

Caracterización clínica de familias costarricenses con trastorno afectivo bipolar

(Clinical characterization of costarican families with bipolar disorder)

Javier Contreras-Rojas¹, y Henriette Raventós-Vorst²

Resumen

Justificación y objetivos: la heterogeneidad clínica del trastorno afectivo bipolar tipo I constituye uno de los principales desafíos en el diagnóstico de dicha enfermedad. Se necesitan múltiples fuentes de información que permitan definir el perfil clínico, demográfico y comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas. El estudio tiene como objetivo analizar las características clínicas, sociodemográficas y curso del trastorno, en familias costarricenses con uno o más miembros afectados.

Métodos: se estudió a 167 pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I, los cuales provenían de diferentes familias de Costa Rica. El diagnóstico clínico se llevó a cabo mediante el proceso de mejor estimado diagnóstico y caracterización clínica dimensional a través de la vida. El análisis estadístico incluyó regresión logística, así como curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: 93 sujetos (55,7%) fueron mujeres. La edad promedio al momento de la entrevista fue de 43,25 (DE=13,90). De los probandos con edad de inicio de enfermedad posterior a 20 años, 24 (14,0%) familiares de primer grado tenían trastorno bipolar tipo I ($\chi^2=3,56$, $p=0,05$); OR=1,7; 95% CI=1,2-2,7. La edad promedio de inicio para el trastorno por uso de sustancias en varones, fue 17 años (DE=0,4), versus 23 años (DE=3,2) para mujeres ($\chi^2=3,90$, $p=0,04$). Varones con trastorno bipolar tipo y uso comórbido de sustancias presentaron menor edad de inicio de cualquier síntoma psiquiátrico, que aquellos sin TUS ($\chi^2=8,99$, $p=0,003$).

Conclusiones: el trastorno por uso de sustancias seguido por los trastornos de ansiedad, constituyen las condiciones comórbidas más frecuentes en el trastorno afectivo bipolar tipo I. La edad de inicio más temprana de trastorno afectivo bipolar tipo I en probandos, se asocia con mayor número de afectados por dicho trastorno en familiares de primer grado.

Descriptor: trastorno afectivo bipolar, estudios de familias, Costa Rica, trastorno por uso de sustancias, patología dual.

Abstract

Explanation and objectives: Clinical heterogeneity is one of the main challenges to diagnose bipolar disorder type I. Multiple sources of information are required to define comorbidity with other psychiatric disorders, as well as the clinical and demographic characteristics of this mental disorder. The objective of this study is to analyze the socio-demographic, clinical and course characteristics of bipolar disorder type I in Costa Rican families with more than one member affected.

Methods: A sample of 167 individuals with bipolar disorder type I from different families in Costa Rica was studied. The clinical diagnosis was carried out through a best estimate diagnostic procedure and a characterization of lifetime clinical dimensions. Logistic regression and Kaplan-Meier survival analyses were used for the statistical analysis.

Afiliación de los autores:

¹Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular.

✉ dr.javiercontreras@gmail.com

Financiamiento: provino del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos (grants número: 1 R01 MH069856-01A2 grant y R01TW008290).

Results: Ninety-three subjects (55.7%) were females and the mean age at the time of the interview was 43.25 (SD=13.90). In the case of probands with age of onset for bipolar disorder type I after age 20 years, 24 (14.0%) first-degree relatives had been diagnosed with bipolar disorder type I ($\chi^2=3.56$, $p=0.05$); OR=1.7; 95% CI=1.2-2.7. The median for age of onset of substance use disorder in males was 17 (SE=0.4) compared to 23 (SE=3.2) in females ($\chi^2=3.90$, $p=0.04$). Bipolar disorder type I males with comorbid substance use disorder reported earlier age of onset of any psychiatric symptom than those without substance use disorder ($\chi^2=8.99$, $p=0.003$).

Conclusions: Substance use disorder, followed by anxiety disorders are the most prevalent comorbid conditions in bipolar disorder type I. Early onset of bipolar disorder type I in probands was associated with higher number of relatives suffering from bipolar disorder type I.

Keywords: Bipolar disorder, family studies, Costa Rica, substance use disorder, dual diagnosis.

Fecha recibido: 01 de abril de 2014

Fecha aprobado: 12 de junio de 2014

El trastorno afectivo bipolar I (TAB I) se caracteriza por fluctuaciones patológicas del humor, el cual oscila entre episodios maniacales y depresivos. Su presentación clínica suele ser heterogénea, acompañada de alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

La mayor parte de la bibliografía científica en torno al curso y pronóstico del TAB I, proviene de estudios realizados en países de alto ingreso económico. En dichos estudios se ha observado gran variación clínica y sociodemográfica (e.g. edad de inicio del trastorno, tratamiento, síntomas psicóticos, consumo de sustancias y otras condiciones comórbidas).¹ Su naturaleza heterogénea, así como las diferencias metodológicas entre los estudios, podrían explicar tal variación. Los resultados que se obtenga deben analizarse tomando en cuenta el contexto sociocultural del cual proviene la población estudiada.

