aunque en ocasiones, lo mejoran.

10 El seguimiento gráfico tiene interés práctico porque nos ha permitido:

- Organizar la información acumulada a lo largo de más de veinte años. La información de cada paciente, se fue reflejando en ellas. Aunque se exponen 20 gráficas, cada enfermo tiene la suya.
- Contrastar los cálculos estadísticos.

La presentación de los resultados mediante un sistema gráfico permite una visión instantánea, detallada y global de la evolución temporal de cada uno de los enfermos. Contribuye a demostrar de un modo claro y sencillo la eficacia del litio, como profiláctico, en las Psicosis Afectivas.

VII

B I B L I O G R A F I A

## VII BIBLIOGRAFIA

- Aagaard, J.; Vestergaard, P.; Maarbjeerg, K. (1988) "Adherence to lithium prophylaxis: II. Multivariate analysis of clinical, social, and psychosocial predictors of nonadherence". *Pharmacopsychiatry*, 21, 166.
- Aagaard, J.; Vestergaard, P. (1990) "Predictors of outcome prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study". *J of Affective Disorders*, 18, 259-266.
- Abou-Saleh, M.T.; Copen, A. (1986) "Who responds to prophylactic lithium?" *J of Affective Disorders*, 10(2), 115-125.
- Akiskal, H.S. (1983) "Disthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes". *Am J of Psychiat*, 140, 375-381.
- Alonso-Fernández, F. (1978). *Fundamentos de la psiquiatría actual*. Paz Montalvo, Madrid.
- Alonso-Fernández, F. (1982). *Compendio de psiquiatría*. Oteo, Madrid.
- Alonso-Fernández, F. (1988). *La depresión y su diagnóstico*. Labor, Barcelona.
- Alonso-Fernández, F. (1986). *Cuestionario estructural tetradiimensional para el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de la depresión*. Ediciones TEA, Madrid.
- Alonso-Fernández, F. (1989). *Psicología médica y social*. Salvat, Madrid.
- Alonso San Martín, C. (1985). "Fundamentos de un nuevo cuestionario para la depresión y su revisión en relación con distintas escuelas". Tesis Doctoral (Premio Extraordinario). Universidad Complutense de Madrid.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic Criteria from DSM-III-R*. Washington, D.C.
- American Psychiatric Association. (1988). *DSM III R: Manual psiquiátrico y estadístico de los trastornos mentales*.

- Ananth, J.; Pecknold, J.C. (1978) "Prediction of lithium response in affective disorders", *J of Clin Psychiat.*, 39(2) 95-100.
- Ananth, J.; Engelsmann, F.; Kiriakos, R. et al. (1979) "Prediction of lithium response". *Acta Psychiat Scand* 60(3), 279-286.
- Angst, J. (1969) "Course of endogenous affective psychosis and its modification by prophylactic administration of imipramina and lithium". *Int Pharmacopsychiat.*, 2:1.
- Angst, J. (1970) "Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders". *Br J Psychiat.*, 116, 604-614.
- Angst, J.; Perris, C. (1972) "The nosology of endogenous depression". *Int J Health*, 1, 145-158.
- Angst, J. (1978) "The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness". *Arch Psychiatry. Nervenkr.* 226, 65-73.
- Angst, J.; Weiss, P.; Grof, P. et al. (1980) "Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders". *Br J Psychiat.*, 116, 604-614.
- Angst, J. (1981) "Course of affective disorders" en H.M. van Praag (ed.): *Handbook of biological psychiatry*. Dekker Inc. Nueva York.
- Angst, J. (1986) "The course of major depression, atypical bipolar disorder and bipolar disorder" en Hippius, Klerman y Matusseck (eds): *New results in depression research*. Springer. Berlin.
- Arroyo, M.; Paz, J.M.; Coca, M.C. (1971) "Determinación analítica de litio en suero sanguíneo por espectrofotometría de absorción atómica". *Revista Clínica Española*, 123, 433-437.
- Ayuso Gutiérrez, J.L.; Calvé Pérez A. (1976). *La psiquiatría en el hospital general*. Paz Montalvo, Madrid.
- Ayuso Gutiérrez, J.L.; Saiz Ruiz, J. (1987). *La depresión desde la perspectiva psicobiológica*. Jarpyo, Madrid.
- Ayuso Gutiérrez, J.L.; Saiz Ruiz, J. (1990). *Las depresiones*. Salvat, Barcelona.
- Baastруп, P.C. (1964) "The use of lithium in manic-depressive psychosis". *Comprehens Psychiat.*, 5, 396.
- Baastруп, P.C.; Schou, M. (1967) "Lithium as a prophylactic agent. Its effects against recurrent depression and manic-depressive psychosis" *Arch Gen Psychiat.* 16, 162-172.

- Brown, E. (1961) "Depression and childhood bereavement". *J Ment Sci*, 107, 754-777.
- Brugha, T.S.; Conroy, R. (1985) "Categories of depression: reported life events in a controlled design". *Br J Psychiatry*, 147, 641-646.
- Bueno, J.A.; Sebanés, F.; Salvador, L. et al (1988). *Psicofarmacología clínica*. Salvat, Barcelona.
- Cade, J.F. (1949) "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement". *Med J Aus*, 2, 349.
- Carney, M.W.P.; Sheffield, B.F. (1965) "Depression and the Newcastle scales: their relationship to Hamilton's scale". *Br J Psychiatry*, 121, 659-674.
- Carroll, J.A.; Greist, J.H.; Jefferson, J.W. et al (1986) "Lithium Information Center". *Arch Gen Psychiatry*, 43, 483-5
- Civeira, J. (1986) "Estudios de clasificación de las depresiones. Tipología clínica dimensional". *Psicopatología*, 6, 215-224.
- Cohen, W.J.; Cohen, N.H. (1984) "Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage". *J Amer Med Ass.*, 230, 1283-1287.
- Coppen, A. (1965) "Effects of lithium carbonate on electrolyte distribution in man". *Lancet*, I, 682.
- Coppen, A.; Shaw, D.M.; Malleon, A. et al (1966) "Mineral metabolism in mania". *Br Med.*, 1, 71-75.
- Coppen, A. (1967) "The distribution of electrolytes and water in patients after taking lithium carbonate". *Lancet*, II, 805.
- Coppen, A. (1967) "The biochemistry of affective disorders". *Br J Psychiatry*, 113, 1237.
- Coppen, A.; Noguera, R.; Bailey, J. et al (1971) "Prophylactic lithium in affective disorders - controlled trial". *Lancet*, II, 275-279.
- Coppen, A.; Peet, M.; Bailey, J. (1973) "Double blind and open prospective studies on lithium prophylaxis of the affective disorders". *Psychiat Neurol Neurochir (Amst)*, 76, 501-510.
- Coppen, A.; Montgomery, S.A.; Gupta, R.K. et al (1976) "A double blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders". *Br J Psychiatry*, 128, 479-485.

- Coppen, A.; Ghose, K.; Rao, V.A.R. et al (1978) "Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression". *Br J Psychiatry*, 133, 206-210.
- Coppen, A.; Abou-Saleh, M.T. (1983) "Lithium in the prophylaxis of bipolar depression: a review. *J R Soc Med.*, 76, 297-301.
- Coppen, A.; Abou-Saleh, M.; Millin, P. (1983) "Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side effects during the prophylaxis". *J of Affective Disorders*, 5, 353-362.
- Cornell, D.G.; Milden, R.S.; Shimp, S. (1985) "Stressful life events associated with endogenous depression". *J Nervous Mental Dis*, 173, 470-476.
- Coryell, W.H.; Winokur, G. (1980) "Predicting lithium responders and non responders: familiar indicators" en Johnson F.N. (ed): *Handbook of Lithium Therapy*. MTP Press.
- Coryell, W.H.; Zimmerman, M.; Pfohl, B. (1985) "Short-term prognosis in primary and secondary major depression". *J of Affective Disorders*, 9, 265-270.
- Crook, T.; Elliot, J. (1980) "Parental death during childhood and adult depression". *Psychological Bulletin*, 87, 252-259.
- Cytrin (1986): "Developmental issues in risk research: the offspring of affectively ill parents" en Rutter, Izard, Red (eds): *Depression in young people*. Guilford Press. Nueva York.
- Czernik, A.; Steinmeyer, E.M.; Samen, A. (1986) "Objektivierte Untersuchungen über Unterschiede der Intervallpersönlichkeit monopolar und bipolar depressiver Patienten unter Lithiumbehandlung". *Nervenarzt*, 57, 517-525.
- Davis, J.M. (1976) "Overview: maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders. *Am J Psychiatry*, 133, 1-12
- De Paulo, J.R.Jr.; Correa, E.I.; Sapir, D.G. (1986) "Renal function and lithium: a longitudinal study". *Am J Psychiatry*, 143(7), 892-895.
- Del Vecchio, M.; Farzati, B.; Maj, M. et al (1981) "Cell membrane predictors of response to lithium prophylaxis of affective disorders. *Neuropsychobiology*, 7(5), 247-249.
- Dickison, W.E.; Kendall, R.E. (1986) "Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions?". *Psychol Med.*, 16(3), 521-30.
- Doadrio López, A. (1984). *Química bioinorgánica*. 3ª ed. Laef. Facultad de Farmacia.

