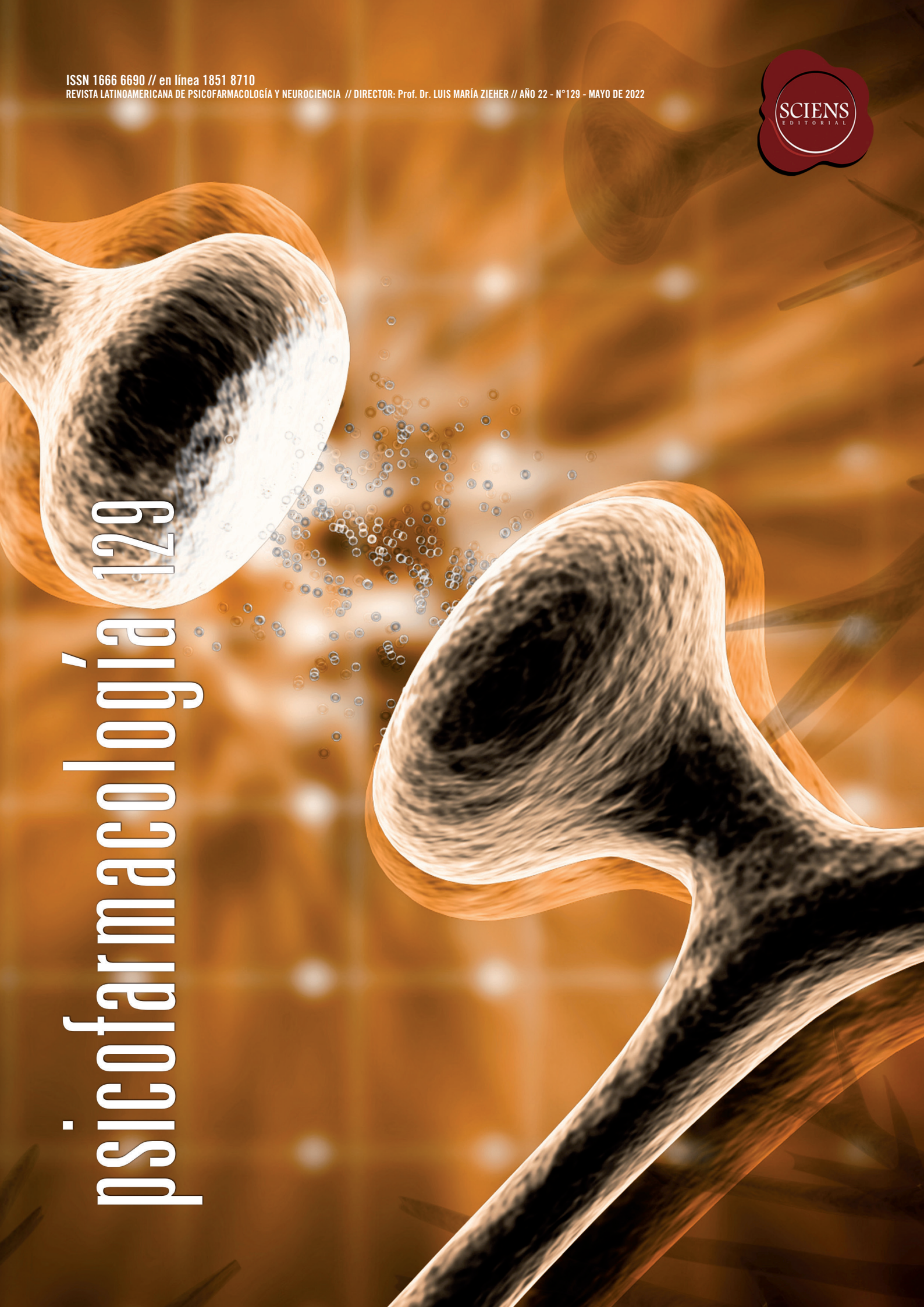


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 22 - N°129 - MAYO DE 2022



psicofarmacología 129



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Neurobiología de las drogas psicodélicas

Prof. Dr. Luis María Zieher, Dr. Diego E. Cohen

14 | El espectro bipolar (Parte II). Diagnóstico diferencial con el trastorno límite de la personalidad

Dr. Diego Cohen

22 | Manía en la población infanto-juvenil. Clínica y tratamiento

Dra. María Florencia Iveli, Dra. Valeria Ferreyra

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el sustrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nibar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

1. Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.
2. Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Neurobiología de las drogas psicodélicas

