

¹Departamento de Psiquiatría,
Campus Oriente Facultad de
Medicina Universidad de Chile.
Santiago, Chile.

²Grupo de Trabajo de
Enfermedades del Ánimo,
Sociedad Chilena de Psiquiatría,
Neurología y Neurocirugía.
Pontificia Universidad Católica de
Chile. Santiago, Chile.

³Programa Psiquiatría Adultos
Universidad Diego Portales.
Santiago, Chile.

⁴Complejo Asistencial Dr. Sótero
del Río. Santiago, Chile.

El trabajo no recibió
financiamiento.

Recibido el 17 de enero de 2023,
aceptado el 11 de septiembre
de 2023.

Correspondencia a:
Dr. Francisco Vandeputte M.
Médico EDF (Minsal) en CESFAM
Renca, Servicio Metropolitano
Occidente.
francisco.vandeputte@renca.cl

Factores de Protección en el Trastorno Afectivo Bipolar: Una Revisión Narrativa de la Literatura

PEDRO RETAMAL C.^{1,2}, FRANCISCO VANDEPUTTE M.²,
TOMÁS MASSMAN B.^{2,3,4}

Understanding Bipolar Disorder: Risk Factors & Protective Measures

Bipolar Affective Disorder (BD) is a severe mental pathology characterized by recurrent mood episodes that usually cycle between two opposite poles: mania or hypomania and depression. It has a high level of morbidity/mortality (i.e., cardiovascular disease, cognitive impairment, altered functionality, and absenteeism from work) and associated substantial socioeconomic costs. The most dramatic outcome is death by suicide, which occurs in 5% to 15% of patients. Early detection plays a vital role in modifying the natural course of the disease. It is essential to determine the disease's risk and specific protective factors to prevent its occurrence, delay its appearance, and reduce its deterioration effects. Characteristics such as genetic profile, cognitive reserve (partially explained by educational level and premorbid intelligence), chronotype (particularly morning chronotype), personality aspects (including resilience and hyperthymic temperament), the absence of substance use and childhood maltreatment, in addition to an adequate support network, have been associated with a lower impact in the onset and course of the disease. Once present, interventions -both in the early and late stages (i.e., specific pharmacotherapy and psychotherapy, dietary factors, physical activity, and judicious use of antipsychotics)-can play a protective role against the appearance of the disease and the severity of its mood episodes.

(Rev Med Chile 2023; 151: 764-774)

Key words: Bipolar Disorder, Protective Factors, Prevention.

RESUMEN

El Trastorno Afectivo Bipolar es una patología mental grave, de curso cíclico, caracterizada por episodios anímicos recurrentes que habitualmente transcurren entre dos polos opuestos: la manía o hipomanía y la depresión. Cuenta con una elevada morbimortalidad (enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, alteración de la funcionalidad y ausentismo laboral) y costo socioeconómico asociado, siendo su desenlace más dramático la muerte por suicidio (el cual sucede en 5% a 15% de los pacientes). La detección precoz juega un rol importante en modificar el curso natural de la enfermedad; un elemento fundamental, junto con determinar los factores de riesgo para TAB, consiste en la identificación de factores protectores específicos, de modo que la enfermedad no se presente, y de serlo así, sea más tarde y con menor deterioro. Características tales como el perfil genético, la reserva cognitiva (explicada en parte por el nivel educacional y la inteligencia premórbida), el cronotipo (en particular el cronotipo matutino), aspectos de personalidad (que incluyen la resiliencia y el temperamento hipertímico), la ausencia de consumo de

sustancias y maltrato infantil, además de una adecuada red de apoyo, se han asociado con un menor impacto en relación al inicio y curso de la enfermedad. Una vez presente, intervenciones tanto en la etapa temprana como tardía (farmacoterapia y psicoterapias específicas, factores dietéticos, actividad física y uso juicioso de antipsicóticos), pueden jugar un rol protector en relación a la aparición y/o gravedad de los episodios anímicos.

Palabras clave: Trastorno Bipolar; Factores Protectores; Prevención.

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad mental crónica y recurrente, caracterizada por alteraciones fásicas de las áreas afectiva, cognitiva y de energía. Éstas se manifiestan de manera episódica en manías, hipomanías y depresiones, con un impacto asociado en la funcionalidad del paciente.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su 5ta edición (DSM 5), subclasifica el TAB como TAB I, TAB II, ciclotimia y categorías residuales de formas atípicas que no cumplen criterios para los subtipos anteriormente mencionados¹. El criterio diagnóstico para el TAB I requiere exclusivamente de la aparición de un episodio maníaco, mientras que el TAB II exige la presencia mínima de un episodio depresivo y al menos un episodio hipomaniaco^{1,2}. La CIE-11, publicada el 2019, incluye también una sección sobre el TAB³.

A nivel internacional la prevalencia de vida del TAB I oscila entre 0,6-1% y del TAB II entre 0,4-1%⁴. En Chile, se ha informado una prevalencia de vida del TAB I de 1,9%⁵. Alrededor del 70% de los casos se inician antes de los 20-25 años^{6,7}. Ocupa el lugar número 17 en la lista de enfermedades con mayor carga de discapacidad⁸. Aproximadamente 5% (formas más leves) al 15% (cuadros más graves) de los pacientes se suicidan, tasa que es 20 a 30 veces mayor que en la población general^{7,9}.