- Donnelly, E.F.; Goodwin, F.; Wadman, I. et al (1978) "Prediction of antidepressant responses to lithium". *Am J Psychiatry*, 135, 5.
- Dunner, D.L.; Gershon, E.S.; Goodwin, F.K. (1970) "Heritable factors in the severity of affective illness. *Sci Proc Am Psychiatric Assoc*, 123, 187-188.
- Dunner, D.L.; Fieve, R.R. (1974) "Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure". *Arch Gen Psychiatry*, 30.
- Dunner, D.L.; Meltzer, H.L; Schreiner, H.C. (1975) "Plasma and erythrocyte magnesium levels in patients with primary affective disorder during chronic lithium treatment". *Acta Psychiatr Scand.*, 51, 104-109.
- Dunner, D.L.; Fleiss, J.L.; Fieve, R.R. (1976) "Lithium carbonate prophylaxis failure". *Br J Psychiatry*, 129,40-44.
- Dunner, D.L.; Fleiss, J.L.; Fieve, R.R. (1976) "The course of development of manic in patients with recurrent depression". *Am J Psychiatry*, 133, 960-961.
- Dunner, D.L. (1983) "Subtypes of bipolar affective disorder with regard to bipolar II". *Psychiatric Developments*, 1, 75-85.
- Dyson, W.L. (1968) "Recurrent depression and the lithium ion". *Am J Psychiatry*, 125, 544.
- Egli, H. (1971) "Experiencia con la profilaxis litica en las enfermedades afectivas fásicas en una policlínica psiquiátrica". *Rev Med Suiza.*, 35, 994.
- Faravelli, C.; Marchetti, G.; Benvenuti P. et al (1980) "Lithium in the prophylaxis of recurrent affective disorders". *Riv Pat Nerv Ment.*, 101(6), 261-271.
- Feighner, J.P.; Robins, E.; Guze, S.B. et al (1972) "Diagnostic criteria for use in psychiatric research". *Arch Gen Psychiatry*, 26, 57-63.
- Fieve, R.R.; Platman, S.R.; Plutchik, R.R. (1968) "The use of lithium in affective disorders, II: prophylaxis of depression in chronic recurrent affective disorder". *Am J Psychiatry*, 125, 492-498.
- Fieve, R.R.; Mendlewicz, J. (1972) "Lithium prophylaxis in bipolar manic-depressive illness. *Psychopharmacologia Abstract*, 26,93.
- Fieve, R.R. (1975) "The Lithium Clinic: a new model for the delivery of psychiatric services". *Am J Psychiatry*, 132, 10.

- Fieve, R.R.; Dunner, D.L.; Kumbarachi, T. et al (1975) "Lithium carbonate in affective disorders, IV: a double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression". Arch Gen Psychiatry, 32, 1541-1544.
- Fieve, R.R.; Kumbarachi, T.; Dunner, D.L. (1976) "Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II and unipolar patients". Am J Psychiatry, 133, 8.
- Fieve, R.R. (1977) "Clinical use of lithium in affective disorders". Drugs, 13, 458.
- Fleiss, J.L.; Dunner, D.L.; Stallone, F. et al (1976) "The Life Table, a method for analysing longitudinal studies". Arch Gen Psychiatry 33, 107-112.
- Flemenbaum, A.; Wedige, R.; Miller, J.Jr. (1978) "Lithium erythrocyte/plasma as a predictor of response". Am J Psychiatry, 135(3), 336-338.
- Frank, E.; Prien, R.F.; Kupfer, D.J. et al (1985) "Implications of noncompliance on research in affective disorders". Psychopharmacology Bulletin, 21, 37.
- Garmezy, N. (1986) "Developmental aspects of children's responses to the stress of separation and loss" en Rutter, Izard, Read (eds): Depression in young people, Guilford Press, Nueva York.
- Garbutt, J.C.; Mayo, J.P.; Gillate G.M. et al (1986) "Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T3 potentiation". Am J Psychiatry, 143, 1038-1039.
- Gentil Filho, V. (1984) "Alteraciones dentarias y uso de litio". J Bras Psiq, 33(6), 442-446.
- George, L.K.; Blazer, D.G.; Hugues, D.C. et al (1989) "Social support and the outcome of major depression". Br J of Psychiatry, 154, 478-485.
- Gershon, L.K. (1976) "The inheritance of affective disorders: a review of data and of hypotheses". Behav Gen., 6, 227-261.
- Gershon, S.; Shopsin, B. (1973). Lithium: its role in psychiatric research and treatment. Plenum Press, Nueva York.
- Glen, A.; Johnson, L.; Shepherd, M. (1984) "Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized double-blind controlled trial" Psychological Medicine, 14, 37-50.
- Goldney, R.D.; Spence, N.D. (1986) "Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs". Am J Psychiatry, 143 (7), 882-884.

- González de Rivera, J.L. (1980) "Estrés, homeostasis y enfermedad" en González de Rivera J.L., Vela A., Arana J. (eds.): Manual de psiquiatría. Karpos.
- Goodnick, P.J. (1985) "Clinical and laboratory effects of discontinuation of lithium prophylaxis". Acta Psychiat Scand, 71, 608-614.
- Goodnick, P.J.; Fieve, R.R. (1985) "Plasma lithium level and interepisode functioning in bipolar disorder". Am J Psychiatry, 142, 761-762.
- Goodnick, P.J.; Fieve, R.R.; Schlegel, A. et al. (1987) "Predictors of interepisode symptoms and relapse in affective disorders treated with lithium carbonate. Am J Psychiatry, 144, 357-359.
- Goodnick, P.J.; Fieve, R.R.; Schlegel, A. et al (1987) "Lithium level and interepisode symptoms in affective disorder". Acta Psychiat Scand., 75(6) 601-603.
- Goodwin, F.K.; Murphy, D.L.; Bunney, W.E.Jr. (1969) "Lithium carbonate treatment in depression and mania". Arch Gen Psychiatry, 21, 486-496.
- Goodwin, F.K. (1989) "The biology of recurrence: new directions for the pharmacologic bridge". J Clin Psychiatry, 50 (supl), 40-44.
- Greenwald, B.S.; Kramer-Ginsberg, E. (1988) "Age at onset in geriatric depression: relationship to clinical variables". J of Affective Disorders, 15, 61-68.
- Grof, E.; Haag, M.; Grof, P. et al (1987) "Lithium response and the sequence of episode polarities: preliminary report on a Hamilton sample". Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat., 11, 199-203.
- Grof, P.; Schou, M.; Angst, J. et al (1970) "Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders". Br J of Psychiatry, 116, 604-619.
- Grof, P.; Hux, M.; Grof, E. et al (1983) "Prediction of response to stabilizing lithium treatment". Pharmacopsychiatry, 16, 195-200.
- Hanus, H.; Zapletalok, M.; Kindernayova, H. (1989) "Lithium in the prophylaxis of affective disorders: a twenty years experience. Act Nerv Super (Praha), 31 (1), 27.
- Hirschfeld, R.; Klerman, G. (1979) "Personality attributes and affective disorders". Am J Psychiatry, 136.
- Holmes, T.H.; Rahe, R.H. (1967); "The social readjustment rating scale". J Psychosom Res., 11, 213.

- Hullin, R.P.; McDonald, R.; Allsopp, M.N.E. (1972) "Prophylactic lithium in recurrent affective disorders". *Lancet*, 1, 1044-1046.
- Hullin, R.P. (1975) "The effects of lithium on electrolyte balance and body fluids" en Johnson F.N. (ed): *Lithium research and therapy*. Academy Press. Nueva York.
- Hullin, R.P. (1978) "The place of lithium in biological psychiatry" en Johnson F.N. y Johnson S. (eds): *Lithium in medical practice*. MTP Press. Lancaster.
- Hyman, S.E.; Warana, G. (1987) *Handbook of psychiatric drug therapy*. Little, Brown & Company. Boston/Toronto, USA.
- Jefferson, J.W.; Greist, J.H.; Ackerman, D.L. (1983) *Lithium encyclopedia for clinical practice*. American Psychiatric Press. Washington D.C.
- Jefferson, J.W.; Ackerman, D.L.; Carrol, J.A. (1987): *Lithium encyclopedia for clinical practice*. 2nd ed. American Psychiatric Press. Washington.
- Jiang, Z.N. (1985) "Choice of treatment in manic-depressive disorders". *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsa Chih*, 18(6) 361-363.
- Johnson, F.N.; Johnson, S. (1978). *Lithium in medical practice*. MTP Press. Lancaster.
- Johnson, F.N. (1980). *Handbook of lithium therapy*. MTP Press International Medical Publishers. Lancaster, England.
- Johnson, F.N. (1988). *Depression and mania modern lithium therapy*. IRL Press. Oxford - Washington D.C.
- Johnston, B.B. (1977) "Diabetes mellitus in patients on lithium". *Lancet*, 2, 935-936.
- Kane, J.M.; Quitkin, F.M.; Rifkin, A. (1982) "Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness". *Arch Gen Psychiatry*, 39.
- Keller, M.B.; Lavori, P.W.; Coryell, W. et al (1986) "Differential outcome of episodes of illness in bipolar patients: pure manic, mixed/cycling, and pure depressive". *Jama*, 255, 3138-3142.
- Kerry, R.J.; Liebling, L.; Owen, G. (1970) "Weight changes in lithium responders". *Acta Psychiat Scand.*, 46, 239-243.
- Kiloh, G.; Ball, B.; Garside, F. (1962) "Prognostic factors in treatment of depressive states with imipramine". *Brit Med Journal*, 1, 1225-1227.
- Kielholz, P. (1965) "Diagnose und therapie der depressionen für den praktiker". Lehmanns. Munich.