Resumen

En los últimos años, ha resurgido el interés en el uso terapéutico de las sustancias psicodélicas en combinación con las psicoterapias dinámicas y cognitivo conductuales. El propósito del siguiente artículo es el estudio en profundidad de la acción que estos compuestos tienen en el cerebro y por lo tanto en la personalidad normal y en la psicopatología relacionada con la ansiedad, la depresión, el trastorno límite de la personalidad, los pacientes que sufren el estado de debilitamiento del cáncer y el alcoholismo. Se propone que los principales psicodélicos, promueven la neuroplasticidad, la interconectividad y el flujo sanguíneo en ciertas regiones cerebrales. Estas acciones se encuentran relacionadas con la acción agonista en el receptor serotoninérgico subtipo 2 (5-HT_{2A}) posináptico de las células piramidales y es bloqueado por el antagonista ketanserina (antagonista 5-HT_{2A}). Las drogas psicodélicas aumentan la neurotransmisión glutamatérgica extracelular, estos cambios podrían llevar a mayor expresión de BDNF. Se estudian las acciones de estas drogas sobre el circuito tálamo-cortico-estriado y los cambios en la función del filtro talámico y se describe el modelo de entropía cerebral que permite que estas drogas un descentramiento sobre el sí mismo fundamental para el tratamiento de las ideas negativas en la depresión. Finalmente se estudian las acciones más propiamente “psicológicas” o subjetivas sobre el sentido del sí mismo, el sentimiento de felicidad (*bliss*) y la disolución de los límites del *self*, estas acciones bajo terapias supervisadas resultan útiles y de más rápida aparición respecto de los antidepresivos convencionales en el tratamiento de los trastornos afectivos y por ansiedad.

Palabras clave

Sustancias psicodélicas – Neuroplasticidad – Receptores serotoninérgicos – Depresión – Ansiedad – Circuitos talámicos-corticales.

Zieher LM, Cohen DE. “Neurobiología de las drogas psicodélicas”. *Psicofarmacología* 2022;129:4-12.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El uso de materiales derivados de plantas, tradicional en numerosas culturas indígenas y prácticas religiosas, data de varios siglos e incluso milenios (1). Se caracterizan por generar estados alterados de la consciencia del sí

mismo (*consciousness*) incluyendo:

- 1) Distorsiones de la percepción.
- 2) Alucinaciones o visiones.

3) Éxtasis.

4) Pérdida de los límites del sí mismo (self) autoimpuestos y generados durante el desarrollo psicoemocional.

5) Experiencia de “unión con el mundo”.

6) Las drogas psidélicas producen como efecto agudo marcada alteración de todas las funciones mentales, incluyendo la percepción, el humor, la volición, la cognición y como fue señalado en base a estas acciones como vía final, la experiencia del sí mismo.

7) Experiencias tanto negativas como positivas de la autoconciencia.

8) Experiencias místicas junto con estados de despersonalización y desrealización (experiencias disociativas).

9) Reducción de la atención y vigilancia que refleja el estado de ensoñación producido por ej. por psilocibina.

Los ítems 5 a 8 se han reportado con mayor frecuencia en usuarios de la psilocibina (2).

Antecedentes históricos

Si bien el aislamiento y síntesis de la mescalina datan de comienzos del siglo XX (1897 y 1919), las drogas de síntesis se inician con la fenciclidina (PCP, en 1926) y el ácido lisérgico de dietil-amida (LSD) por Hofmann (1938) quién descubre sus efectos psicoactivos en 1943 y posteriormente aísla y sintetiza la psilocibina en 1958. En 1962 se sintetiza la ketamina que se califica como “anestésico disociativo” de uso veterinario y más modernamente su enantiómero activo la esketamina.

Desde 1963 con la aparición del LSD en la calle, se inicia la cultura de su abuso y consumo, lo que lleva a la FDA a catalogar en lista I a la lisergamida, la psilocibina y la mescalina, mientras que en 1999 la ketamina se coloca en lista III.

A fines de la década del ochenta, se demuestran las propiedades agonistas del LSD sobre receptores 5-HT_{2A} y los primeros estudios neuro-imagenológicos de la mescalina, la psilocibina y la ketamina datan de fines del siglo XX. Todo ello muestra un intervalo de 40 años desde la aparición de estas drogas y estudios científicos sobre sus acciones y efectos biológicos, derivados de su utilización como drogas de abuso, lo que aún hoy limita las posibilidades de su uso en humanos sea con propósitos de investigación o su eventual potencial terapéutico en pacientes con ansiedad, TOC, depresión, disfunción sexual, adicción al

alcohol y para calmar el dolor y la ansiedad en pacientes cancerosos terminales (3).

Las drogas usadas en la década de los 50 (1000 estudios clínicos reportados hasta 1965, la mayoría no controlados, que incluían hasta 40000 sujetos) fueron el LSD, la psilocibina y en menor medida la ketamina.

Dadas las restricciones impuestas en base al uso abusivo, peligroso y antisocial, desde la década del setenta, la investigación experimental en animales decae al igual que la posible investigación de sus acciones y efectos en humanos.