Factores tales como la alta prevalencia, edad de inicio precoz, curso crónico recurrente y las elevadas tasas de discapacidad y mortalidad asociada a la enfermedad¹⁰ influyeron para que en el año 2013 el TAB fuera incluido a nivel nacional entre las Garantías Explícitas en Salud (problema de salud n°75), con posterior actualización en el año 2018¹¹.

Es relevante el enfoque de intervención temprana de la enfermedad, consistente en la detección y tratamiento del primer episodio de manía, así como la identificación y manejo de los individuos con alto riesgo de desarrollar TAB. La

implementación de estrategias de intervención temprana permite prevenir y disminuir la discapacidad, el deterioro psicosocial y cognitivo, las comorbilidades y reducir la mortalidad por suicidio^{6,12,13,14,15}. Una mejor evolución se facilita por la eficacia del tratamiento en fases tempranas, con mejores respuestas a fármacos menos agresivos⁹. En contraposición, la recurrencia de episodios conduce a daños estructurales, funcionales y cognitivos⁷.

Dentro de las estrategias de intervención temprana se consideran el diagnóstico precoz, el conocimiento de los factores de riesgo, el acceso temprano a la atención de salud y el manejo de los llamados factores de protección para el desarrollo y curso del TAB. La prevención efectiva se enfoca en fortalecer los factores protectores y reducir los factores de riesgo, entendiendo a dichos factores como características que disminuyen o aumentan la probabilidad de un desenlace negativo, respectivamente. Nuestro artículo se enfocará principalmente en identificar factores protectores, considerando también algunos factores de riesgo cuya prevención o ausencia constituye un factor protector; si bien se intentará ser exhaustivo, no se incluyen la totalidad de los factores protectores encontrados hasta la actualidad en TAB. Dividiremos los factores analizados desde el enfoque biopsicosocial:

- A. Factores protectores biológicos:
 - I. Genéticos
 - II. Reserva cognitiva
 - III. Cronotipo
- B. Factores protectores psicológicos:
 - I. Temperamento hipertímico y resiliencia psicológica
- C. Factores protectores sociales:
 - I. Ausencia de consumo de sustancias
 - II. Ausencia de maltrato infantil
 - III. Red de apoyo
- D. Factores protectores en etapa temprana
- E. Factores protectores en etapa avanzada

A. Factores protectores biológicos

I. Factores de protección genéticos

La heredabilidad estimada del TAB oscila entre 70 a 90%, pero el esclarecimiento de su base genética sigue siendo un desafío. Los estudios de asociación genómica han transformado la comprensión del TAB, proporcionando la primera evidencia reproducible de marcadores genéticos específicos y una arquitectura altamente poligénica que se superpone con la de otros trastornos, como esquizofrenia, depresión mayor, entre otras¹⁶. A la fecha no hay evidencia de formas monogénicas de TAB, pero variantes genéticas comunes en conjunto representan alrededor del 25% de la heredabilidad del TAB y su sumatoria explicaría la manifestación clínica de la enfermedad. La mayor parte del riesgo hereditario de TAB permanece sin explicación¹⁷.

Ginns et al.¹⁸ vincularon regiones específicas de ADN en el cromosoma 4p (D4S2949) y 4q (D4S397) con el bienestar mental, estudiando un grupo étnico Amish con alta incidencia de TAB. Al estudiar el perfil genético de múltiples generaciones, se observó que los sujetos con estos alelos finalmente no sufrieron la enfermedad, postulándose que éstos podrían prevenir o modificar las manifestaciones clínicas del TAB y quizá otras enfermedades del ánimo. En este mismo grupo Amish, se encontró que el Síndrome Ellis-van Creveld (EvC) es un factor protector de TAB. Se plantea que la disrupción en la vía de señalización intracelular mediada por la proteína sonic hedgehog -causante de EvC-, sería también responsable de impedir la manifestación del TAB en estos individuos. En este grupo étnico ningún sujeto con este enanismo condrodisplásico desarrolló TAB¹⁹, concluyéndose que el EvC confiere protección para TAB y se asociaría a bienestar mental. Pickard et al.²⁰ identificaron, a través de estudios de caso control, un alelo de delección dentro de un haplotipo protector en la región no traducida tres prima (3' UTR) del gen GRIK4 del receptor de glutamato que se asoció negativamente con el TAB.

Existen estudios que ligan la edad paterna con la probabilidad de desarrollar TAB en la descendencia. Uno de ellos encontró que el riesgo era 37% mayor para los niños nacidos de padres mayores de 54 años comparado con los hijos de padres menores¹⁹. Otro estudio de cohorte utilizó comparaciones entre hermanos, concluyendo que

los hijos nacidos de padres mayores de 45 años tenían 24 veces más riesgo de desarrollar TAB en comparación a sus hermanos mayores nacidos de padres entre 20 y 24 años²¹. Esto se explicaría por el aumento con la edad del riesgo de mutaciones en la espermatogénesis; a los 40 años las células germinales han realizado el triple de meiosis, en comparación con población más joven^{22,23}.