En Costa Rica no se cuenta con estudios epidemiológicos sobre enfermedad mental. El fin de este trabajo es proveer un perfil clínico preliminar del TAB I, en una muestra de pacientes del Valle Central de Costa Rica (VCCR). Se analizan las características clínicas, sociodemográficas y curso clínico en sujetos pertenecientes a un estudio genético de familias extendidas, con uno o más miembros afectados. Se lleva a cabo un análisis exploratorio inicial de la distribución de factores clínicos, curso, comorbilidad, pronóstico y tratamiento de probandos con TAB I. Además, se seleccionan familiares de primer grado de probandos y se calcula el riesgo mórbido para TAB I relacionado con edad de inicio de enfermedad en el probando.

Métodos

Participantes

Los participantes fueron reclutados como parte de un estudio de genética del TAB I (NIMH 1 R01 MH069856-01A2), revisado y aprobado por el Comité Ético Científico (CEC) de la Universidad de Costa Rica y de la Universidad de Texas, en San Antonio. Todos los participantes firmaron de previo la fórmula de consentimiento informado, que establece el contrato de participación voluntaria y reclutamiento del paciente y los

familiares. La lectura del documento se realiza conjuntamente por el investigador clínico y el sujeto participante, ante la presencia de un testigo. Se discuten y aclaran dudas sobre el objetivo de la investigación, investigadores e instituciones responsables del proyecto (incluyendo números de teléfonos donde se puede pedir mayor información), procedimientos metodológicos, riesgos y beneficios, confidencialidad, participación voluntaria y derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento que el sujeto lo decida.

Diagnóstico

El diagnóstico de los sujetos se basó en los criterios clínicos del Manual Diagnóstico y Estadístico para Trastornos Mentales, IV edición (DSM-IV). Se utilizó el diagnóstico por consenso obtenido a través del mejor estimado diagnóstico descrito en reportes científicos previos.² El diagnóstico categórico se complementó con mediciones longitudinales de síntomas. Para ello se utilizó la escala de síntomas dimensionales de psicosis a lo largo de la vida (LDPS), desarrollada por Levinson *et al.*³ El LDPS agrupa reactivos en dimensiones clínicas (síntomas psicóticos positivos, depresivos, maniacales, factores que complican la enfermedad y deterioro general del individuo), lo que permite obtener un perfil clínico basado en información retrospectiva.

Evaluación funcional

El funcionamiento general se obtuvo mediante la combinación de 3 instrumentos: 1) la Escala de Evaluación de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS II), 2) la Evaluación Global de la Funcionalidad (GAF), y 3) el reactivo c (deterioro) del LDPS. La ventaja de medir funcionalidad mediante el LDPS, es que permite calcular deterioro debido al trastorno, tomando en cuenta información longitudinal. Se calcula por el mejor estimador al momento de hacer el diagnóstico, utilizando las 3 fuentes de información clínica (entrevista directa, expediente psiquiátrico y entrevista a familiar).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo mediante el uso de la prueba t, análisis de asociación de variables continuas tomando en cuenta múltiples

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de la muestra	
Variable	Estadísticos
Muestra total (TABI)	167 (100%)
Mujeres	93 (55.7%)
Nunca se ha casado ^a	55 (33.5%)
No tiene hijos ^b	26 (15.9%)
Vive solo ^c	5 (3.2%)
Edad al momento de entrevista	43.25 (SD = 13.90)
Años de educación [#]	9.24 (SD = 4.83)
Edad de inicio del TABI*	25.74 (SD = 10.48)
Edad de inicio de algún síntoma psiquiátrico	17.37 (SD = 8.80)
Edad del primer tratamiento psiquiátrico	23.62 (SD = 11.54)
Años de retraso en inicio del tratamiento psiquiátrico [§]	7.05 (SD = 9.06)
Labores agrícolas/oficios del hogar	69 (41.3%)
Ocupación formal	65 (38.9%)
Estudiante a tiempo completo	5 (3.0%)
Desempleado / pensionado	22 (13.2%)
Ocupación desconocida	6 (3.6%)

* Edad de inicio del TABI: edad en la cual el sujeto sufre el primer episodio maníaco (según el proceso de mejor estimado diagnóstico)