- Kukopulos, A.; Reginalde, D. (1980) "Recurrences of manic-depressive episodes during lithium treatment", en Johnson F.N. (ed): Handbook of lithium treatment. MTP Press, Lancaster.
- Lanng Nielsen, J.; Christensen, S.M.; Pedersen, E.B. (1977) "Parathyroide hormone in serum during lithium therapy". Scand J Clin Lab Invest., 37, 369-372.
- Lazarus, J.H. (1986). Endocrine and metabolic effects of lithium. Plenum Medical Book Company. Nueva York-Londres.
- Lenci, A.; Lazzerini, F.; Placidi, G.F. et al (1989) "Predictors of compliance with lithium and carbamazepine regimens in the long-term treatment of recurrent mood and related psychotic disorders". Pharmacopsychiatry, 22(1), 34-37.
- Leonhard, K. (1968) "Ueber monopolare und bipolare endogene psychosen". Nervenarz, 39, 104-106.
- Lepkifker, E.; Horesh, N.; Floru, S. (1985) "Long-term lithium prophylaxis in recurrent unipolar depression". Acta Psychiat Belg., 85, 434-443.
- Lilliker, S.L. (1980) "Prevalence of diabetes in manic-depressive population". Compr Psychiatry, 21, 270-275.
- Lipton, M.; Di Mascio, A.; Killan, K. (1982). Psicofarmacología. Espaxs.
- Livingston, M. (1989) "Maintaining remission in mood disorders". Practitioner, 233(1466), 497-499.
- Lloyd, C. (1980) "Life events and depressive disorders reviewed, I. Events as predisposing factors". Arch Gen Psychiatry, 37, 529-535.
- Lloyd, C. (1980) "Life events and depressive disorders reviewed, II. Events as precipitating factors". Arch Gen Psychiatry, 37, 541-548.
- Lobo, A. (1976) "Estudio de cien enfermos maniaco-depresivos, evaluación retrospectiva del tratamiento; algunos aspectos de la historia natural de la enfermedad". Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat., 4, 254.
- López-Ibor, J.J. (1966) Las neurosis como enfermedades del ánimo. Gredos. Madrid.
- López-Ibor, J.J. (1963) Lecciones de psicología médica. Paz Montalvo. Madrid.
- López-Ibor Aliño J.J. (1970) "Empleo del litio en los trastornos mentales: situación actual y experimental propia". Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat., 29, 197.

- López-Ibor Aliño, J.J. (1972) Los equivalentes depresivos. Paz Montalvo. Madrid.
- Loranger, A.W.; Levine, P.M. (1978) "Age of onset of bipolar affective illness". Arch Gen Psychiatry, 35, 1345-1348.
- Maj, M.; Del Vecchio, M.; Starace, F. et al (1984) "Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis". Acta Psychiat Scand., 69, 37-44.
- Maj, M.; Starace, F.; Nolfe, G. et al (1986) "Minimum plasma levels required for effective prophylaxis in DSM-III bipolar disorder: a prospective study". Pharmacopsychiatry, 19(6), 420-423.
- Maj, M.; Pirozzi, R.; Kemali, D. (1989) "Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders". Psychopharmacology (Berlin), 98(4), 535-538.
- Maj, M.; Pirozzi, R.; Starace, F. (1989) "Previous pattern of course of illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients". J of Affective Disorders, 17, 237-241.
- Mander, A.J. (1986) "Clinical prediction of outcome and lithium response in bipolar affective disorders". J of Affective Disorders, 11, 35-41.
- Mander, A.J. (1986) "Is there a lithium withdrawal syndrome?" Br J Psychiatry, 149, 498-501.
- Mander, A.J.; Loudon, J.B. (1988) "Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium". Lancet, II, 15-17.
- Marneros, A.; Tsuang, M.T. (1986) "Schizoaffective disorders: present level and future perspectives" en Marneros y Tsuang (eds): Schizoaffective psychoses. Springer, Berlin.
- Martin, C.A.; Dickson, L.R.; Chien Suu Kuo. (1988) "Heart and blood vessels" en Johnson F.N.: Depression and mania. IRL Press. Oxford - Washington D.C.
- Mckeage, M.J.; Maling, T.J. (1989) "Saliva lithium: a poor predictor of plasma and erythrocyte levels". N Z Med Journal, 102(878), 559-560.
- Melia, P.I. (1970) "Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders", Br J Psychiatry, 116, 621-624.
- Melia, P.I. (1970) "Prophylactic lithium in recurrent affective disorders: a four-year study". J Irish Med Ass., 63, 160-170.

- Mellerup, E.T.; Gronlund, T.; Ejorum, N. et al (1972) "Lithium, weight gain and serum insulin in manic-depressive patients". *Acta Psychiat Scand.*, 48, 332-336.
- Mendlewicz, J.; Fieve, R.R.; Stallone, F. et al (1972) "Genetic history as a predictor of lithium response in manic-depressive illness". *Lancet*, 1, 599-600.
- Mendlewicz, J.; Fieve, R.R.; Stallone, F. (1973) "Relationship between effectiveness of lithium therapy and family history". *Am J Psychiatry*, 130, 1011-1013.
- Mendlewicz, J. (1982) "Héritité et dépressions". *Psychology Medicales*, 14, 1679-1681.
- Mequeneur, J.M.; Furon, D. (1981) *Toxicologie et higiene industrielles*, 1. Les derivés mineroux. 12 parte.
- Montejo Iglesias, L.; Lafuente López, R. (1973) "La Clínica de Litio en un servicio de psiquiatría". Comunicación presentada en el XII Congreso Nacional de Neuropsiquiatría. Valladolid.
- Murari, W.F.; Tahin, Q.S.; Murbach, F.P. et al (1984) "Posibles alteraciones bioquímicas causadas por la administración crónica de sales de litio". *Journal Brasileiro de Psiquiatría*, 33, 6.
- Murphy, D.L.; Bunney, W.E.Jr. (1971) "Total body potassium changes during lithium administration". *J Nerv Ment Dis*, 152, 381-389.
- Myers, D.H.; West, T.E.T. (1988) "Hormone systems" en Johnson F.N. (ed): *Depression and mania*. IRL Press, Oxford - Washington D.C.
- Nilsson, A.; Axelsson, R. (1989) "Psychopathology during long-term lithium treatment of patients with major affective disorders. A prospective study". *Acta Psychiat Scand.*, 80(4), 375-388.
- Noack, C.H.; Trautner, E.M. (1951) "Lithium treatment of maniacal psychosis". *Med J Aust.*, 38, 219-222.
- Norusis, M.J. (1986). *SPSS/PC + for the IBM PC/XT/AT*. SPSS Inc. Chicago.
- O'Connell, R.A. (1985) "Social support and long-term lithium outcome". *Br J Psychiatry*, 147, 272-275.
- O'Neil, M.K.; Lancee, W.J.; Freeman, S.J. (1986) "Psychological factors and depressive symptoms". *J Nerv Mental Dis*, 174, 15-23.
- Page, C.; Benaim, S.; Lappin, F. (1987) "A long-term retrospective follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate". *Br J Psychiatry*, 150, 175-9.