II. Reserva cognitiva

El concepto de reserva cognitiva (RC) nace de la observación de la falta de relación directa entre el grado de daño cerebral y las manifestaciones clínicas de éste. Se refiere a la resiliencia del cerebro para hacer frente a los cambios neuropatológicos y minimizar las manifestaciones clínicas (Stern^{24,25} y Barnet et al.²⁶) y se han realizado numerosos estudios sobre su rol en el TAB. Como ejemplos, Forcada et al.²⁷ y Anaya et al.²⁸ estudiaron la RC en individuos con TAB utilizando un score compuesto que mide nivel educacional, CI premórbido y logros ocupacionales, demostrando una asociación positiva entre la reserva cognitiva y el funcionamiento neurocognitivo y psicosocial de estos pacientes. Xiaoling et al.²⁹ concluyen que los enfermos bipolares presentarían peor desempeño cognitivo y funcionamiento psicosocial que los controles sanos y observaron que el nivel educacional y la inteligencia premórbida se asocian positivamente con el funcionamiento psicosocial y el rendimiento en múltiples dominios cognitivos evaluados. Así, la RC pareciera ser un factor protector respecto a la severidad clínica, el declive cognitivo y el funcionamiento psicosocial de los pacientes con TAB.

III. Cronotipo

El cronotipo describe la preferencia individual para organizar las actividades diarias en la mañana o en la tarde, definiéndose como matutino o vespertino respectivamente. Varios estudios han demostrado que el cronotipo vespertino es predictor de mayor sintomatología depresiva y de mayor vulnerabilidad a TAB^{30,31,32,33}; Chelminsky et al.³⁰ encontraron mayor incidencia de cronotipo vespertino entre jóvenes con síntomas depresivos. Janokowsky et al.³¹ estudiaron la asociación entre un componente específico del cronotipo el afecto matutino (facilidad de transición del sueño a vigilia al despertar en la mañana), y la incidencia de síntomas depresivos, evidenciándose que los

pacientes con mayor afecto matutino presentaban menor sintomatología depresiva. Los pacientes con TAB y cronotipo vespertino presentarían cambios de humor rápidos, mayores tasas de recurrencia y una edad más temprana de inicio de enfermedad³⁴.

De esta manera el cronotipo matutino se plantea como un factor protector para TAB y depresión, otorgando mayor bienestar psicológico a los pacientes³⁵.

B. Factores protectores psicológicos

I. Temperamento hipertímico y resiliencia psicológica

La resiliencia psicológica se define como la capacidad para adaptarse a circunstancias adversas. Está determinada por características individuales y una adecuada red de apoyo familiar y externa. Los temperamentos afectivos influyen en la resiliencia y, entre ellos, el temperamento hipertímico (TH) se asocia positivamente a ella³⁶. Angst et al.³⁷ señalaron que los temperamentos afectivos serían un factor determinante para el riesgo de depresión y manía, postulando una continuidad entre temperamentos afectivos y trastornos del ánimo.

Kesebir et al.³⁸ concluyeron que tanto el trauma infantil como el temperamento ansioso tienen una asociación negativa con la resiliencia psicológica de los pacientes con TAB. Soares et al.³⁹ describen la resiliencia psicológica como moderador de la asociación entre el trauma infantil y los síntomas depresivos en pacientes con TAB.

Varios estudios han demostrado la asociación del temperamento con la conducta suicida⁴⁰. Pompili et al.⁴¹ y Rhimer et al.⁴² describen que aquellos temperamentos afectivos con componente depresivo se asocian con ideación suicida; por el contrario, para el TH no existiría dicha asociación. Vásquez et al.⁴³ señalan que los pacientes con TAB con TH tienen menor ideación suicida comparado con aquellos con temperamento ciclotímico. En relación a la funcionalidad de los pacientes, Sakai et al.⁴⁴, al estudiar los distintos temperamentos, concluyen que los pacientes con TH estarían “hiperadaptados” al lugar de trabajo, lo cual se traduce en mejor capacidad para enfrentar los estresores laborales. La resistencia al estrés laboral es liderada por los hipertímicos.

Considerando lo anterior, el temperamento hipertímico y la resiliencia psicológica consti-

tuirían factores protectores para sintomatología depresiva, suicidalidad y desadaptación laboral en pacientes con TAB.