§ Años de retraso en inicio del tratamiento psiquiátrico: diferencia entre edad de inicio del TABI y edad a la cual recibe tratamiento psiquiátrico por primera vez

Años de educación: número de años de educación formal

^a 24 sin información

^b 49 sin información

^c 51 sin información

variables dependientes e independientes, así como covarianza. Para el análisis de variables específicas al TABI, se incluyó únicamente un individuo por familia. En las familias donde existía más de un afectado con dicho trastorno, la selección se hizo aleatoriamente. Se evaluó supuestos de normalidad para cada variable, mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($P = 0.01$). Todas las pruebas se basaron en significancia estadística para 2 colas. Se estudió la asociación entre comorbilidad, por ejemplo, trastorno por uso de sustancias (TUS) y ansiedad con características clínicas y sociodemográficas, tomando en cuenta edad del participante al momento de la entrevista, años de educación y deterioro general. La comparación entre grupos se efectuó mediante la prueba t. Se estudió la relación entre psicosis y uso de sustancias, estratificando la muestra según sexo (tablas de contingencia 2x2, χ^2 y comparaciones *post hoc* con ajuste de Bonferroni). El valor crítico de p se estableció en 0,05. La relación entre las variables sexo, estado marital y ocupación actual, se analizó mediante la prueba de exactitud de Fischer. El ruido potencial de variables como uso de sustancias y sexo, al analizar variables demográficas (e.g. estado marital, ocupación actual), fue abordado mediante el uso de

Cuadro 2. Medicación actual de los 107 pacientes con TABI	
Medicación	N
Desconocido	2 (1,2%)
Politerapia	61 (36,5%)
Monoterapia	
Estabilizador del ánimo	18 (10,8%)
Antidepresivo	13 (7,8%)
Antipsicótico típico	5 (3,0%)
Benzodiacepina	4 (2,4%)
Antipsicótico atípico	1 (0,6%)
Otros	3 (1,8%)
Sin medicación	60 (35,9%)
Total	167 (100,0%)

Información sobre medicación actual obtenida a través de entrevista directa (DIGS)

regresión logística para cada una de las variables independientes. Se calculó curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, para estudiar la diferencia entre edad de inicio de enfermedad versus grupos. Todos los cálculos se realizaron con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 16.

Resultados

Caracterización de la muestra general

La muestra total estaba conformada por 714 sujetos, de los cuales 167 (23,39%) recibieron el diagnóstico de TABI, 251 (35,2%) recibieron otro diagnóstico distinto de TABI, y 296 (41,5%) resultaron sin trastorno psiquiátrico alguno. El total de familias fue 61, el número promedio de sujetos por familia fue 31 (mínimo 3, máximo 43). Del total de 61 familias, 55 (90%) tenía al menos un individuo con TABI, 47 (77%) tenía más de un miembro con TABI y 16 (26%), 4 o más miembros afectados. En el Cuadro 1 se muestran las características clínicas y demográficas de la muestra estudiada.

No se observó diferencias en edad de inicio del TABI, según sexo ($F=0,001$, $p=0,97$). La edad de inicio del TABI fue mayor que la edad de inicio de algún síntoma psiquiátrico (promedio de diferencias pareadas=8,25, $DE=9,54$, $t=10,70$, $p<0,0001$). De los 167 sujetos con TABI, 52 (31%) tenían antecedentes de episodio mixto (sin diferencia estadísticamente significativa según sexo). La edad promedio de inicio de episodios mixtos fue a los 28,23 años ($DE=12,36$).

En este análisis el TUS agrupa alcohol y sustancias ilícitas (abuso o dependencia) colapsados dentro de una misma categoría. El consumo de tabaco no fue analizado. Del total de pacientes con TABI, 52 (31,14%) presentó TUS: 48 (29%),

Cuadro 3. Uso comórbido de sustancias con TABI, según sexo			
	Hombres	Mujeres	Estadísticos
TUS*	37 (50,0%)	15 (16,1%)	$\chi^2 = 22,05$, $p = 0,000^s$
Alcohol	36 (48,6%)	14 (15,1%)	-
Marihuana	11 (14,9%)	2 (2,2%)	-
Cocaína	8 (10,9%)	3 (3,0%)	-

*TUS: abuso / dependencia de alcohol o cualquier otras sustancia documentada a través del proceso de mejor estimado diagnóstico
^s Análisis de la submuestra (un afectado por familia) mantuvo significancia estadística ($\chi^2=9.60$, $p=0.003$).

algún trastorno de ansiedad, y 26 (15%) habían presentado algún trastorno mental de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia (e.g. trastorno de aprendizaje, trastorno de conducta y trastorno por déficit atencional con hiperactividad). Los trastornos de la infancia fueron más frecuentes en los varones que en las mujeres [$F=0,19$ ($p=0,01$)].