- Paykel, E.S. (1974) "Recent life events and clinical depression" en Gunderson y Rahe (eds): Life stress and illness. Springfield.
- Paykel, E.S. (1979) "Recent life events in the development of the depressive disorders" en Depue R.A. (ed): The psychobiology of the depressive disorders. Academic Press, Nueva York.
- Paykel, E.S. (1980) "Methodological issues in research of lithium therapy" en Johnson F.N. (ed): Handbook of lithium therapy. MTP Press. Lancaster.
- Paykel, E.S. (1988). Psicopatología de los trastornos afectivos. Pirámide. Madrid.
- Perris, C. (1966) "A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive illness". Act Psychiat Scand., supl 194, 1-89.
- Perris, H. (1982) "A multifactorial study of life events in depressed patients". Umea University Medical Dissertation, Suecia.
- Persad, E. (1989) "Long-term pharmacotherapy for unipolar affective disorder". Psychiat J Univ Ottawa, 14 (2), 381-8.
- Perugi, G.; Maremmani, I.; McNair, D.M. et al (1988) "Differential changes in areas of social adjustment from depressive episodes through recovery". J of Affective Disorders, 15, 39-43.
- Peselow, E.D.; Dunner, D.L.; Fieve, R.R. et al (1978) "Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II and cyclothymic patients". Am J Psychiatry, 135, 570-572.
- Peselow, E.D.; Duner, D.L.; Fieve, R.R. et al (1980) "Lithium carbonate and weight gain". J of Affective Disorders, 2, 303-310.
- Pinillos, J.L. (1972). Cuestionario de Personalidad, C.E.P. Ediciones TEA. Madrid.
- Plenge, P.; Rafaelsen, O.J. (1982) "Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in man: effects in balance, bone mineral content, faecal and urinary excretion". Act Psychiat Scand., 66, 361-373.
- Post, R. M.; Roy-Byrne, P.; Uhde, T.W. (1988) "Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder". Am J Psychiatry, 145, 844-848.
- Price, L.H.; Charney, D.S.; Delgado, P.L. et al (1989) "Lithium treatment and serotonergic function. Neuroendocrine and behavioral responses to intravenous tryptophan in affective disorder". Arch Gen Psychiatry, 46(1), 13-9.

- Price, L.H. (1990) "Lithium and serotonin function: implications for the serotonin hypotesis of depression". *Psychopharmacology*, 100(1), 3-12.
- Prien, R.F.; Caffey, E.M.Jr.; Klett, C.J. (1973) "Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness". *Arch Gen Psychiatry*, 28, 337-341.
- Prien, R.F.; Klett, C.J.; Caffey, E.M.Jr. (1974) "Lithium prophylaxis in recurrent affective illness". *Am J Psychiatry*, 131, 198-203.
- Prien, R.F.; Caffey, E.M.Jr. (1976) "Relationship between dosage and response to lithium prophylaxis in recurrent depression". *Am J Psychiatry* 133(5), 567-569.
- Prien, R.F.; Himmelhoch, J.M.; Kupfer, D.J. (1978) "Treatment of mixed mania. *J of Affective Disorders*, 15, 9-15.
- Prien, R.F. (1979) "Lithium in prophylactic treatment of affective disorders". *Arch Gen Psychiatry*, 36, 847-848.
- Prien, R.F. (1980) "Predicting lithium responders and non-responders: illness indicators". en Johnson F.N. (ed): *Handbook of lithium therapy*. MTP Press. Lancaster.
- Prien, R.F.; Kupfer, D.J.; Mansky, P.A. et al (1984) "Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders". *Arch Gen Psychiatry*, 41, 1096-1104.
- Ravenscroft, P.; Vozeh, S.; Weinstein, M. et al (1978) "Saliva lithium concentrations in the management of lithium therapy". *Arch Gen Psychiatry*, 35, 1123-1127.
- Reifman, A.; Wyatt, R.J. (1980) "Lithium: a brake in the rising cost of mental illness". *Arch Gen Psychiatry*, 37, 385-388.
- Rodríguez Jornet, A.; Maté G.; Olivares, F. (1985) "Síndrome nefrótico asociado a la terapia con litio". *Med Clínica (Barcelona)*, 85(3), 125.
- Rojo Moreno, J.; Rojo Moreno, M.; Valdemoro García, C. et al (1988) "La evolución de los cuadros depresivos: análisis de diferentes variables que pueden intervenir con carácter predictivo". *Anales Psiquiatría*, vol 4 Nº1, 19-26.
- Roy, A. (1981) "Vulnerability factors and depression in men". *Br J Psychiatry*, 138, 75-77.
- Saran, A.S. (1982) "Antidiabetic effects of lithium". *J Clin Psychiatry*, 43, 383-384.
- Saran, B.M. (1980) "Electrolyte and water balance side-effects on lithium" en Johnson F.N. (ed): *Handbook of lithium therapy*. MTP Press. Lancaster.

- Schou, M.; Juel-Nielsen, N.; Stromgren, E. et al (1954) "The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 17, 250-260.
- Schou, M. (1957) "Biology and pharmacology of the lithium ion". *Pharmacol Rev.*, 9, 17.
- Schou, M. (1958) "Lithium studies". *Acta Pharmacol et Toxicol.*, 15, 70.
- Schou, M. (1959) "Lithium in psychiatry therapy". *Psychopharmacology*, 1, 65.
- Schou, M. (1963) "Normothymotics, Mood Normalizers". *Br J Psychiatry*, 109, 803.
- Schou, M. (1967) "Lithium treatment of manic-depressive disorders". *Jama*, 201, 396.
- Schou, M.; Baastrup, P.C. (1967) Gráficas de la evolución de pacientes con trastornos afectivos sometidos a tratamiento con Li. Publicadas parcialmente en *Arch Gen Psychiatry*, 16, 162-172.
- Schou, M.; Baastrup, P.C.; Grof, P. (1970) "Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis". *Br J Psychiatry*, 116, 615-619.
- Schou, M. (1979) "Prophylactic lithium maintenance treatment in recurrent endogenous affective disorders" en Gershon S.S., Shopsim B. (eds): *Lithium, its role in psychiatric research and treatment*. Plenum Press. Nueva York.
- Schou, M. (1979) "Lithium as a prophylactic agent in unipolar illness". *Arch Gen Psychiatry*, 36, 849-851.
- Schou, M. (1986). *Lithium treatment of manic-depressive illness: a practical guide*. 3rd edition. Karger.
- Schou, M. (1988) "Lithium treatment of manic-depressive illness". *Jama*, vol 259 n<sup>o</sup> 12.
- Schou, M. (1989). *Lithium treatment of manic-depressive illness: a practical guide*. 4th revised edition. Karger.
- Secunda, S.K.; Swann, A.; Katz, M.M. et al (1987) "Diagnosis and treatment of mixed mania". *Am J Psychiatry*, 144, 96-98.
- Shapiro, D.R.; Quitkin, F.M.; Fleiss, J.L. (1989) "Response to maintenance therapy in bipolar illness. Effect of index episode". *Arch Gen Psychiatry*, 46, 401-405.
- Simhandl, C.; Thau, K.; Wolf, R. et al (1989) "Computerized documentation for lithium outpatients (routine and research)". *Pharmacopsychiatry*, 22(2), 76-80.

- Smigan, L. (1984) "Some clinical, biological and psychological aspects of long-term lithium therapy". Umea University Medical Dissertations, new series n<sup>o</sup> 130. Suecia.
- Souza, F.G.M.; Mander, A.J.; Goodwin, G.M. (1990) "The efficacy of lithium in prophylaxis of unipolar depression: evidence from its discontinuation". Br J Psychiatry, 157, 718-722.
- Spitzer, R.L.; Endicott, J.; Robins, E. (1975). Research diagnostic criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. 3<sup>a</sup> ed. Nueva York State Psychiatric Institute. Nueva York.
- Stallone, F. (1973) "The use of lithium in affective disorders: III. A double blind study of prophylaxis in bipolar illness. Am J Psychiatry, 130, 1006-1010.
- Stancer, H.C.; Furlong, F.W.; Godse, D.D. (1970) "A longitudinal investigation of lithium as a prophylactic agent for recurrent depression". Canadian Psychiatric Association Journal, 15, 29-40.
- Stone, K. (1989) "Mania in the elderly". Br J Psychiatry, 155, 220-224.
- Steinbrook, R.M.; Chapman, A.B. (1970) "Lithium responders: an evaluation of psychological test characteristics". Compr Psychiatry, 11, 524-530.
- Sullivan, J.L.; Cavenar, J.O.Jr.; Maltbie, A. et al (1977) "Platelet monoamine-oxidasa activity predicts response to lithium in manic-depressive illness". Lancet, 2(8052-8053), 1325-1327.
- Taylor, M.A.; Abrams, R.; Hayman, A. (1980) "The classification of affective disorders and reassessment of the bipolar - unipolar dichotomy". J Affective Disorders, 2, 95-109.
- Tellenbach, H. (1976). Melancolía. Morata. Madrid.
- Tyrer, S.P. (1985) "Lithium in the treatment of mania". J of Affective Disorders, 8, 251-257.
- Vaz Leal, F.; Salcedo Salcedo, M.; Silvestre García, M. (1989) "Expectativas del paciente y actitudes hacia el tratamiento como elementos de predicción de la evolución clínica de los trastornos afectivos". Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat, 17, 215-222.
- Waziri, R.; Nelson, J. (1978) "Lithium in diabetes mellitus. A paradoxical response". J Clin Psychiatry, 39, 623-625.
- Weissman, M.M. (1981) "The epidemiology of affective disorders in the US" en Ban et al (eds): Prevention and treatment of depression. University Park Press. Baltimore.