Investigación con drogas psicodélicas, efectos y aplicaciones terapéuticas

Sin embargo, el desarrollo de sofisticados métodos de neuroimagenología y técnicas de localización de efectos sobre el SNC en animales y humanos así como la mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la acción de los psicodélicos en animales se ha incrementado desde la década de los noventa, tanto en su uso más establecido como modelo de psicosis (efectos psicomiméticos, fundamentales en la comprensión y el estudio de la patofisiología esquizofrenia) como sus potenciales utilidades terapéuticas en el abanico de los trastornos de ansiedad y depresión. En buena medida, éstas últimas se relacionan con el sentido de las autoexperiencias individuales, desde una sensación de “libertad ilimitada” (*boundlessness*) con felicidad, deleite, etcétera, como experiencias placenteras de un lado, hasta ansiedad, pánico y pérdida del autocontrol por el otro, eventos sentidos como displacenteros; todos ellos según el marco social en que se utilizan, la droga empleada y la dosis (4).

Los primeros usos médicos fueron en experiencias psicológicas (psicoterapias grupales) donde tanto médicos como pacientes se administraban la lisergamida (LSD-25) para referir y analizar sus efectos en marcos psicoanalíticos o de psicoterapia existencialista (tendiente a resolver los conflictos existenciales, como la inevitabilidad de la muerte, la soledad y el sinsentido de la vida). Cuando en 1966, Sandoz retira las muestras de LSD (Delysid), muchos de estos “ensayos” son discontinuados (2, 6).

Hacia 1953 dos formas de terapia basada en LSD fueron empleadas en marcos teóricos diferentes: por un lado, en los EE.UU. la llamada “terapia psicoléptica” (manifestación mental) y en Europa la “terapia psicolítica” (relajación o aflojamiento de la psique).

En las terapias psicolépticas:

Se indicaba una dosis alta de LSD (200 a 800 µg) que se aplicaba en una sola sesión que se suponía llevaba a una experiencia pico de tipo “conversión” a un nuevo ni-

vel de conciencia (sin atención) o conocimiento, la que era precedida por intensiva preparación psicoterapéutica antes de la sesión y seguida por una integración de la experiencia “pico” en ulteriores sesiones psicoterápicas.

También se refieren promisorios efectos terapéuticos en pacientes con cáncer terminal, alcohólicos severos, adictos a narcóticos y en pacientes con “neurosis”, antigua categoría de trastorno mental caracterizada por ansiedad y sensación de distress, hoy categorizadas como trastornos del humor, que incluyen los trastornos de ansiedad, disociativos, sexuales y somatomorfos (12-15).

Varios estudios mostraron una disminución de la depresión y la aprensión hacia la muerte, así como efectos analgésicos superiores a la dihidromorfinona y la meperidina (2).

Los trabajos de la década del setenta confirmaron estos hallazgos y vincularon la eficacia clínica con la intensidad de la experiencia psicodélica.

La terapia psicoléptica introducida en Europa (18 centros de tratamiento) por Ronald Sandison empleaba dosis bajas a moderadas de LSD (de 50 a 100 µg) o psilocibina (10 – 15 mg), raramente ketamina, en dosis repetidas como adyuvante de psicoterapia orientada psicoanalíticamente para facilitar la “regresión” (enfrentar la realidad mediante una temporaria reversión del ego a un estadio anterior de desarrollo) de memorias emocionales reprimidas y la “transferencia” (redireccionamiento inconsciente de sentimientos o deseos de una a otra persona).

En 42 estudios se refirieron tasas de mejoría muy marcadas en pacientes (mayormente resistentes al tratamiento) con trastornos de ansiedad, depresión, trastornos de personalidad, disfunción sexual y TOC (16).

Lamentablemente, la mayoría de estos estudios, no cumplieron con una adecuada caracterización de los puntos finales del tratamiento por lo que resultaba difícil vincular la eficacia con la droga o con el marco de compromiso generado por la investigación (16). De todos modos, el uso de drogas psicodélicas mostró un perfil de indicación promisorio para los trastornos de ansiedad – depresión en el marco de psicoterapias asistidas por sustancias.

Disponemos en la actualidad de una escala de puntajes (11 en total) para medir estos particulares estados de la conciencia inducidos por las sustancias psicodélicas. Se trata de la 5DASC (5-dimensional *altered states of consciousness*) cuyas dimensiones primarias son:

1. Desprendimiento o desprendimiento emocional global, generando una especie de sentimiento oceánico (*oceanic boundlessness*), referido a experiencias positivas, desde la pérdida de las limitaciones del ego asociadas con el sentido del tiempo y las emociones, hasta felicidad

sublime (experiencias de éxtasis y experiencias místicas) y sentimiento de unidad con el entorno (2-7). Es la dimensión más utilizada en la interpretación de las experiencias psicodélicas en el marco de las psicoterapias.

2. Desintegración del ego con ansiedad.

3. Compromiso de la percepción con ilusiones y alucinaciones visuales.

4. Hipersensibilidad al sonido y alucinaciones auditivas.

5. Alteraciones del estado vigil.

Las alteraciones son dosis dependientes y se buscan aquellas que produzcan una agradable pérdida de las limitaciones del ego con “unidad consigo mismo” (*oneness*) evitando las experiencias más psicóticas como la disolución del ego, el miedo o la ideación delirante.