106 sujetos (63%) de la muestra habían sufrido psicosis en algún momento durante el curso del TABI, siendo más frecuente durante los episodios mixtos que en episodios puros de manía o depresión ($\chi^2=9,74$, $p=0,002$).

Al momento de la entrevista, 60 pacientes con TABI (35,9%) no estaban recibiendo ningún tipo de tratamiento psiquiátrico, versus 107 (64,1%) que estaban tomando uno o más medicamentos. Los medicamentos más frecuentemente utilizados fueron los estabilizadores del estado del ánimo,

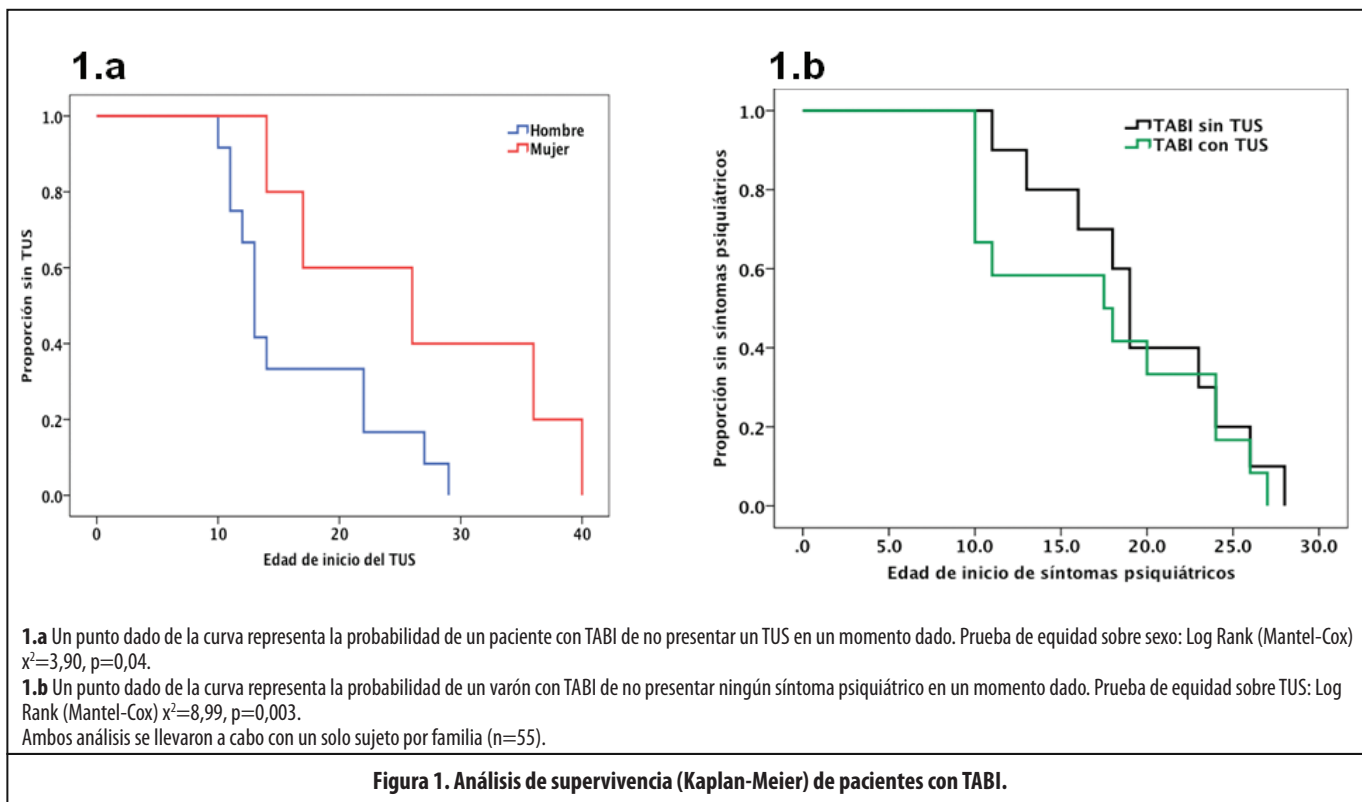
solos o combinados con otros psicofármacos (70 sujetos). 32 (45,7%) tomaban ácido valproico: 15 (21,4%), litio; 14 (20,0%), carbamazepina; 8 (11,5%) lamotrigina, y 1 (1,4%), topiramato. el detalle de los medicamentos se resume en el Cuadro 2.

La media del WHODAS II fue de 20 (DE=8,3), del GAF fue 66 (DE=19) al momento de mayor severidad del episodio actual, y 64 (DE=20) dentro del mes de la evaluación (sin diferencias por sexo).