- Williams, A.W.; Ware, J.E.; Donald, C.A. (1981). "A model of mental health, life events and social supports applicable to general populations". *Health Soc Behaviour*, 28, 324-336
- Wing, J.K.; Cooper, J.E.; Sartorius, N. (1974). *Measurement and classification of psychiatric syndroms*. Cambridge University Press.
- Wing, J.K. (1981) "The prevalence in the general population of disorders familiar to psychiatrists in hospital practice" en Wing (ed): *What is a case?*. Grant Mac Intire. Londres.
- Winokur, G. (1974) "The division of depressive illness into depression disease and pure depression disease". *Int Pharmacopsychiatry*, 9, 5-13.
- Winokur, G. (1978) "Mania, depression. Family studies, genetics and relation to treatment", en Lipton et al. (eds): *Psychopharmacology: A generation of progress*. Nueva York, Raven.
- Winokur, G. (1986) "Genetic approach of heterogeneity in psychoses: relationship of a family history of mania or depression to course in bipolar illness". *Psychopathology*, 19(1-2), 80-84.
- World Health Organization. (1967). *Manual of the International Statistical Classification of Diseases*. 8th revision. Geneva.
- World Health Organization. (1978). *Glosary of mental disorders and guide to this classification*. 9a ed, ICD-9.
- Zisook, S.; Jaffe, K.; Click, M. et al (1980) "Rapid-responders to tricyclic antidepressants". *J Psychiat Treat Eval*, 48, 730-735.

A N E X O S



AÑOS QUE LLEVA CON LA ENFERMEDAD PSÍQUICA  
 AÑOS QUE LLEVA EN TRATAMIENTO CON PLENUR  
 EDAD QUE TENIA CUANDO INICIO TRATAMIENTO CON PLENUR  
 TUVO FASES DEPRESIVAS:  SI  NO (Táchese lo que no proceda)  
 TUVO FASES MANIACAS (excitación, euforia):  SI  NO  
 NÚMERO DE FAMILIARES Y GRADO DE PARENTESCO CON TRANSTORNOS SIMILARES:

<u>ANTES DEL TRATAMIENTO CON PLENUR</u>		<u>DURANTE EL TRATAMIENTO CON PLENUR</u>		
<u>-NÚMERO DE INGRESOS</u>		<u>-NÚMERO DE INGRESOS</u>		
Por depresión		Por depresión	duración (1)	litamia
	duración (días o meses)			
1	-----	1	-----	-----
2	-----	2	-----	-----
3	-----	3	-----	-----
4	-----	4	-----	-----
5	-----	5	-----	-----
6	-----	6	-----	-----
Por excitación				
1	-----	1	-----	-----
2	-----	2	-----	-----
3	-----	3	-----	-----
4	-----	4	-----	-----
5	-----	5	-----	-----
6	-----	6	-----	-----
<u>-NÚMERO DE FASES TRATADAS EN CONSULTA</u>		<u>-NÚMERO DE FASES TRATADAS EN CONSULTA</u>		
Por depresión		Por depresión	duración del tratamiento	
	duración del tratamiento			
1	-----	1	-----	-----
2	-----	2	-----	-----
3	-----	3	-----	-----
4	-----	4	-----	-----
5	-----	5	-----	-----
6	-----	6	-----	-----
Por excitación				
1	-----	1	-----	-----
2	-----	2	-----	-----
3	-----	3	-----	-----
4	-----	4	-----	-----
5	-----	5	-----	-----
6	-----	6	-----	-----
<u>-NÚMERO DE TENTATIVAS DE SUICIDIO</u>		<u>-NÚMERO DE TENTATIVAS DE SUICIDIO</u>		
SERALE CON UNA CRUZ EN LA CASILLA CORRESPONDIENTE, LAS FASES TRATADAS EN CONSULTA QUE HUBIERAN REQUERIDO INGRESO DE NO HABER INICIADO EL TRATAMIENTO RAPIDAMENTE		SERALE CON UN PUNTO LA FASE DÉPRESIVA QUE HA SIDO SEGUIDA INMEDIATAMENTE POR UNA MANIACA, O AL CONTRARIO, ANTES O DURANTE EL TRATAMIENTO CON PLENUR		

(1) Durante el tratamiento con Plenur, y en cada una de las fases, indica si:  
 HABIA DEJADO DE TOMAR EL PLENUR:  SI  NO TIEMPO ANTES DE LA FASE  
 LO TOMABA DE FORMA IRREGULAR:  SI  NO TIEMPO ANTES DE LA FASE

NOTA: Conviene que responda el interesado y su familia para mayor precisión  
 SERALE CON UN PUNTO LA FASE DÉPRESIVA QUE HA SIDO SEGUIDA INMEDIATAMENTE POR  
 POR UNA MANIACA, O AL CONTRARIO, ANTES O DURANTE EL TRATAMIENTO CON PLENUR

CUESTIONARIO HETEROAPLICABLE

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>NºCasilla</u>
1.....	Nº Caso	1-2-3
2.....	Sexo 1-H 2-M	4
3.....	Estado civil 1- Soltero 2- Casado 3- Viudo 4- Separado 5- Pareja	5
4.....	Lugar de nacimiento 1- Pueblo menor de 1000 hab. 2- 1000-10000 hab. 3- 10000-50000 hab. 4- 50000-250000 hab. 5- 250000-500000 hab. 6- 500000-1000000 hab. 7- Ciudad de más de 1000000 hab.	6
5.....	Lugar de residencia actual ( igual que la variable anterior)	7
6.....	Prácticas religiosas de la familia de origen 1- Muy religiosa (normas exaperadas) 2- Religiosos 3- Poco religiosos 4- Nada	8
7.....	Nivel socioeconómico familia origen 1- Bajo 2- Medio-bajo 3- Medio 4- Medio-alto 5- Alto	9
8.....	Edad del paciente cuando falleció el padre	10-11
9.....	Edad del paciente cuando falleció la madre	12-13
10.....	Fue criado por otra familia 1- SI 2-NO	14
11.....	Nº familiares de primer grado con transtornos afectivos	15
12.....	Nº familiares masculinos de primer grado con depresión	16
13.....	Nº familiares femeninos de primer grado con depresión	17
14.....	Nº familiares de primer grado con manía o hipomanía	18

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
15.....	Nº familiares de primer grado con esquizofrenia	19
16.....	Nº familiares de primer grado con alcoholismo o personalidad antisocial	20
17.....	Nº familiares masculinos de primer grado con alcoholismo o personalidad antisocial	21
18.....	Nº familiares de segundo grado con transtornos afectivos	22
19.....	Nº familiares de segundo grado con otros transtornos psiquiátricos	23
20.....	Nº suicidios en familiares de primer grado	24
21.....	Nº tentativas de suicidio en familiares de primer grado	25
22.....	Formas de realizar el suicidio en familiares de primer grado 1- Ahorcamiento 2- Intoxicación 3- Precipitación 4- Inmersión 5- Arma blanca 6- Arma de fuego 7- Otros	26
23.....	Nº suicidios de familiares de segundo grado	27
24.....	Estudios 1- Superiores 2- Medios 3- Primarios 4- No completó estudios primarios	28
25.....	Situación laboral 1- S.L. 2- Estudiante 3- Jubilado 4- Paro 5- Poco cualificado 6- Cualificado 7- Muy cualificado	29
26.....	Nivel socioeconómico de la familia actual (1 a 5)	30
27.....	Prácticas religiosas en la actualidad (1 a 4)	31
28.....	Valoración de su infancia 1- Feliz y despreocupada 2- Feliz pero con excesiva responsabilidad	

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>NºCasilla</u>
29.....	Valoración del ambiente actual 1- Muy bueno 2- Bueno 3- Regular 4- Malo	33
30.....	Existencia de factores estresantes crónicos con afecciones 1- Con la pareja por caracteres 2- Con la pareja por alcoholismo u otra alteración 3- Con otros familiares 4- Existencia de enfermos crónicos en el medio familiar 5- Problemática económica 6- Otros	34
31.....	Si tiene intentos de suicidio, forma de llevar a cabo los intentos por el enfermo (como variable 22 de 1 a 7)	35
32.....	La familia colabora en la toma del tto.: 1- Constantemente 2- Muchas veces 3- Alguna vez 4- Sólo cuando está mal	36
33.....	El paciente se encarga de su tto. y lo hace: 1- Con mucha rigurosidad 2- Escasas veces olvida una dosis 3- Con frecuencia olvida alguna dosis 4- Lo sigue regularmente 5- Lo abandona	37
34.....	Tipo constitucional 1- Pícnico 2- Leptosómico 3- No comprendidos en los anteriores	38
35.....	Autocatalogación en las dimensiones 1- Alegre y optimista 2- Triste y pesimista 3- No bien catalogado	39
36.....	Autocatalogación en la dimensión 1- Extrovertido 2- Introverso 3- No bien definido	40
37.....	Se autoconsidera responsable, autoexigente, metódico, ordenado, perfeccionista, pendiente de la limpieza y las normas: 1- De manera exagerada 2- Más de lo normal 3- Normal 4- Menos de lo normal	41
38.....	Año de nacimiento	42-43