Mecanismos farmacológicos de los alucinógenos clásicos

Los alucinógenos clásicos comprenden tres clases de compuestos químicos:

Las triptaminas derivadas de plantas (psilocibina), las fenetilaminas (mescalina) y las ergolinas (derivados del ergot) y semisintéticas como el LSD. Todos ellos tienen afinidad por receptores 5-HT₂, 5-HT₆ y 5-HT₇. Las ergolinas, además muestran alta afinidad y actividad intrínseca con receptores dopaminérgicos D₂ y adrenérgicos α₂.

La mayor cantidad de evidencias muestran que la principal causa de efectos en animales (y quizás en humanos) se ejerce sobre receptores 5-HT_{2A} de localización postsináptica en las grandes células piramidales de las capas profundas corticales (V y VI) lo que aumenta los niveles extracelulares de glutamato (GLU) en la corteza prefrontal (PFC) (17).

Esto conlleva a una activación de receptores AMPA y NMDA en neuronas piramidales corticales sumado a la activación directa 5-HT_{2A} de los receptores corticales. Estos mecanismos pueden aumentar la expresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) con efectos neuroplásticos (2, 28).

Los agonistas 5-HT_{2A} alucinogénicos y no alucinogénicos regulan de manera diferente la señalización intracelular en las neuronas piramidales corticales que resultan en una expresión diferencial de proteínas río abajo como las proteínas de respuesta temprana EGR1 y EGR2 y la β-arrestina lo que podría ayudar al desarrollo de ligandos funcionalmente selectivos y con propiedades terapéuticas específicas pero no se han conseguido ligandos con

efectos antidepresivos desprovistos de los efectos alucinogénicos (2, 8).

Mecanismo de acción de los principales psicodélicos: mecanismos serotoninérgicos y glutamatérgicos

Se propone un modelo del mecanismo de acción de los psicodélicos basado en la regulación del flujo de las informaciones externas (perceptuales) e internas, procedentes de las cortezas asociativas, que el tálamo ejerce sobre las aferencias a la corteza a través de los circuitos cortico-estriado-tálamo corticales (magistralmente descritos por Carlsson) de retroalimentación negativa (2, 18, 19). Los psicodélicos aumentan la conectividad del tálamo con las regiones sensoriales intero y exteroceptivas, disminuyendo la conectividad funcional del tálamo con las áreas de asociación, filtrando de esta manera ciertos tipos de información que, en los depresivos llevan al efecto de rumiación, viendo solo las experiencias negativas de la vida y sus perspectivas futuras (20).

La experiencia psicodélica incrementa el flujo de información de abajo hacia arriba (*bottom-up*) y relaja las creencias que se tienen en cuenta (*priors*) como predictores, lo que resulta fundamental para encarar con éxito el curso del tratamiento de base psicoterapéutica (2, 16). El desbalance entre el incremento del procesamiento sensorial por apertura del filtro talámico (*gating*) no es contrabalanceado por el procesamiento de integración con regiones asociativas y este sería la base del efecto “psicodélico” (2, 9, 10, 24).

En la “hipótesis entrópica” (*entropic brain hypothesis*) se postula (hipótesis REBUS, *relaxed beliefs under psychedelics*) que junto al principio de la “energía libre”, los psicodélicos, a través del agonismo 5-HT_{2A}, disminuyen la entropía al reducir la precisión acerca de las “expectativas o creencias sobre el mundo” (*priors*) con los cambios concurrentes de los flujos de información: aumento del flujo *bottom up* y reducción del *top down* (10). Esto estaría sustentado en datos magneto y electroencefalográficos derivados del procesamiento en redes neuronales del cerebro (*network brain hypothesis*) con sus nodos y enlaces característicos (10, 26). Dentro de las alteraciones en las redes de procesamiento, la que opera en modo default (*default mode network*, DMN) definida topográficamente, por la PFC anteromedial, la corteza cingulada posterior y el giro angular, demuestra hiperconectividad en depresión asociada con pensamientos negativos repetitivos y emociones negativas (21). Los psicodélicos serotoninérgicos como el LSD, la psilocibina (que cuenta con aprobación de la FDA) y la ayahuasca (dimetiltriptamina, junto con un inhibidor de la MAO intrínseco a la molécula) cambian la conectividad funcional del DMN en el período postagudo,

con mejoramiento del humor, la normalización fue predictiva de la respuesta al tratamiento a las cinco semanas, siendo más prolongadas estas respuestas con los psicodélicos serotoninérgicos que con la esketamina (2, 27).

El incremento en la actividad de redes glutamatérgicas recurrentes en las capas profundas de la PFC puede ser abolido por (2):

- Antagonistas específicos 5-HT_{2A} (ketanserina)
- Antagonistas de receptores AMPA
- Agonistas y moduladores alostéricos positivos del receptor MGLUR2 y
- Antagonistas selectivos de la subunidad NR2B del receptor NMDA

Efectos adaptativos con repetidas dosis de LSD incluyen:

- Down regulación de receptores corticales 5-HT_{2A} (no se observa en los receptores 5-HT_{1A})
- En corteza frontomedial y CCA que podrían vincularse con los efectos terapéuticos de las drogas alucinógenas en el tratamiento de la depresión, ansiedad y el dolor crónico (14, 22).
- La reducción en la densidad de receptores 5-HT_{2A} también ocurre en el tratamiento crónico con varios antidepresivos lo que coincide con el inicio de la eficacia clínica.
- Los receptores 5-HT_{2A} prefrontales podrían modular la actividad de estructuras subcorticales como la amígdala, el rafe dorsal y la liberación de CRF aumentada en el estrés.