La edad de inicio del TABI, historia de episodios mixtos, ciclado rápido, psicosis y trastorno por uso de sustancias, permitió obtener una caracterización clínica y curso de la enfermedad. De los 167 sujetos con TABI, 52 (31%) tenían historia de episodios mixtos. Al comparar los sujetos según historia de episodios mixtos, se observó mayor deterioro funcional (reactivo c del LDPS) en aquellos con episodios mixtos (promedio: 104,84 y 74,58, respectivamente; Mann-Whitney: 1906.500) utilizando edad de inicio del TABI como variable control). Este resultado no se mantuvo estadísticamente significativo al analizar la submuestra que contenía únicamente un afectado por familia ($p=0,32$). De forma similar, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre historia de episodios mixtos y puntaje de funcionamiento global obtenido a través del GAF, ni asociación entre episodios mixtos y ciclado rápido en dicha submuestra (un afectado por familia).

Comorbilidad entre TABI y uso de sustancias

De los 167 pacientes con TABI, 52 (31,14%) tenían TUS (16,1% de las mujeres, 50,0% de los varones). La edad de inicio del trastorno por uso de sustancias fue mayor en mujeres que en varones (25,93, DE=10,54 y 18,28,



DE=5,68, respectivamente), ($F=$, $p=0,003$). En varones, la edad de inicio del trastorno por uso de sustancias se documentó 9,7 años antes que el inicio del TABI, mientras que en las mujeres el trastorno por uso de sustancias inició 0,3 años después del inicio del TABI. La sustancia más frecuentemente usada (abuso o dependencia) fue el alcohol, seguido por la marihuana. El Cuadro 3 resume detalles sobre uso de sustancias según sexo.

En la Figura 1.a se muestran las curvas de Kaplan-Meier para pacientes con TABI y trastorno por uso de sustancias, versus edad de inicio del uso de sustancias, según sexo. Las curvas de la Figura 1.b se refieren a la edad de inicio de cualquier síntoma psiquiátrico en varones con TABI, según presencia o ausencia de uso de sustancias.

Se utilizó la edad de inicio de TABI en el probando, para calcular el riesgo familiar (familiares de primer grado) de sufrir dicho trastorno. Para ello se empleó la muestra original del estudio (todos los familiares reclutados de cada uno de los 167 probandos). Se obtuvo un total de 547 familiares, los cuales fueron divididos en 2 grupos según edad de inicio del TABI del probando de cada familia. El punto de corte para la edad de inicio del TABI se estableció a 20 años, utilizando como criterio investigaciones recientes que definen edad de inicio temprano versus tardío, a partir de esa edad. De los 425 familiares pertenecientes al grupo de probandos con inicio temprano de enfermedad (TABI antes de los 20 años), 88 (20,7%) recibieron el diagnóstico de TABI; de los restantes 171 familiares pertenecientes al grupo de probando con inicio tardío de enfermedad (TABI después de los 20 años), 24 (14,0%) fueron diagnosticados con TABI ($\chi^2=3,56$, $p=0,05$; OR=1,7; 95% CI=1,2-2,7). No se observó diferencias estadísticamente significativas según sexo.

Discusión

Este trabajo analiza el perfil clínico y el curso de enfermedad de 167 pacientes provenientes del VCCR, diagnosticados con TABI. Los participantes fueron originalmente reclutados para un estudio de genética del TABI, realizado en familias extensas con al menos un miembro afectado. La metodología utilizada para el reclutamiento se basó en familias con alto riesgo de TABI (varios miembros diagnosticados con el trastorno), lo cual explicaría la alta prevalencia encontrada (más de la cuarta parte de las familias con 4 o más individuos afectados). Con el fin de eliminar el potencial efecto del ambiente compartido, la significancia estadística de las distintas pruebas se obtuvo a partir de un único miembro por familia.

Al comparar los resultados con estudios en otras poblaciones, se observa similitud en las características demográficas y algunas variables clínicas. A continuación se discuten las diferencias clínicas identificadas, tomando en cuenta las limitaciones metodológicas, así como elementos sociales de la población en estudio.