C. Factores protectores sociales

I. Ausencia de consumo de sustancias

Existe evidencia creciente en relación al consumo de sustancias como factor de riesgo de inicio de TAB; dentro de ellas la más estudiada es la marihuana. Una revisión sistemática⁴⁵, que estudió el impacto del uso de marihuana en el inicio y curso del TAB, encontró una asociación “dosis respuesta” entre el consumo de marihuana y la edad de inicio de enfermedad; se encontró diferencia significativa en la edad de debut de enfermedad entre los grupos con menor consumo (sin consumo o consumo menor a 10 veces al mes) y mayor consumo (con trastorno por uso de marihuana de hasta 5 años), con inicio de enfermedad a los 23 vs 18 años, respectivamente. Esto ha sido objetivado en estudios previos con énfasis en la edad de inicio del TAB⁴⁶. Estudios prospectivos posteriores han confirmado lo encontrado anteriormente, sin hallar diferencias con respecto al sexo ni a la presencia de TAB con sintomatología psicótica⁴⁷, objetivando que la edad precoz de inicio de consumo estaría asociada también con el desarrollo de la enfermedad⁴⁸. Estudios primarios, tanto de cohorte prospectivo como de corte transversal, han encontrado también que el consumo de cocaína, tabaco y OH (ésta última en edad más tardía) promoverían la aparición de la enfermedad⁴⁹.

II. Ausencia de maltrato infantil

El maltrato infantil hace referencia a eventos traumáticos tales como violencia y abuso sexual, físico o psicológico. Se estima que uno de cada cuatro niños experimenta maltrato⁵⁰. El maltrato infantil se asocia con mayor vulnerabilidad a las enfermedades mentales: aumenta el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos y se asocia con una edad de inicio más temprana y un curso clínico más severo de enfermedad^{51,52}. Se han descrito varios mecanismos biológicos por los cuales el maltrato infantil puede aumentar el riesgo de aparición de trastornos del ánimo y su progresión. Estos incluyen: inflamación, alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), procesos genéticos y epigenéticos, así como cam-

bios imagenológicos cerebrales estructurales y funcionales.

Los pacientes con trastorno bipolar reportan altos niveles de maltrato infantil^{53,54}, con estimaciones tan altas como 57%⁵⁵. El maltrato infantil aumenta el riesgo de TAB y se asocia a una edad más temprana de aparición⁵⁶; Gilman et al.⁵⁷ encontraron que el abuso físico y sexual infantil se asocian con mayor riesgo de un primer episodio maníaco y de episodios recurrentes. Una asociación entre el maltrato infantil y los síntomas prodrómicos también se ha reportado en el TAB⁵⁸, lo cual sugiere que el maltrato infantil puede contribuir a la vulnerabilidad a la enfermedad antes del inicio del primer episodio maníaco.

El maltrato infantil en el contexto del trastorno bipolar también se asocia con un curso de enfermedad más pernicioso, incluyendo mayor frecuencia y severidad de los episodios anímicos, peor respuesta a tratamiento, mayor riesgo de comorbilidades, ciclos rápidos, hospitalizaciones y conductas suicidas⁵⁹⁻⁶⁴. El vínculo entre el maltrato infantil y el aumento de la prevalencia de comportamientos relacionados con el suicidio es de particular importancia, dada la alta tasa de ideación, intentos y suicidio completado en el TAB^{65,66}.

De esta forma, la crianza infantil en un ambiente favorable, protegido y seguro, libre de experiencias adversas, constituye un factor protector para el desarrollo y curso de TAB.

III. Red de apoyo

Los pacientes con TAB experimentan altos niveles de angustia psicológica⁶⁷, que implica emociones desagradables con síntomas de ansiedad y depresión⁶⁸; además, cuentan con deficiente red de apoyo social⁶⁹, entendida como la disponibilidad y calidad de relaciones interpersonales cercanas⁷⁰. Esto los predispone a presentar ingresos bajos, educación deficiente y mala calidad de vida^{12,13}.

Si bien la evidencia disponible en relación al rol de la red de apoyo como factor protector para TAB requiere mayor investigación, hay estudios claros que apuntan en esa dirección; Warren et al.⁷¹ percibieron que los pacientes que gozan de mejor red de apoyo experimentan índices más bajos de angustia psicológica, tendencia más notoria en sujetos de bajo nivel socioeconómico en comparación al grupo de mayores ingresos. Cohen et al.⁷² demostraron que niveles más bajos de apoyo social predicen mayor recurrencia de episodios

depresivos en TAB I, mientras que Johnson S. et al.⁷³ comprobaron que las personas con poca red de apoyo tardan más en recuperarse de los episodios depresivos. En esa misma línea, Johnson L. et al.⁷⁴ investigaron los efectos del apoyo social en la remisión y recaída en TAB, encontrando un apoyo social significativamente más bajo en pacientes en remisión parcial en comparación con aquellos en remisión total; los pacientes que recayeron durante un período de seguimiento de 1 año, percibieron un nivel significativamente más bajo de apoyo social que los pacientes sin recidiva. Por este motivo, plantean que una adecuada red de apoyo constituiría un factor protector para mantener la remisión y alcanzar la recuperación.

D. Factores protectores en etapa temprana

Diversos grupos de investigación^{75,76} han establecido y testeado criterios clínicos para identificar a la población con alto riesgo de transición desde una etapa prodrómica a un primer episodio de manía (Tabla 1). La pesquisa de estos elementos orienta a realizar un diagnóstico precoz y una intervención temprana, que permite disminuir la gravedad y posponer la expresión de la enfermedad (Tabla 2). El retraso en el inicio del tratamiento, relacionado con demora o error diagnóstico, se asocia con mayor duración de los episodios depresivos, menor tiempo de eutimia y peor funcionamiento en la adultez⁸⁰.