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Castilla</u>
39.....	Año de iniciación de la enfermedad	44-45
40.....	Fase de iniciación 1- Depresión 2- Manía 3- Mixto	46
41.....	Relaciona el inicio con 1- Posparto 2- Muerte de un familiar 3- Enfermedad somática 4- Cambio de domicilio 5- Pérdida de trabajo 6- Cambios en el trabajo 7- Enfermedad de un familiar 8- Estrés diversos y otros	47
42.....	Año de iniciación de la fase contraria	48-49
43.....	Tipos de fases que presenta 1-Sólo depresiones 2-Depresión y manía o hipomanía	50
44.....	Para los bipolares, relación entre la intensidad de las fases 1- Las dos son igual de intensas, requiriendo ingresos y tto. fuertes 2- Fases depresivas graves y ligeras hipertímias que requieren tto. 3- Tiene depresiones graves e hipertímias subclínicas que no requieren tto. 4- Hipertímias graves y ligeras de depresiones que requieren tto. 5- Hipertímias graves y depresiones subclínicas que no requieren tto.	51
45.....	Para bipolares, frecuencia relativa 1- Gran predominio D. sobre M. 2- Moderado predominio D. sobre M. 3- Igualdad 4- Moderado predominio M. sobre D. 5- Gran predominio M. sobre D.	52
46.....	Tiene más de 4 fases al año (ciclador rápido) 1- Sí 2- No	53
47.....	Cambia de una fase a otra en el mismo episodio 1- Con frecuencia 2- Algunas veces 3- No	54
48.....	Aparecen otros síntomas (alucinaciones, delirios,..) 1- Existen en las primeras fases 2- Aparecen en la evolución 3- No desvanecen completamente	55

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
49.....	Las fases se desencadenan por un acontecimiento vital 1- Casi siempre 2- Con frecuencia 3- Alguna vez 4- Rara vez	56
50.....	La influencia estacional es 1- Muy manifiesta 2- Manifiesta 3- Poco manifiesta 4- Nada	57
51.....	Año de iniciación del tto. con litio	58-59
52.....	Nº ingresos antes del tto. con litio	60-61
53.....	Nº ingresos después del tto. con litio	62-63
54.....	Duración media de los ingresos antes del tto.	64-65-66
55.....	Nº ingresos por depresión antes del tto.	67-68
56.....	Nº ingresos por depresión después del tto.	69-70
57.....	Nº ingresos por manía antes del tto	71-72
58.....	Nº ingresos por manía después tto.	73-74
59.....	Duración media de los ingresos por depresión antes del tto.	75-76-77
60.....	Duración media de los ingresos por depresión después del tto.	78-79-80
61.....	Duración media de los ingresos por manía antes del tto.	1-2-3
62.....	Duración media de los ingresos por manía después del tto.	4-5-6
63.....	Duración media de los ingresos en general después del tto.	7-8-9
64.....	Requerimiento de ECT antes tto. 1- Sí 2- No	10
65.....	Requerimiento de ECT después del tto. 1- Sí 2- No	11
66.....	Intentos de suicidio antes del tto.	12
67.....	Intentos de suicidio después del tto.	13
68.....	Nº fases tratadas ambulatoriamente antes del tto.	14-15

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>NºCapítulo</u>
69.....	Número de fases tratadas ambulatoriamente después del tto	16-17
70.....	Número de fases depresivas tratadas ambulatoriamente antes del tto.	18-19
71.....	Número de fases depresivas tratadas ambulatoriamente después del tto.	20-21
72.....	Intensidad de las fases depresivas antes del tto. 4- Muy grave 3- Grave 2- Moderada 1- Leve	22
73.....	Intensidad de las fases depresivas después del tto. (de 1 a 4)	23
74.....	Número de fases maníacas tratadas ambulatoriamente antes del tto.	24-25
75.....	Número de fases maníacas tratadas ambulatoriamente después del tto.	26-27
76.....	Intensidad de las fases maníacas antes del tto. 1-Muy grave 2-Grave 3-Moderada 4- Leve	28
77.....	Intensidad de las fases maníacas después del tto. (de 1 a 4)	29
78.....	Valoración familiar de la intensidad de las fases depresivas antes y después del tto. 1- Más intensas antes del tto. 2- Igual de intensas 3- Más intensas después	30
79.....	Valoración familiar de la intensidad de las fases maníacas antes y después del tto (1 a 3)	31
80.....	Estimación de cuántas fases depresivas hubieran requerido ingreso de no haberse instaurado tto. rápido	32-33
81.....	Estimación de cuántas fases maníacas hubieran requerido ingreso de no haberse instaurado tto. rápido	34-35

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
82.....	El comienzo de las fases depresivas en relación a antes del tto. es: 1- Igual de anudo 2- Más lento 3- Mucho más lento	36
83.....	El comienzo de las fases maníacas en relación a antes del tto es : (1 a 3)	37
84.....	El paciente toma conciencia del comienzo de las fases depresivas: 1- Más que antes 2- Igual que antes 3- Menos que antes	38
85.....	El paciente toma conciencia del comienzo de las fases maníacas: (1 a 3)	39
86.....	La adaptación interfase es: 1- Mejor que antes del tto. 2- Completamente normal 3- Alguna deficiencia	40
87.....	Valoración de la eficacia del tto. por el enfermo y su familia 1- Excelente 2- Muy bueno 3- Bueno 4- Indiferente	41
88.....	Valoración médica personal de la eficacia del tto (1 a 4)	42
89.....	Actitud del paciente ante la aparición de una nueva fase 1- Muy positiva (trata de evitarlas y evitar los ingresos) 2- Positiva 3- Aceptación con cierta pasividad 4- Excesiva ansiedad anticipatoria que le descompensa 5- Aceptación y manejo de la fase, búsqueda de hospitalización como refugio, bajas laborales, etc.	43
90.....	Síntomas según el test de Leyton	44-45
91.....	Rasgos de personalidad según Leyton	46-47
92.....	Resistencia en el test de Leyton	48-49
93.....	Interferencia en el test de Leyton	50-51
94.....	Control en el CEP	52-53
95.....	Extroversión en el CEP	54-55
96.....	Paranoidismo en el CEP	56-57
97.....	Sinceridad en el CEP	57

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
98.....?	en el CEP	59
99.....	Diagnóstico	
.....		
.....		
<u>E Y O L U C I O N</u>		
.....	Nº Caso	1-2-3
100.....	Nº Entrevista	4-5
101.....	Fecha de la revisión (mes y año)	6-7-8-9
102.....	Horas transcurridas desde la última dosis a la extracción	10-11
103.....	Litemia	12-13-14
104.....	El enfermo está haciendo el tto. 1- Exactamente 2- Regular 3- Mal 4- Lo abandonó 5- Ignoramos	15
105.....	Tiempo que hace que sigue irregularmente el tto. (semanas)	16-17
106.....	Tiempo que hace que abandonó el tto. (semanas)	18-19
107.....	Estado clínico en la entrevista 1- Manía 2- Hipomanía 3- Eutimia 4- Subdepresión 5- Depresión 6- Distimia 7- Ciclotimia	20
108.....	Estado clínico en las 72 horas antes (1 a 7)	21
109.....	Estado clínico 7 días antes (1 a 7)	22
110.....	Estado clínico 1 mes antes (1 a 7)	23
111.....	Estado clínico 2 meses antes (1 a 7)	24
112.....	Si no está eutímico ¿existió algún acontecimiento vital? 1- Disgusto familiar 2- Pérdida familiar 3- Enfermedades 4- Problemas económicos 5- Otros sucesos	25

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
113.....	¿Existe situación estresante prolongada ultimamente? 1- Sí 2- No	26
114.....	Intensidad de la fase (1 a 4)	27
115.....	Duración de la fase (días)	28-29-30
116.....	Intento de suicidio en esta fase 1- Sí 2- No	31
117.....	La fase que se presenta, ¿hubiera requerido ingreso? 1- Sí 2- No	32
118.....	¿Requirió ingreso a pesar del tto.? 1- Sí 2- No	33
119.....	¿Ingresó por otra vía sin acudir a consulta? 1- Sí 2- No	34
120.....	Náuseas, vómitos 1- Sí 2- No	35
121.....	Tránsito intestinal 1- Estreñimiento 2- Normal 3- Diarrea moderada 4- Diarrea severa	36
122.....	Polidipsia 1- No 2- Algo 3- Mucha	37
123.....	Temblores 1- No 2- Discreto 3- Muy intenso	38
124.....	¿El temblor es reversible al dismi- nuir la dosis o la medicación aso- ciada? 1- Sí 2- No	39
125.....	Marcos 1- Sí 2- No	40
126.....	Astenia 1- No 2- Sí	

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Castilla</u>
127.....	Diskinesia 1- Si 2- No	42
128.....	Disminución de la memoria 1- No 2- Discreta 3- Intensa	43
129.....	Alteraciones de la creatividad 1- Si 2- No	44
130.....	Concomitancia con Parkinson 1-si	45
131.....	Otras alteraciones sfquicas,neuro- lógicas o musculares 1-Si 2-No	46
132.....	Peso 1-Adelgaza 2-Mantenido 3-Aumentado 4-Huy aumentado	47
133.....	Peso en la última entrevista	48-49-50
134.....	Talla	51-52
135.....	Concomitancia con diabetes 1-Si 2-No	53
136.....	Concomitancia con alteraciones dermatológicas 1-Si 2-No	54
137.....	Hipertensión 1- Si 2- No	55
138.....	ECG 1- Normal 2- Alterado	56
139.....	EEG 1- Normal 2- Alterado	57
140.....	Gammaografía tiroidea 1- Normal 2- Alterada	58