Acciones subjetivas de los compuestos psicodélicos y su relación con sus acciones cerebrales

Las alteraciones inducidas por los psicodélicos son dosis dependientes por lo que las alucinaciones y la desorientación solo ocurren raramente, con las dosis medias a bajas. En dosis altas pueden ocurrir dos fenómenos: o se experimenta una agradable pérdida de los límites del ego con “unidad” (*oneness*) o bien experiencias psicóticas (disolución del ego, miedo e ideación delirante). Tanto la psilocibina oral como la ketamina inducen similares perfiles de alteraciones en el estado de consciencia.

Los estudios imagenológicos que se realizan en el “pico” de la experiencia psicodélica muestran:

Incremento del flujo hacia la corteza frontal, junto con una reducción amplia del flujo cerebral luego de la administración de psilocibina (28).

- Activación metabólica (medida en la tasa metabólica de glucosa) en PFC, regiones límbicas asociadas y estructuras subcorticales que incluyen el tálamo (22).
- Correlación con el grado de la experiencia psicodélica (medida por la escala 5DSAC) con activación en el pico de la experiencia en las redes prefrontales y parietales junto a desactivación de las redes que convergen en la amígdala provenientes del estriado y la corteza límbica.

Los efectos de ambos grupos convergen en una activación de la PFC y aumentando la liberación de glutamato para ambos, vía efectos agonistas primarios sobre receptores 5-HT_{2A} para los alucinógenos y bloqueo NMDA para los anestésicos disociativos (con predominio de activación AMPA) y expresión aumentada del BDNF y efectos neuroplásticos que algunos definen, de manera simplista como una “reconfiguración cerebral” (2).

Como vemos, la investigación neurocientífica reciente aclara las diferencias y los aspectos comunes que poseen ambos grupos de fármacos.

El efecto antidepresivo aparece como una derivación los efectos iniciales de los fármacos y su sustentabilidad en el tiempo parece involucrar mecanismos adaptativos (seguramente de tipo epigenético) aún no dilucidados pero promisorios para los proyectos experimentales básicos y clínicos en el futuro.

Salvo en el caso de la esketamina, aprobada para uso institucional, el aprovechamiento terapéutico es por ahora solo potencial y no se han desarrollado fármacos con propiedades de tipo antidepresivas que carezcan de los efectos alucinógenos y que podrían ser efectivos a corto plazo con utilización en la ansiedad-depresión refractaria con ideación suicida. Todo indica que la experiencia psicodélica es indispensable para el logro terapéutico en ansiedad y depresión, en el marco de la “psicoterapia asistida con sustancias”.

Se buscan alternativas a las terapias electroconvulsivas que incluyen también la estimulación magnética transcranial y la estimulación cerebral profunda de las regiones subcallosas, aprobadas ambas en 2008 por la autoridad regulatoria FDA, en el tratamiento de la depresión refractaria sin respuesta a cuatro tratamientos antidepresivos, con ideación y/o intento suicida.

La relación cerebro-mente en la terapia con sustancias psicodélicas. Los diferentes sentidos del sí mismo

Freud (1923), afirmó que el yo (no resulta equivalente al sí mismo, pero esta diferenciación se encuentra fuera de alcance de los objetivos de este artículo) era ante todo un “yo corporal”, cuyo origen se debía a la interacción de los instintos con el mundo exterior y los afectos (mundo interno representacional) (29). En un trabajo anterior, Freud, consideró al yo como un “cumulo neuronal”, como tal resulta pasible de ser afectado por todo tipo de sustancias de acción central entre ellas las drogas psicodélicas (30).

Damasio (2010) propone un modelo evolutivo del *self* que puede resultar útil para comprender como actúan las drogas psicodélicas para producir cambios no permanentes en el *self*. Damasio, considera que el individuo y sus sentimientos se desarrollan por etapas, comenzando mediante formas primitivas de integración de las emociones primarias. En ese sentido el sí mismo evoluciona de la siguiente manera: 1) sí mismo primordial: conjunto integrado de interacciones neuronales que monitorean continuamente el estado corporal, creando los primeros mapas del cuerpo en el cerebro, tanto de la representación corporal como de los estados emocionales asociados. Debido a la amplia acción de las drogas psicodélicas, cuyos efectos agudos producen “una marcada alteración de todas las funciones mentales” (2), dichos mapas, emociones y representaciones corporales pueden cambiar transitoriamente. Los mapas prototípicos, se forman mediante la integración de señales interoceptivas procedentes del medio interno y las vísceras. Resulta importante considerar, debido al tema que trata este artículo que las señales pueden ser múltiples, sin embargo, son especialmente importantes las señales hedónicas y las nociceptivas. El LSD por lo general, la psilocibina y otras drogas con efectos psicodélicos ya mencionadas, promueven percepciones que pueden llegar a ser placenteras, modificando en forma aguda experiencias subjetivas (32) disminuyendo la ansiedad y la depresión, 2) sí mismo central: es el eje principal de la subjetividad. Resulta de un proceso evolutivo intermedio entre el sí mismo inicial y el autobiográfico. El primero, tiene como objetivo la búsqueda de objetos (todo aquello que no es sí mismo ya sean personas o cosas del mundo exterior). Esto sucede por la integración de la relación vincular primaria con los otros y la generación de los correspondientes mapas cerebrales de dichas experiencias.