Existe escaso consenso respecto a la estrategia terapéutica más efectiva en prevenir la progresión sintomática en niños con alto riesgo de desarrollar TAB (Tabla 3). En general los padres de estos niños con probable TAB estarían mejor dispuestos a aceptar intervenciones psicosociales antes que farmacológicas⁸³.

Saraf et al.⁷ realizaron una revisión sistemática en relación a la efectividad de los tratamientos psicológicos y farmacológicos para la intervención temprana en personas con alto riesgo de desarrollar TAB. Los estudios que evaluaron la eficacia de las psicoterapias asociaron la Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness (MBCTC) con mejoría en los índices de ansiedad y regulación emocional, mientras que la Terapia de Ritmo Social e Interpersonal (IPSRT) ayudó a la normalización del sueño y los ritmos circadianos. Tanto la Psicoterapia Psicoeducativa Familiar Individual (FPPE) como la Terapia Centrada en la Familia

Tabla 1. Características de episodio depresivo predictoras de TAB^{47,48}

Inicio antes de los 20 años
Episodios frecuentes > 5 y breves < 3 meses
Respuesta hipomaniaca-maniaca con antidepresivos/estimulantes
Resistencia terapéutica errática a antidepresivos; mejoría transitoria con nueva aparición de síntomas depresivos
Síntomas atípicos: hiperfagia, aumento de peso, hipersomnias, activación de libido
Síntomas psicóticos
Temperamento hipertímico
Personalidad especial: extraños-curiosos-estrambóticos, bohemios, habilidades artísticas, seductores, promiscuos, creatividad elevada
Trastorno límite de la personalidad, episodios de autoagresiones, intentos de suicidio, presentación de síntomas ansiosos recurrentes, irritabilidad
Abuso de alcohol y drogas
Comorbilidad: Trastorno de pánico, Fobia, TEPT (Trastorno de estrés postraumático), TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad).
Familiares con TAB, depresión, suicidio, abuso de alcohol y drogas

Tabla 2. Manejo en etapa temprana en personas con riesgo elevado de sufrir TAB^{51,52,53}

Estrategias preventivas para detener la conversión a TAB (precaución en empleo de anorexígenos, antidepresivos, estimulantes y corticoides)
Estrategias para preservar la capacidad del joven de cumplir con las tareas de desarrollo apropiadas para su edad (buen vínculo materno infantil; estabilidad y flexibilidad al interior de la familia; adecuada atmósfera padres-hijos; ausencia de negligencia, trauma infantil y abusos; buen nivel económico)
Psicoterapia y psicoeducación (conseguir mejoría de las habilidades parentales y desarrollo de habilidades de psicoeducación familiar)
Intervenciones nutricionales (evitar dieta proinflamatoria, preferir dieta mediterránea y similares, evitar sobrepeso u obesidad)
Preservar estilo de vida adecuado: actividad física, buena calidad y cantidad de horas de sueño, evitar-suprimir tabaco y drogas, evitar OH, conseguir medio ambiente con vegetación y libre de contaminantes (desechos, polución, ruido, hacinamiento), etc.

Tabla 3. Factores protectores generales de inicio de TAB en edad pediátrica⁵⁹

Resiliencia de los padres
Buenas conexiones sociales
Conocimiento de crianza adecuada y del desarrollo infantil
Competencia social y emocional de los niños
Apoyo concreto en momentos de necesidad

en Jóvenes de Alto Riesgo (FFT-HR) se asociaron con mejoría de la sintomatología depresiva; esta última además disminuyó síntomas maníacos/hipomaniacos. Se ha postulado que los primeros síntomas de la enfermedad podrían responder especialmente a la psicoterapia y psicoeducación⁸⁰. Dentro de las estrategias farmacológicas, existe evidencia preliminar que avala la eficacia de los

antipsicóticos atípicos (en particular quetiapina y aripiprazol); el ácido valproico y el litio no fueron superiores al placebo⁷.

E. Factores protectores en etapa avanzada

En esta etapa es preciso un enfoque preventivo de nuevas fases, modificándose el enfoque hacia un tratamiento sintomático efectivo, aseguramiento de adherencia, prevención de recaídas y acumulación de comorbilidades, especialmente la enfermedad cardiovascular (ECV) (Tabla 4). La prevalencia de obesidad es mayor en población con TAB; la ECV es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en estos pacientes⁸⁴. Múltiples antipsicóticos atípicos producen síndrome metabólico: clozapina y olanzapina son antipsicóticos con mayor potencial dislipidémico,

Tabla 4. Factores clínicos relevantes a intervenir en etapa avanzada del TAB⁶⁰

Trastornos por uso de sustancias
Ideación y conducta suicida
Refractariedad al tratamiento
Deterioro neurocognitivo y funcional
Efectos metabólicos de los fármacos
Comorbilidad somática (síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, etc.)