Diversas investigaciones científicas indican que el TABI se presenta entre 18 y 24 años, en el 80% de los casos.⁴ En

el Estudio Epidemiológico Nacional de los Estados Unidos, publicado en 2007, la edad fue de 18,2 años (DE=11,6).⁵ Una ventaja de la información clínica longitudinal es que permite captar rasgos subclínicos que no cumplen con los criterios diagnósticos actuales para ser catalogados como un trastorno específico. En este análisis se documentó cualquier molestia psiquiátrica con o sin repercusión funcional, que fuera descrita en la entrevista directa, información proveniente de familiares o documentada en el expediente médico. Los sujetos con TABI reportaron síntomas psiquiátricos inespecíficos (a los 17,37 años (DE=8,80) e inicio del TABI (edad de aparición del primer episodio maniaco) 8,37 años después. Esto permite extraer información clínica (rasgos de ansiedad, impulsividad o condiciones comórbidas) en una etapa prodrómica del TABI, la cual podría ser considerada como manifestación clínica subumbral del trastorno. A pesar de tratarse de fenómenos emocionales o conductuales sin clasificación específica, su participación en la futura funcionalidad y pronóstico del paciente no puede descartarse.⁶ Los resultados obtenidos son congruentes con el estudio de Egeland *et al.* quienes observan alteraciones inespecíficas del humor hasta 10 años antes del primer episodio maniaco.⁷ Para confirmar si estas manifestaciones subclínicas constituyen una forma temprana de TABI, se requiere estudios prospectivos en sujetos sin diagnóstico de TABI y que pertenezcan a familias con alto riesgo para dicho trastorno.

La comparación de estos resultados con los expuestos en otras investigaciones, debe considerar diferencias propias del diseño y la metodología del estudio. En este trabajo se considera edad de inicio del TABI al momento de aparición del primer episodio maniaco. Para Tozzi *et al.*, la edad de inicio del TABI ocurre cuando aparece el primer episodio maniaco, o el primer episodio depresivo, indistintamente.⁸

Aunque no se observó diferencia significativa en edad de inicio de TABI según sexo, los varones con TABI presentaron más frecuentemente trastornos psiquiátricos de inicio durante la infancia (trastornos específicos o manifestaciones subclínicas inespecíficas), y TUS, que las mujeres con TABI. Se podría especular que los varones del estudio presentan un TABI subumbral que se manifiesta a edad más temprana que las mujeres. Para probar esta hipótesis se requiere datos epidemiológicos que permitan contrastar los resultados con la población general.

La mitad de los pacientes presentaron episodios mixtos y estos, a su vez, manifestaban ciclado rápido más frecuentemente. De forma similar, más de la mitad presentó síntomas psicóticos en algún momento del curso del TABI, siendo aún más frecuente en aquellos sujetos con episodios mixtos. El antecedente de TABI con episodios mixtos, ciclado rápido o síntomas psicóticos, se asoció con mayor deterioro funcional, lo cual es congruente con lo reportado en la bibliografía.⁹ Dicho hallazgo refuerza la importancia de una exploración clínica minuciosa que permita identificar manifestaciones afectivas y psicóticas mixtas, así como fluctuaciones frecuentes del humor. De esta manera, un manejo integral y específico en pacientes con antecedentes de episodios mixtos, ciclado rápido o psicosis, garantizaría un mejor pronóstico y mayor funcionalidad general.

El grado de funcionalidad se obtuvo mediante el criterio clínico de los especialistas que realizaron el diagnóstico (información longitudinal sistematizada derivada de los instrumentos clínicos). Sin embargo, variables como número y duración de los episodios afectivos, presencia de síntomas psicóticos, número y duración de las hospitalizaciones, respuesta al tratamiento farmacológico, entre otros, podrían servir como aproximaciones indirectas del grado de funcionalidad del paciente. Debido a la tasa de desempleo reportada en TABI, varía entre los distintos estudios.¹⁰

El trastorno comórbido más frecuentemente fue TUS (31,14 %), el cual es comparativamente bajo en comparación con lo reportado en el National Comorbidity Survey (60%),¹¹ pero similar a lo observado en otras poblaciones hispanas.¹² Dependiendo del mecanismo de acción, una sustancia podría precipitar el inicio de síntomas del TABI, pero también podría mimetizar síntomas propios de dicho trastorno, agregando complejidad al diagnóstico y manejo clínico. Diversos autores abogan por la importancia de un diagnóstico longitudinal y un manejo integral en la patología dual.¹³

Independientemente del sexo, el antecedente de intentos de autoeliminación, así como historia previa de trastornos psiquiátricos durante la infancia, fue mayor en pacientes con TABI y TUS que en aquellos con solo TABI. Esto demuestra la complejidad clínica de los pacientes con diagnóstico dual. Contrariamente, el antecedente de psicosis fue menos frecuente en el grupo de TUS. Una posible explicación de este resultado es que los pacientes con psicosis forman parte de un subtipo de TABI más severo, que requiere de atención más temprana. El tratamiento pronto y oportuno permite un mejor pronóstico, mayor estabilización del afecto, mejor control de la impulsividad y menor riesgo de conductas adictivas.