Los primeros cambios consisten en las transformaciones de las emociones primarias que dan como resultado “conocer al otro” y diferenciar cada uno de los objetos del mundo externo. Hipotéticamente, este mecanismo se distorsiona frente a la acción de drogas alucinógenas durante el cual se produce una disminución de la diferen-

ciación *self*/otros o bien un acercamiento a los otros (2). El segundo proceso es que estas interacciones originan saliencias (aquello que me parece importante y le presto especial atención) hacia las que se dirigen los procesos atencionales y mnémicos de la interacción con los objetos. Resulta muy importante señalar que el contacto con el objeto y las superficies corporales permite cambiar la representación del propio cuerpo. Se genera entonces a la manera de lo que ocurre en una representación teatral un protagonista al que le ocurren sucesos, dicho protagonista es el sí mismo material (neuronal) que puede percibir experiencias negativas o positivas de la autoconciencia y de los límites del *self*.

Las experiencias de despersonalización y desrealización, junto con los cambios en el sentido del tiempo y las experiencias místicas, pueden producir una disolución positiva y transitoria del sí mismo (2). Los sucesos y las saliencias pueden ir cambiando por la acción de las drogas psicodélicas. A un proceso mental, se le agregan imágenes bajo la forma de representaciones visuales del objeto en interacción con el sí mismo, desde estos procesos se genera una mente consciente (31).

Un aspecto central de las funciones del sí mismo es la atribución de relevancia personal a las experiencias que ocurren en la vida diaria, dichas experiencias deben ser consideradas como “saliencias”, es decir información importante para el individuo y seleccionadas del mundo exterior.

El componente central de coordinación de las vivencias y recuerdos puede ser desempeñado por los núcleos del tálamo como compuerta de filtro de percepciones del mundo externo e interno (el cuerpo y su estado en un determinado momento) estos procesos a su vez parecen generar la consciencia y las memorias, por lo tanto, la capacidad reflexiva de la mente (31). Ya fue mencionada la acción de las drogas psicodélicas a nivel talámico: reducción de la actividad de filtro frente a estímulos externos e internos, deberíamos poder investigar si este mecanismo permite la emergencia de estímulos placenteros.

Cambios en el procesamiento emocional

Durante las décadas de 1950 y 1960, las drogas psicodélicas, fueron utilizadas junto con la psicoterapia para facilitar la liberación de emociones y aliviar las memorias negativas con alta carga emocional, Recientemente el uso de drogas psicodélicas en voluntarios sanos y pacientes con condiciones psiquiátricas, demostró la emergencia de emociones tanto positivas como negativas, excitación emocional, junto con la posibilidad de conducir a la superación de dichos procesos emocionales y cognitivos facilitando cierta descarga y alivio emocional, en condiciones de tra-

tamientos psicoterapéuticos de apoyo y estructurados. Por otra parte, la psilocibina ha demostrado en participantes sanos, un aumento de las respuestas subjetivas frente a estímulos que desencadenaban memorias autobiográficas (2). Las sustancias psicodélicas han evidenciado una disminución de la respuesta frente a estímulos negativos en un contexto dado, estos efectos parecen depender de una reducción de la actividad de la amígdala frente a estímulos negativos, por ejemplo, la intensidad de respuesta frente a expresiones faciales de miedo, situación que contribuye al predominio de emociones positivas inducidas por LSD y psilocibina. Por otra parte, las micro dosis de LSD fueron correlacionadas con incremento del estado funcional de reposo y la conectividad entre la amígdala y la corteza frontal. En la depresión ocurren sesgos cognitivos y emocionales de orden negativo, se podría considerar que las drogas psicodélicas incrementan el humor positivo actuando como moduladores de los centros de conexión (*hubs*) a nivel de la amígdala, esto conduce a disminuir el procesamiento en forma aguda de los pensamientos y emociones negativas. Esto permitiría que en la depresión el paciente experimente sus propias emociones y memorias como menos punitivas y no tan autocentradas. Resulta importante considerar si estas acciones pueden ser perdurables o si se requiere una administración constante.

En individuos con depresión resistente, el reconocimiento emocional continuó 1 mes después de la administración de psilocibina. Estos resultados prueban que las drogas psicodélicas pueden tener una acción prolongada en los estados depresivos graves, reduciendo los pensamientos negativos y el humor displacentero.