*Fuente: Anales*

<u>Nº Variable</u>	<u>Nombre de la variable</u>	<u>Nº Casilla</u>
142.....	Paratiroideos, valores de PTH 1- Normal 2- Alterado	60
143.....	Función renal, aclaramiento de creatinina.	61-62-63
144.....	Calcemia 1- Normal 2- Alterada	64
145.....	Sodio (1 ó 2)	65
146.....	Potasio (1 ó 2)	66
147.....	Colesterol (1 ó 2)	67
148.....	Acido úrico 1- Normal 2- Bajo 3- Alterado	68
150.....	Serie roja (1 ó 2)	70
151.....	Serie blanca 1- Normal 2- Leucocitosis 3- Leucopenia	71
152.....	Año que dejó el seguimiento en consulta.	72-73
153.....	Razones 1- Administrativa 2- Fallecimiento 3- Síntomas tóxicos 4- Sin recaídas 5- Otros (embarazo) 6- Otros (médicos)	74
154.....	Nº de hijos	75
155.....	Dosis	76-77-78-79
156.....	Entrevistas no codificadas (irrelevantes)	80

## C. E. P.

Apellidos y nombre: ..... Edad: ..... Sexo: .....  
v=4

Empresa: ..... Categoría: .....

Centro de enseñanza: ..... Curso: .....

	C	E	P	S	?
Puntuaciones	<input type="text"/>				
Centiles	<input type="text"/>				

### Instrucciones

A continuación encontrará una serie de preguntas. Se le pide que rodee con un círculo la contestación (SI o NO) que mejor refleje su manera de ser.

Lee primero la pregunta reposadamente, piense cuál es su conducta habitual en relación con lo que en ella se expone, y contéstela.

Rodee el signo de Interrogación sólo cuando le sea imposible decidirse entre el "SI" o el "NO", por los motivos que sean.

Procure contestar a todas las preguntas. No implican ninguna dificultad, y no hay nada malo en ellas. Si falseara las respuestas, no resultaría ni mejor ni peor, sino solamente distinto. Deba, por tanto, contestar poniendo en ellas toda su buena voluntad y sinceridad.

Contesta las preguntas sin pensar demasiado.

**NO VUELVA LA HOJA HASTA QUE SE LE INDIQUE**



Autor: J. L. PINILLOS.

Copyright © 1973, by Técnicas Específicas Asociadas, S. A., Madrid. - Edita: Ediciones TEA, S. A. - C/ Emp. Bequeriana de Zibegón, s/n. - Madrid - 1972. Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados. Cál. Aguirre Compens.- Olegario, 7.-Madrid-3. Depósito Legal M. 8.106 - 1972

1.	¿Tiende a reducir sus amistades a un grupo reducido? ... ..	SI ? NO	1
2.	¿Se encuentra a gusto entre mucha gente? ... ..	SI ? NO	2
3.	¿Le gusta más actuar que pensar lo que hay que hacer? ... ..	SI ? NO	3
4.	Cuando se malen con Vd. ¿suele tener respuesta a punto? ... ..	SI ? NO	4
5.	¿Suele a menudo con proyectos que no se realizan nunca? ... ..	SI ? NO	5
6.	De pequeño, ¿era obediente? ... ..	SI ? NO	6
7.	¿Es Vd. rápido y seguro en sus actos? ... ..	SI ? NO	7
8.	¿Responde Vd. con dureza cuando alguien le alaca? ... ..	SI ? NO	8
9.	¿Le molesta tener que hacer nuevas amistades? ... ..	SI ? NO	9
10.	¿Deje a veces para mañana lo que podía hacer hoy? ... ..	SI ? NO	10
11.	¿Toma su trabajo con naturalidad, esto es, sin preocuparse más de lo necesario? ... ..	SI ? NO	11
12.	¿Se disgusta con facilidad? ... ..	SI ? NO	12
13.	¿Le gusta recordar momentos felices de su vida pasada? ... ..	SI ? NO	13
14.	Cuando promete algo, ¿lo cumple siempre, aunque sea muy desfavorable para Vd.? ... ..	SI ? NO	14
15.	¿Es un poco tímido con las personas de otro sexo? ... ..	SI ? NO	15
16.	¿Actúa sin contemplaciones cuando sospecha que alguien se la quiera jugar? ... ..	SI ? NO	16
17.	¿Se enfurece alguna vez? ... ..	SI ? NO	17
18.	¿Hay ocasiones en que se siente muy solo? ... ..	SI ? NO	18
19.	¿Cree que las dificultades sólo dañan a los débiles? ... ..	SI ? NO	19
20.	¿Le molesta mucho llegar tarde a una cita? ... ..	SI ? NO	20
21.	¿Suelen ocurrírsele las respuestas cuando ya ha pasado la ocasión? ... ..	SI ? NO	21
22.	¿Ha fantaseado alguna vez? ... ..	SI ? NO	22
23.	¿Le irrita mucho que alguien no conteste a sus cartas? ... ..	SI ? NO	23
24.	¿Tiende a ser escrupuloso en el cumplimiento de sus obligaciones? ... ..	SI ? NO	24
25.	¿Lo suele pasar muy bien en las fiestas y reuniones sociales? ... ..	SI ? NO	25
26.	Al decir algo, ¿suele tener en cuenta lo que van a pensar los demás? ... ..	SI ? NO	26
27.	¿Es propenso a cambiar de humor sin causa justificada? ... ..	SI ? NO	27
28.	¿Le gusta gastar bromas a la gente? ... ..	SI ? NO	28
29.	¿Le han cogido alguna vez en una mentira? ... ..	SI ? NO	28
30.	¿Se le va a veces la imaginación cuando trata de concentrarse en algo? ... ..	SI ? NO	30
31.	¿Se considera a sí mismo como un individuo nervioso? ... ..	SI ? NO	31
32.	¿Se le ocurre con frecuencia lo que debería haber hecho cuando ya ha pasado el momento? ... ..	SI ? NO	32
33.	¿Le molesta mucho perder en el juego? ... ..	SI ? NO	33
34.	¿Cree Vd. que, despreciadamente, es verdad lo de "plena mal y acertada"? ... ..	SI ? NO	34
35.	¿Le resulta fácil, por lo general, hacer nuevas amistades? ... ..	SI ? NO	35
36.	¿Ha tenido alguna vez la extraña sensación de ser distinto de como era antes? ... ..	SI ? NO	36
37.	Cuando está trabajando, ¿le molesta mucho que le interrumpan? ... ..	SI ? NO	37
38.	¿Cree que abundan las personas envidiosas? ... ..	SI ? NO	38
39.	¿Toma muy "a pecho" su trabajo? ... ..	SI ? NO	39
40.	¿Se distrae a menudo en el curso de una conversación? ... ..	SI ? NO	40
41.	¿Le critican más de lo que merece? ... ..	SI ? NO	41
42.	¿Se alegra de verdad si un enemigo suyo consigue un éxito mercedo? ... ..	SI ? NO	42
43.	¿Le divierten las reuniones y fiestas más que ninguna otra cosa? ... ..	SI ? NO	43
44.	¿Tiene a veces preocupaciones que no le dejan dormir? ... ..	SI ? NO	44
45.	Modestia aparte, ¿lo juzga Vd. superior a la mayoría de la gente? ... ..	SI ? NO	45
46.	¿Murmura Vd. de vez en cuando? ... ..	SI ? NO	46
47.	¿Suele pasarlo bien en las fiestas y reuniones sociales? ... ..	SI ? NO	47
48.	¿Se considera Vd. una persona algo solitaria? ... ..	SI ? NO	48
49.	¿Se siente a veces deprimido y cansado, sin ninguna razón determinada? ... ..	SI ? NO	49
50.	¿Tiene Vd. a veces pensamientos o deseos que le asustarían si se supieran? ... ..	SI ? NO	50
51.	¿Tiende Vd. a quedarse callado cuando se encuentra entre personas que conoce poco? ... ..	SI ? NO	51
52.	¿Se encuentra a veces sobrio de alegría, y a veces francamente agotado? ... ..	SI ? NO	52