Al comparar distintos subgrupos de sujetos con TABI según TUS, se observó una mayor frecuencia de consumo en varones que en mujeres. La sustancia de mayor consumo fue el licor, seguido por la marihuana, reflejando el mismo patrón de frecuencia reportado por el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA) para la población general.¹⁴ La edad de inicio del TABI fue similar, independientemente del antecedente de consumo de sustancia. Los sujetos con TUS antes del desarrollo del TABI comenzaron el consumo 5,21 años antes que el inicio del TABI. Dicha diferencia fue mayor en varones (9,7 años), que además presentaron un inicio de consumo de sustancias a menor edad que las mujeres. Por ejemplo, a los 17 años, la mitad de los varones ya presentaba consumo, mientras que la misma proporción ocurrió en mujeres hasta 23 años (6 más tarde). Por lo tanto, el TABI en varones se asocia con un mayor consumo de sustancias, inicio de consumo más temprano, así como menor edad de aparición de cualquier síntoma psiquiátrico. Se ha propuesto que algunos síntomas exteriorizantes desarrollados durante la infancia, como los observados en el trastorno por déficit atencional con hiperactividad, podrían ser pródomos del TABI de inicio temprano.¹⁵ Con base en la ubicación del objeto al que se dirige la emoción o conducta (externo versus interno), se podría especular que en los varones el TABI se manifiesta tempranamente en forma de síntomas exteriorizantes. Es probable que algunos de

estos individuos sean diagnosticados con déficit de atención con hiperactividad, o algún tipo de trastorno de conducta específico. El árbol genealógico con información sobre trastornos afectivos y la historia longitudinal minuciosa, son herramientas útiles para esclarecer el diagnóstico.

Los trastornos de ansiedad constituyeron la segunda comorbilidad más frecuentemente identificada. Este resultado es congruente con un estudio cuantitativo sobre ansiedad, realizado en una muestra perteneciente a la misma población.¹⁶ En ese estudio se observó que más de la cuarta parte de los pacientes con TABI, aunque puntuaron alto para ansiedad (ansiedad rasgo), no fueron diagnosticados con un trastorno de ansiedad específico.

Según Merikangas *et al.*,¹⁷ en países de bajo ingreso económico, solamente el 25,2% de los pacientes con trastornos del espectro bipolar tienen acceso a servicios de salud mental. Aunque el presente análisis carece de datos epidemiológicos, llama la atención que más de la tercera parte de los pacientes que recibieron el diagnóstico de TABI, no tomaban tratamiento al momento de la entrevista. La explicación del hallazgo no forma parte del objetivo de este trabajo, pero constituye una interrogante pendiente de resolver. Se ha comprobado que pacientes con TABI sin tratamiento farmacológico de mantenimiento, sufren episodios afectivos más severos y con mayor frecuencia.¹⁸ Aquellos bajo medicación presentaron un retraso en el inicio del tratamiento farmacológico (7 años después de cumplir con criterios clínicos para el diagnóstico de TABI). La mayoría recibía 2 o más psicofármacos, siendo los estabilizadores del humor, los más frecuentemente utilizados (en primer lugar, el ácido valproico, seguido por litio). Lo anterior justificaría la implementación de estrategias de salud pública que permitan un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno de esta patología.

Para definir inicio temprano versus tardío del TABI en los probandos, se escogió como punto de corte la edad de 20 años. Los familiares de primer grado de los probandos de inicio temprano, presentaron casi 2 veces más probabilidad de padecer dicho trastorno, en comparación con los del grupo cuyo probando inició con TABI a edad más tardía. Una posible explicación a dicho hallazgo es que los probandos con inicio temprano tienen una mayor carga genética para dicho trastorno y, por lo tanto, sus familiares de primer grado tienen un riesgo mórbido aumentado. Sin embargo, la generalización de dicha hipótesis está limitada por múltiples aspectos metodológicos del análisis. Se trata de un estudio genético cuya población exige la inclusión de familias con más de un miembro afectado, de manera que el sesgo de selección podría explicar la diferencia de individuos afectados, según edad del probando. Es esperable que el reclutamiento beneficiara a las familias que tienen miembros cuyo trastorno inició más tempranamente. Dichos pacientes suelen tener un diagnóstico más claro (menor número de condiciones médicas, trastornos mentales comórbidos como uso de drogas). Se espera que sus cuidadores estén más informados y sensibilizados sobre la enfermedad, puedan identificar más rápidamente signos de alerta en otros familiares, y busquen ayuda profesional pronta, por lo que el diagnóstico de otros miembros ocurre más tempranamente. Otra limitación de este análisis está dada por

el punto de corte para definir temprano versus tardío. La edad de 20 años se basa en investigaciones clínicas realizadas en otras poblaciones y no considera el comportamiento y distribución de los datos de esta muestra. Dicho valor corresponde al percentil 38 de la edad de inicio del TABI en la muestra estudiada.