En síntesis, la psilocibina mejora la depresión mediante la reducción de los pensamientos negativos, actuando sobre la acción moduladora en los núcleos de la amígdala.

Los efectos a largo plazo de la psilocibina parecen lograrse cuando existe integración terapéutica. El LSD en dosis de 100 µg. también disminuyó la reactividad de la amígdala y de la CPF medial. El LSD incremento la conectividad con el giro angular derecho, giro frontal medio derecho y el cerebelo y disminuyó la conexión de la amígdala con el giro post central derecho, izquierdo y el giro temporal superior. De acuerdo con los autores los efectos en el humor de esta dosis fueron variables y débiles, pero los efectos en el humor positivo se correlacionaron con un incremento de la conectividad entre la amígdala y el giro frontal medio (2). En síntesis, se observa que la acción de LSD abarca circuitos corticales y límbicos. Las acciones alucinógenas de las drogas psicodélicas pueden graficarse como una especie de tobogán en el cual intervienen procesos de reducción e incremento de la conectividad. Las estructuras anatómicas que intervienen están relacionadas

con el tálamo, las áreas sensoriales primarias y las cortezas asociativas correspondientes, en la medida que disminuya la función del filtro talámico, se genera un incremento de la conectividad entre las áreas sensoriales primarias y el resto del cerebro, que conduce a un incremento del procesamiento sensorial, una reducción de la capacidad de filtro del tálamo respecto de los estímulos exteroceptivos e interoceptivos, conduce a la disminución de la conectividad hacia áreas de la corteza de asociación respecto del resto del cerebro, es compatible con la hipótesis de la hiperconectividad *bottom-up* y la relajación de los *priors* como se describe en el modelo REBUS (ver más arriba), y explicaría la actividad psicodélica, que comprendería un decremento de los procesos de integración cerebrales, este desbalance de integración de áreas primarias y desintegración de la información en áreas de asociación, constituyen la base de la experiencia alucinatoria (2).

Procesamiento alterado del sí mismo

Las drogas psicodélicas conducen a una disolución transitoria de los límites del sí mismo, la unidad de la personalidad (también conocida como experiencia mística). Las acciones que median la pérdida de la unidad del *self* corresponden a acciones de las sustancias psicodélicas a nivel de estructuras de la línea media del cerebro. La alteración del autoprocesamiento inducida por LSD puede relacionarse con una alteración global de la conectividad a nivel de la red somatomotora, al igual que en el giro angular y la ínsula, la disolución subjetiva del sí mismo inducida por LSD, se correlaciona con la disminución de la conectividad entre el parahipocampo, la corteza retrosplenial y el DMN evaluado mediante fMRI. La disolución del ego o sí mismo también se correlacionó con la disminución de la actividad alfa y delta evaluada por magneto encefalografía. En otro estudio, la psilocibina, provocó sentimientos de desintegración del yo, se correlacionó con disminución de la actividad alfa en la corteza cíngulada posterior, también se observó una desintegración del circuito de saliencia (en el cual la neurotransmisión dopaminérgica resulta importante) y disminución de la conectividad interhemisférica. Las manifestaciones de disolución del yo se correlacionaron con buena respuesta al tratamiento en adicciones, depresión y ansiedad en el caso de cuidados paliativos.

Resulta importante (respecto de la depresión) que la disolución transitoria del ego (*self*) conduzca a un descenramiento respecto de las emociones y las ideas que puede ser útil en pacientes con predominio de rumiación depresiva. Las alteraciones en el procesamiento del sí mismo se encontraron relacionadas en la cognición social especialmente en el incremento de la empatía y la disminución del sentimiento de rechazo frente a los otros significativos.

Procesamiento social alterado

Como se ha mencionado tanto el LSD como la psilocibina se encuentran asociadas a la generación de procesos de mayor empatía emocional (la capacidad de sentir lo que el otro siente), pero no se observó efecto con el componente cognitivo de la empatía es decir con tener en cuenta la perspectiva de los otros y la comprensión del estado mental correspondiente.

Como hemos señalado párrafos más arriba, la psilocibina disminuye el rechazo percibido de los otros junto con sentimientos de exclusión social, por sus efectos en la corteza cíngulada, estos efectos pueden conducir a reducción de aislamiento social y una mejor relación con el terapeuta durante el tratamiento asistido, estos cambios parecen ser duraderos y correlacionables con cambios en la conectividad entre la PFC y la PCC luego de dos días de la administración de psilocibina, este psicodélico ha demostrado eficacia como antitabáquico, participantes en un estudio reportaron sentimientos de amor inducidos por psilocibina, de reconexión con su ambiente y del reconocimiento que las otras personas resultaron importantes para lograr el éxito del tratamiento. Esto sugiere que el tratamiento con psilocibina puede restaurar procesos de recompensa social. En otro estudio acerca de depresión, los participantes reconocieron sentirse más conectados e identificaron esta conexión social como uno de los efectos más importante del psicodélico.