Nota: Lo anterior sumado a factores preventivos anotados en el manejo de las etapas precoces..

diabetogénico y aumento de peso en comparación a quetiapina y risperidona⁸⁵. Los fármacos para controlar el peso deben abordarse con precaución; como alternativas disponibles se encuentra el uso de antagonistas del receptor de GLP-1, topiramato y orlistat. Otros fármacos, como fentermina, dietilpropión y mazindol tienen una eficacia dudosa, poseen efectos cardiovasculares adversos y pueden aumentar el riesgo de exacerbación maníaca⁸⁶.

La continuidad es un concepto relevante en la atención de salud mental. Los beneficios del seguimiento de los pacientes por un mismo profesional incluyen mejor control de síntomas, calidad de vida, adherencia terapéutica, menor ingreso hospitalario, pacientes más satisfechos y reducción de costos. Hoertel et al.⁸⁷ concluyeron

que la continuidad de la atención por psiquiatras reduce la probabilidad de muerte por todas las causas.

Conclusión

El TAB es una patología compleja con complicaciones neurocognitivas y psicosociales importantes. En esta revisión, se ha intentado identificar factores protectores para prevenir la aparición de la enfermedad o bien, una vez establecida, reducir su impacto.

Conviene diferenciar las medidas de protección temprana que contribuyen al retraso de la aparición de la enfermedad, del manejo en las fases tardías de la patología. En la protección temprana debemos considerar los síntomas que pueden anunciar la enfermedad y reforzar el esfuerzo preventivo, diagnóstico y terapéutico precoz. En etapa tardía se deben evitar la aparición de nuevas recaídas, para lo cual se deben implementar tratamiento farmacológico y psicoterapéutico preventivo, además de manejar las complicaciones cardiovasculares propias de estos pacientes.

Limitaciones

Por lo general, los autores de revisiones tradicionales hacen poco o ningún intento en ser

Tabla 5. Factores que aumentan probabilidad de inflamación en enfermedades del ánimo⁷⁸

Sexo femenino
Vejez
Abuso y negligencia en la infancia
Síntomas atípicos en la depresión
Comorbilidad con patología somática y componente inflamatorio: síndrome metabólico, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide
Dieta proinflamatoria con predominio de carnes rojas, azúcar, harinas, etc.
Sueño de mala calidad e insomnio crónico
Sospecha de alteración de microbioma intestinal: antecedente de restricción alimentaria por problemas digestivos, distensión abdominal, diarrea y constipación
Sedentarismo
Abuso de alcohol y drogas
Tabaquismo
Fatiga crónica
Dolor crónico

sistemáticos en la formulación de las preguntas que están abordando, en la búsqueda y selección de pruebas, en la valoración de la calidad de los estudios primarios, y en el resumen de los resultados de los estudios primarios. Además, las revisiones narrativas corren el riesgo de tener sesgos en la información que aportan, ya que se pueden seleccionar artículos o información con la que los autores están familiarizados o bien confirman hipótesis previamente establecidas. El hecho de no ser la presente una Revisión Sistemática, la hace susceptible de limitaciones en relación a la selección y obtención de todos los estudios afines al tema.

Referencias

- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8; 4: 18008.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), American Psychiatric Association, 5th ed., 2013.
- Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019; Feb; 18(1): 3-19.
- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020; 396(10265), 1841-56.
- Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *The American Journal of Psychiatry* 2016; 163(8), 1362-70.
- Nowrouzi B, McIntyre RS, MacQueen G, Kennedy SH, Kennedy JL, Ravindran A, et al. Admixture analysis of age at onset in first episode bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2016; (201), 88-94.
- Saraf G, Moazen-Zadeh E, Pinto JV, Ziafat K, Torres IJ, Kesavan M, et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials. *The Lancet Psychiatry* 2021; 8(1), 64-75.
- Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2020; Jul 2; 383(1): 58-66.
- Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2018; 175(5), 411-26.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 171-8.
- Guía de Práctica Clínica de Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más. Minsal, Chile 2018.
- Retamal P, Botto A, Filippi G. Enfermedad Bipolar y Personalidad. En: Riquelme R, Oksenberg A, Trastornos de Personalidad, hacia una mirada integral. Santiago: Sociedad Chilena de Salud Mental; 2003.
- Retamal P, Salinas P. Aspectos Psicosociales y Psicoterapéuticos del Trastorno Bipolar. En: Correa E, Silva H, Risco L, Editores, Trastornos Bipolares. Santiago: Ed. Mediterráneo; 2006.
- Retamal P. Suicidio en la Enfermedad Bipolar. En: Gómez A, Silva H, Amon R (Eds.), Suicidio: Teoría y Clínica. Santiago: Mediterráneo; 2017.
- Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23(1): 12-8.
- O'Connell K, Coombes B, Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med* 2021 Oct; 51(13): 2156-67.
- Gordovez F, McMahon F. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2020 Mar; 25(3): 544-59.
- Ginns E, St. Jean P, Philibert R, Galdzicka M, Damschroder-Williams P, et al. A genome-wide search for chromosomal loci linked to mental health wellness in relatives at high risk for bipolar affective disorder among the Old Order Amish. *PNAS* 1998; 95: 15531-6.
- Ginns E, Galdzicka M, Elston R, Song Y, Paul S, Egeland J. Disruption of sonic hedgehog signaling in Ellis-van Creveld dwarfism confers protection against bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry* 2015; 20: 1212-8.
- Pickard B, Knight H, Hamilton R, C. Soares D, Walker R, Boyd J, et al. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *PNAS* 2208; 105 (39) 14940-5.
- Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Archives General Psychiatry* 2008; 65(9): 1034-40.
- D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, Kuja-Halkola R, Almqvist C, Sjölander A, et al. Paternal Age at Childbearing and Offspring Psychiatric and Academic Morbidity. *Jama Psychiatry* 2014; 71(4): 432-8.
- Malaspina D, Gilman C, Kranz T. Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 2015; 103(6): 1392-1396.
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol* 2002; Soc. 8(3), 448-60.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2015-28.
- Barnett JH, Salmund CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cog-

- nitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 2006; 36 (8), 1053–64.
27. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(2), 214–22.
 28. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin C et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2016; 133(5), 386–98.
 29. Xiaoling L, Dalib L, Yinghuua Z, Xia L, Zhixin H, Wen Ch. The effects of cognitive reserve on predicting and moderating the cognitive and psychosocial functioning of patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2020; 260: 222-31.
 30. Chelminski I, Ferraro R, Petros T, Plaud J. An analysis of the “eveningness–morningness” dimension in “depressive” college students. *J Affect Disord* 1999; 52: 19.
 31. Jankowski K. Morningness-eveningness and depressive symptoms: Test on the components level with CES-D in Polish students. *J Affect Dis* 2016; 196: 47–53.
 32. Jankowski KS. Is the shift in chronotype associated with an alteration in well-being? *Biol. Rhythm Res.* 2015; 46: 237–48.
 33. Müller MJ, Cabanel N, Olschinski C, Jochim D, Kundermann B. Chronotypes in patients with nonseasonal depressive disorder: distribution, stability and association with clinical variables. *Chronobiol. Int.* 2015; 32, 1343–51.
 34. Hasler B, Allen J, Sbarra D, Bootzin R, Bernert R. Morningness–eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Research* 2010; 176 166–73.
 35. González R, González SD, McCarthy MJ. Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry* 2019; 5(suppl 1): 72–84.
 36. Kesebir S, Gündoğar D, Küçüksubaşı Y, Tatlıdil YE. The relation between affective temperament and resilience in depression: a controlled study. *J Affect Disord.* 2013; 148: 352–6.
 37. Angst J. Temperament and personality types in bipolar patients: a historical review. En: Marneros A, Angst J, editors, *Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity*. Londres: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 175–99.
 38. Kesebir S, Ünübol B, Yaylacı E, Gündoğar D, Ünübol H. Impact of childhood trauma and affective temperament on resilience in bipolar disorder. *International Journal Bipolar Disorders* 2015; 3: 3.
 39. Soares I, Pedrotti F, Campos T, de Azevedo T, Costa J, et al. Resilience as a mediator factor in the relationship between childhood trauma and mood disorder: A community sample of young adults. *J Affect Disord* 2020; 274: 48-53.
 40. Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Bond D, Frey B, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2018; 20 (2): 97-170.
 41. Pompili M, Rihmer Z, Akiskal HS, Innamorati M, Iliceto P, Akiskal KK, et al. Temperament and personality dimensions in suicidal and non-suicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology* 2008; 41: 313–21.
 42. Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z, Gonda X, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J. Affect. Disord.* 2009; 116: 18–22.
 43. Vázquez G, Gonda X, Zaratiegui R, Lorenzo d L, Akiskal K, Akiskal H. Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. *J Affect Disord* 2010; 127: 38–42.
 44. Sakai Y, Akiyama T, Miyake Y, Kawamura Y, Tsuda H, Kurabayashi L, et al. Temperament and job stress in Japanese company employees. *J. Affect. Dis.* 2005; 85: 101- 12.
 45. Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential. *Am J Addict.* 2020 Jan; 29(1): 9-26.
 46. Lagerberg T, Kvitland L, Aminoff S, Aas M, Ringen P, Andreassen O, et al. Indications of a dose-response relationship between cannabis use and age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Jan 30; 215(1): 101-4.
 47. Jepsen OH, Erlangsen A, Nordentoft M, Hjorthøj C. Cannabis Use Disorder and Subsequent Risk of Psychotic and Nonpsychotic Unipolar Depression and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2023 Aug 1; 80(8): 803-10.
 48. Denissoff A, Mustonen A, Alakokkare AE, Scott J, Sami M, Miettunen J, et al. Is early exposure to cannabis associated with bipolar disorder? Results from a Finnish birth cohort study. *Addiction.* 2022 Aug; 117(8): 2264-72.
 49. Bolton S, Joyce D, Gordon-Smith K, Jones L, Jones I, Geddes J, et al. Psychosocial markers of age at onset in bipolar disorder: a machine learning approach. *BJPsych Open.* 2022 Jul 18; 8(4): e133.
 50. US Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, Administration on