Los resultados fueron obtenidos mediante la combinación del proceso de mejor estimado diagnóstico, en una muestra compuesta por familias extendidas. Esto permite contar con información clínica longitudinal, tanto del paciente probando como de familiares. Sin embargo, limitaciones metodológicas del análisis deben ser consideradas durante la interpretación de estos resultados. La muestra estudiada no es representativa de la población, ya que incluye familias con varios miembros diagnosticados con TABI. Contar con el diagnóstico ya confirmado disminuye la posibilidad de falsos positivos, pero favorece el reclutamiento de sujetos con una patología más severa. La información sobre el curso de la enfermedad y comorbilidades se obtuvo de forma retrospectiva. Tanto el trastorno en su fase aguda como la medicación, podrían dificultarle al paciente recordar la información; sin embargo, al tratarse de un método diagnóstico basado en múltiples fuentes, la pérdida de datos se produce principalmente en los demográficos, que fueron obtenidos de entrevista directa, únicamente. No se consideró el potencial efecto de enfermedades médicas (no psiquiátricas) o adherencia al tratamiento en curso y pronóstico del TABI.

Las conclusiones de este trabajo se resumen de la siguiente manera: (1) la presencia de episodios mixtos es frecuente en los pacientes con TABI estudiados, principalmente en aquellos con historia de ciclado rápido. (2) Los pacientes con historia de episodios mixtos presentan psicosis con mayor frecuencia y un menor funcionamiento general. (3) La principal comorbilidad identificada fue TUS (mayor en el grupo de varones), seguida por trastornos de ansiedad. (4) La presencia de TUS (patología dual) aumenta el riesgo de intentos suicidas en ambos sexos; dicho consumo precedió al TABI, principalmente en los varones. (5) El inicio temprano del TABI en el probando aumenta el riesgo mórbido de sufrir el trastorno, en familiares de primer grado.

Agradecimientos: se agradece a los pacientes y familiares que hicieron posible esta investigación. El financiamiento se obtuvo a partir del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos, mediante los contratos: R01 MH069856-01A2 y R01TW008290.

Referencias

1. Hare E, Contreras J, Raventos H, Flores D, Jerez A, Nicolini H, *et al.* Genetic structure of personality factors and bipolar disorder in families segregating bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 136: 1027-33.
2. Contreras J, Dassori A, Medina R, Raventos H, Ontiveros A, Nicolini H, *et al.* Diagnosis of schizophrenia in Latino populations: A comparison of direct interview and consensus based multisource methods. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 530-535.
3. Levinson DF, Mowry BJ, Escamilla MA, Faraone SV. The Lifetime Dimensions of Psychosis Scale (LDPS): Description and interrater reliability. *Schizophr Bull* 2002; 28:683-695.
4. McMahon FJ, Stine OC, Chase GA, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo Jr. JR. Influence of clinical subtype, sex, and lineality on age at onset of major affective disorder in a family sample. *Am J Psychiatry* 1994; 151:210-215.
5. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, *et al.* Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:543-552.
6. Moor S, Crowe M, Luty S, Carter J, Joyce PR. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord* 2011; 136:1212-5.
7. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1245-52.
8. Tozzi F, Manchia M, Galwey NW, Severino G, Del Zompo M, Day R, *et al.* Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; 185:27-32.
9. Fleck DE, Kotwal R, Eliassen JC, Lamy M, Delbello MP, Adler CM, *et al.* Preliminary evidence for increased frontosubcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 133:333-9.
10. Depp CA, Mausbach BT, Bowie C, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, *et al.* Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012; 136:812-8.
11. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse dependence with other psychiatry disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:313-21.
12. Alegria M, Mulvaney-Day N, Torres M, Polo A, Cao Z, Canino G. Prevalence of psychiatric disorders across Latino sub-groups in the United States. *Am J Public Health* 2007; 97:68-75.
13. Clark BJ, Keniston A, Douglas IS, Beresford T, Macht M, Williams A, *et al.* Healthcare utilization in medical intensive care unit survivors with alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37(9):1536-43.
14. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Proceso de investigación. Encuesta nacional sobre consumo de drogas en población de educación secundaria: Costa Rica 2012. San José, CR. : IAFSA, 2013: 131 p.
15. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord* 2006;8:710-20.
16. Contreras J, Hare E, Pacheco A, Escamilla M, Raventos H. Is subclinical anxiety an endophenotype for bipolar I patients? A study from a Costa Rican sample. *J Affect Disord* 2010;122:267-72.
17. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-51.
18. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;10:5-12.