CONTINUE EN LA PAGINA SIGUIENTE

C	E	P	S	T

53.	¿Se interpreta mal muchas de las cosas que Ud. dice o hace?	SI	?	NO	53
54.	¿Le gusta averiguar los motivos ocultos de la conducta ajena?	SI	?	NO	54
55.	¿Busle decir la última palabra en las discusiones?	SI	?	NO	55
56.	¿Responde en seguida a todas las cartas que recibe?	SI	?	NO	56
57.	¿Se considera a sí mismo como una persona habladora?	SI	?	NO	57
58.	¿Prefiere los trabajos de acción a los de pensamiento?	SI	?	NO	58
59.	¿Se conduce con igual corrección en su casa que en visita?	SI	?	NO	59
60.	¿Le gusta hacer nuevas amistades?	SI	?	NO	60
61.	¿Le depriime o le aburre estar solo?	SI	?	NO	61
62.	¿Le gusta meterse en asuntos que requieren energía y rapidez de acción?	SI	?	NO	62
63.	¿Piensa con frecuencia en los buenos tiempos pasados?	SI	?	NO	63
64.	¿Habla a veces de lo que no sabe?	SI	?	NO	64
65.	¿Cree que es imposible confiar de verdad en nadie?	SI	?	NO	65
66.	¿Le ocurre a menudo que una idea tonta le venga insistentemente a la imaginación?	SI	?	NO	66
67.	¿Le considera la gente como una persona animada?	SI	?	NO	67
68.	¿Sabe aguantar bien a las personas que abusan de su autoridad?	SI	?	NO	68
69.	¿Ha dejado alguna vez de cumplir su palabra?	SI	?	NO	69
70.	¿Suele tener un humor bastante igual?	SI	?	NO	70
71.	¿Le duele mucho que lo traten socamente?	SI	?	NO	71
72.	¿Se conforma cuando no se sabe con la suya?	SI	?	NO	72
73.	¿Se siente muy herido en sus sentimientos cuando la gente es desconsiderada con Ud.?	SI	?	NO	73
74.	¿Presume a veces más de lo debido?	SI	?	NO	74
75.	¿Le gusta dirigir grupos, reuniones, etc.?	SI	?	NO	75
76.	¿Se considera a sí mismo una persona alegre y optimista?	SI	?	NO	76
77.	¿Ha tenido alguna vez apuros económicos?	SI	?	NO	77
78.	¿Le ha convencido la vida de que para hacerse respetar hay que ser duro?	SI	?	NO	78
79.	Si alguien se mete con Ud., trata por todos los medios de darle su merecido?	SI	?	NO	79
80.	¿Se pone a veces tan nervioso que no puede permanecer sereno?	SI	?	NO	80
81.	En general, ¿le gustan las fiestas de sociedad?	SI	?	NO	81
82.	¿Se considera a sí mismo como una persona animada?	SI	?	NO	82
83.	¿Está convencido de que en esta vida es necesario ser un poco "zorro" con la gente?	SI	?	NO	83
84.	¿Cree que al que destaca, en seguida tratan de hundirlo?	SI	?	NO	84
85.	¿Llega alguna vez tarde a su trabajo?	SI	?	NO	85
86.	¿Se siente deprimido a veces sin saber exactamente por qué?	SI	?	NO	86
87.	Cuando hace algo mal, ¿piensa mucho en ello?	SI	?	NO	87
88.	¿Cambia de humor con facilidad?	SI	?	NO	88
89.	¿Cree que la vida ha sido justa con Ud.?	SI	?	NO	89
90.	¿Le gusta tener muchas relaciones sociales?	SI	?	NO	90
91.	¿Ha hecho alguna vez algo de lo que tenga que avergonzarse?	SI	?	NO	91
92.	Sinceramente, ¿se considera capaz de hacer las cosas mejor que la mayoría?	SI	?	NO	92
93.	¿Cree que la gente habla de Ud. con frecuencia?	SI	?	NO	93
94.	¿Ha perdido el control de sus nervios alguna vez?	SI	?	NO	94
95.	¿Protesta siempre que se comete una injusticia con Ud.?	SI	?	NO	95
96.	¿Se siente algo unas veces y desgraciado otras, sin que haya razones claras para ello?	SI	?	NO	96
97.	¿Le resulta difícil participar de la alegría general en las reuniones y fiestas?	SI	?	NO	97
98.	De ordinario, ¿es usted una persona despreocupada?	SI	?	NO	98
99.	¿Le cambia fácilmente el humor según le vayan las cosas?	SI	?	NO	99
100.	¿Pararía Ud. impuestos aun sabiendo que nadie le iba a descubrir si no los pagaba?	SI	?	NO	100
101.	¿Le gusta ajustar su vida a ideales y normas rígidas?	SI	?	NO	101
102.	¿Es Ud. infeliz cuando tiene la razón?	SI	?	NO	102
103.	¿Le gustan los trabajos que requieren mucho cuidado y atención a los detalles?	SI	?	NO	103
104.	¿Hay ocasiones en que lo único que le apetece es estar solo y que le dejen en paz?	SI	?	NO	104

CONTINUE EN LA PAGINA SIGUIENTE

C	E	P	S	T

105. ¿Cree Ud. que, en realidad, el mundo está gobernado por poderes secretos que poquísimas gente conoce? ... SI ? NO 105
106. ¿Le gusta permanecer en segundo término en las fiestas y reuniones públicas? ... SI ? NO 106
107. ¿Cree que un puñado de hombres decididos puede reformar la sociedad? ... SI ? NO 107
108. ¿Hay nociones en que las preocupaciones le tienen despierto mucho tiempo? ... SI ? NO 108
109. ¿Reconoce que tiene el genio un poco violento? ... SI ? NO 109
110. ¿Entre las personas que conoce, ¿hay alguna que le sea profundamente antipática? ... SI ? NO 110
111. ¿Le parece que muchas de las cosas que le han salido mal se deben a envidias y enemistades personales? ... SI ? NO 111
112. ¿Opina que la mujer debe gozar de igual libertad que el hombre? ... SI ? NO 112
113. Cuando algo le sale mal, ¿lo olvida en seguida? ... SI ? NO 113
114. Por lo general, ¿es Ud. quien da el primer paso para establecer una nueva amistad? ... SI ? NO 114
115. ¿Se equivoca con frecuencia? ... SI ? NO 115
116. ¿Disfruta en las manifestaciones de entusiasmo colectivo, como el fútbol, los toros, etc.? ... SI ? NO 116
117. Por lo general, ¿mantiene Ud. ocultos sus propósitos? ... SI ? NO 117
118. Cuando no se sale con la suya, ¿se conforma fácilmente? ... SI ? NO 118
119. ¿Se le ha criticado más de lo debido? ... SI ? NO 119
120. ¿Encuentra que en la sociedad actual no se puede uno fiar de nadie? ... SI ? NO 120
121. ¿Le cuesta mucho olvidar las ofensas, aunque las haya perdonado desde el primer momento? ... SI ? NO 121
122. Cuando se le mete algo en la cabeza, ¿tanta por todos los medios de realizarlo? ... SI ? NO 122
123. ¿Le mira la gente mucho cuando va por la calle? ... SI ? NO 123
124. Durante los últimos cinco años, ¿ha ocupado algún cargo directivo en juntas deportivas, benéficas, sociales, etc.? ... SI ? NO 124
125. ¿Cambia de aficiones con facilidad? ... SI ? NO 125
126. ¿Se le va a veces la imaginación, de forma que pierda el hilo de lo que está haciendo o diciendo? ... SI ? NO 126
127. Cuando está deprimido, ¿busca alguien que le anime? ... SI ? NO 127
128. ¿Hay ocasiones en que se siente solo en medio de la gente? ... SI ? NO 128
129. Si llega tarde a una conferencia, ¿preferiría quedarse en pie mejor que atravesar la sala para sentarse? ... SI ? NO 129
130. ¿Ha recaudado alguna vez fondos para una causa que le interesa? ... SI ? NO 130
131. ¿Le gusta más el teatro que el baile? ... SI ? NO 131
132. ¿Ha echado alguna vez una bronca a un subordinado por no haberle tenido a tiempo un trabajo? ... SI ? NO 132
133. Cuando se encarga de algo, ¿prefiere asumir la responsabilidad Ud. solo? ... SI ? NO 133
134. ¿Cree que el respeto a las costumbres sociales constituye un aspecto esencial de la vida humana? ... SI ? NO 134
135. ¿Suele tomarse más responsabilidades y quehaceres de los que le corresponden? ... SI ? NO 135
136. ¿Le desagrada la disciplina? ... SI ? NO 136
137. ¿Pasa a veces por períodos en que se siente muy solo? ... SI ? NO 137
138. ¿Ha experimentado en la vida muchas amarguras? ... SI ? NO 138
139. Por lo general, ¿comprende mejor los problemas estudiándolos Ud. solo que discutiéndolos con otros? ... SI ? NO 139
140. Si un camarero le sirve mal, ¿le llama Ud. la atención? ... SI ? NO 140
141. Si alguien murmura de Ud., ¿le planta cara abiertamente? ... SI ? NO 141
142. ¿Hay asuntos que le irrita que se toquen delante de Ud.? ... SI ? NO 142
143. ¿Le molesta que le observen mientras trabaja? ... SI ? NO 143
144. ¿Le gusta intervenir en la organización de fiestas, reuniones, etc.? ... SI ? NO 144
145. ¿Ha sentido envidia alguna vez? ... SI ? NO 145

O	E	P	S	T