- Children, Youth and Families, Children's Bureau: Child Maltreatment 2016. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2018.
51. Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2013; 33: 561–73.
 52. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME. Chronic childhood adversity and onset of psychopathology during three life stages: childhood, adolescence, and adulthood. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 732–40.
 53. Romero S, Birmaher B, Axelson D, et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bi-polar disorder. *J Affect Disord* 2009; 112: 144–50.
 54. Hyun M, Friedman SD, Dunner DL Relationship of childhood physical and sexual abuse to adult bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 131–5.
 55. Post RM, Altshuler L, Leverich G, et al. More stressors prior to and during the course of bipolar illness in patients from the United States compared with the Netherlands and Germany. *Psychiatry Res* 2013; 210: 880–6.
 56. Anand A, Koller DL, Lawson WB, et al. Genetic and childhood trauma interaction effect on age of onset in bipolar disorder: an exploratory analysis. *J Affect Disord* 2015; 179:1–5.
 57. Gilman SE, Ni MY, Dunn EC, et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 329–36.
 58. Noto MN, Noto C, Caribé AC, et al: Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2015; 37: 280–8.
 59. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, et al. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124: 427–34.
 60. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 342–39.
 61. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 288–97.
 62. Erten E, Funda Uney A, Saatçioğlu Ö, et al: Effects of childhood trauma and clinical features on determining quality of life in patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2014; 162: 107–13.
 63. Pavlova B, Perroud N, Cordera P, et al: Anxiety disorders and childhood maltreatment as predictors of outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2018; 225: 337–41.
 64. Cakir S, Tasdelen Durak R, Ozyildirim I, et al. Childhood trauma and treatment outcome in bipolar disorder. *J Trauma Dissociation* 2016; 17: 397–409.
 65. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, et al. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord* 2008; 109: 57–63.
 66. Park YM. Relationship between childhood maltreatment, suicidality, and bipolarity: a retrospective study. *Psychiatry Investig* 2017; 14: 136–140.
 67. Lee A, Simeon D, Cohen L, Samuel J, Steele A, Galyunker I. Predictors of patient and caregiver distress in an adult sample with bipolar disorder seeking family treatment. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199(1): 18–24.
 68. Kessler R, Andrews G, Colpe L, Hiripi E, Mroczek D, Normand S, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med* 2002; 32(6): 959–76.
 69. Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardoën D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93(6): 420–6.
 70. Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord* 1992; 25(4): 221–8.
 71. Warren C, Fowler K, Speed D, Walsh A. The influence of social support on psychological distress in Canadian adults with bipolar disorder. *Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology* 2018; 53: 815–21.
 72. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley S. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82(1): 143–7.
 73. Johnson S, Winett C, Meyer B, Greenhouse W, Miller I. Social support and the course of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol* 1999; 108(4): 558–66.
 74. Johnson L, Ola Lundström O, Aberg-Wistedt A, Mathé A. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord*. 2003 Apr; 5(2): 129–37.
 75. Scott J, Marwaha S, Ratheesh A, et al. Bipolar at-risk criteria: an examination of which clinical features have optimal utility for identifying youth at risk of early transition from depression to bipolar disorders. *Schizophr Bull* 2017; 43: 737–44.
 76. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord* 2010; 127: 316–20.
 77. Retamal P. Depresión: Clínica y Etiopatogenia. En Ivanovic-Zuvic F, Correa E, Florenzano R, Texto de Psiquiatría. Santiago: Ediciones Sonepsyn; 2017.
 78. Retamal P. Consideraciones sobre el espectro bipolar. *Trastornos Animo* 2014; 10(1): 32–44.

79. Roselle A. Pediatric Bipolar Disorder Onset, Risk Factors, and Protective Factors. *J Psychosocial Nursing* 2019; 57(9): 32-7.
80. Miklowitz DJ, Schneck CD, Walshaw PD, et al. Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(5): 455-63.
81. Retamal P, Loo C. Terapéuticas complementarias en depresión: dieta y actividad física *Rev GPU* 2016; 12; 1: 54-63.
82. Retamal P. Terapéuticas antidepresivas menos convencionales en las enfermedades del ánimo. En: *Enfermedades del ánimo*. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2012.
83. Retamal P, Vargas C. Psicoterapia Interpersonal de la Depresión. En: Retamal P, Fullerton C, Salinas P, Wolfenson A, Gillibrand R, (Eds.), *Enfermedad depresiva: Etiopatogenia, Clínica y Terapéutica*. Santiago: Ediciones Serie Roja Sonepsyn; 2021.
84. Veseth M, Binder P-E, Borg M, Davidson L. Toward caring for oneself in a life of intense ups and downs: a reflexive-collaborative exploration of recovery in bipolar disorder. *Qual Health Res* 2019; 22(1): 119-33.
85. Chue P, Kovacs C. Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disorders* 2003; 5 (Suppl. 2): 62-792.
86. Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Bond D, Frey B, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2018; 20(2): 97-170.
87. Hoertel N, Limosin F, Leleu H. Poor longitudinal continuity of care is associated with an increased mortality rate among patients with mental disorders: results from the French National Health Insurance Reimbursement Database. *Eur Psychiatry* 2014; 29(6): 358-64.