Respecto del procesamiento sensorial los efectos de las sustancias psicodélicas no están del todo claro, pero se supone que la imaginación mental que producen estas sustancias se encuentra relacionada con memorias autobiográficas junto con la activación de emociones relacionadas. Estas memorias inducidas artificialmente tienen una semblanza con aquellas que ocurren en forma normal durante el ciclo sueño-vigilia y pueden tener beneficios a largo plazo en el funcionamiento psicosocial. La acción de las sustancias psicodélicas como agonistas del receptor 5-HT_{2A} explican gran parte de sus efectos en el autocentrado patológico de la depresión, logrando que el individuo depresivo salga de su propio foco y escena, en cambio, los antagonistas 5-HT_{2A} producirían en la esquizofrenia el efecto contrario en el sentido de mayor integración al disminuir las experiencias de incoherencia del *self*. La reducción en los sentimientos negativos y de rechazo percibido en los otros relacionados con el agonismo 5-HT_{2A} puede ser otro efecto que concurrentemente disminuya la depresión y en un enfoque transdiagnóstico, las adicciones y el trastorno límite de la personalidad.

Conclusiones

En las últimas décadas se ha observado un renovado in-

terés en los efectos cerebrales de las sustancias psicodélicas, conduciendo a mayor comprensión de las emociones, cognición, los diferentes estados sueño-vigilia y las características del sí mismo, emergentes del agonismo 5-HT_{2A} que facilitarían el tratamiento duradero de la depresión y las condiciones ya mencionadas.

El incremento de varias medidas de entropía y complejidad de las señales han sido reportadas luego de la administración de LSD, psilocibina y DMT.

El estudio de la acción de estas sustancias en voluntarios sanos demostró que algunas drogas psicodélicas modulan el foco en el sí mismo, reduce las emociones negativas y mejora el funcionamiento social, estas experiencias pueden representar mecanismos transdiagnóstico para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos en el marco del abordaje de psicoterapia, estaríamos si así fuera confirmado, en una verdadera potenciación de los tratamientos de psicoterapia con aquellos que comprenden una dimensión neurobiológica. Los estudios en la población afectada por los trastornos ya mencionadas, principalmente depresión, representan un nuevo paradigma para la psiquiatría: tratamientos combinados que actúan rápido y que tienen un efecto duradero luego de unas pocas dosis.

Sin embargo, quedan respuestas abiertas por ahora sin contestar: los mecanismos exactos en los cuales se basan los efectos terapéuticos todavía no están bien comprendidos y los resultados clínicos deben ser estudiados en mayor número de población, no queda claro todavía si los efectos de estas sustancias son debido a efectos directos en la conectividad y actividad cerebral o consecuencia de la experiencia cognitiva y psicológica de un estado distinto

de alteración de la conciencia (2).

La psicoterapia acompañante resulta de importancia crítica, si los mecanismos neuroplásticos de las sustancias psicodélicas contribuyen ciertamente a la eficacia clínica.

Apéndice I efectos del LSD en voluntarios sanos (33).

- En un ambiente controlado: felicidad, dicha, alegría, sinestesia audiovisual, significado alterado de las percepciones.
- Incremento del sentimiento de compañía con los otros, apertura, confianza y sugestibilidad.
- Alteración del reconocimiento de las expresiones faciales de temor y tristeza.
- Incremento de la empatía.
- Leve aumento de prolactina, cortisol y oxitocina.
- Incremento de la conectividad en redes neuronales débilmente conectadas
- Incremento funcional de la conectividad tálamo cortical y de la conectividad de la corteza visual primaria con otras áreas cerebrales (este último efecto se correlaciona con la actividad alucinatoria.
- Incremento de la entropía cerebral asociado a mayor apertura de rasgos 14 días después.

Referencias bibliográficas

- 1. Weston N, Gibbs D, Bird C, Daniel A, Jelen L., Knight G, Goldsmith D. et al. Historic psychedelic drug trials and the treatment of anxiety disorders. *Depress and Anxiety* 2020; 37(12): 1261-1279.
- 2. Vollenweider FZ, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020; 21: 611-623.
- 3. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J. Psychopharmacol* 2016; 30: 1220-1229.
- 4. Mascher E. Psycholytic therapy: statistics and indications. *Neuro psychopharmacology* 1967; 441-444.
- 5. Grinspoon L. et al. Psychedelic drugs reconsidered. New York: Basic Books, 1979.
- 6. Leuner, H. 50 Years of LSD: Current Status and Perspectives of Hallucinogens: a Symposium of the Swiss Academy of Medical Sciences (eds Pletscher, A.)
- 7. Sandison RA, Whitelaw JD. 1957. Further studies in the therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J. Ment. Sci.* 1957; 103: 332-343.
- 8. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav. Brain Res.* 2015; 277, 99-120.
- 9. Pokorny T, Preller KH, Kraehenmann R, Vollenweider FX. Modulatory effect of the 5-HT 1A agonist buspirone and the mixed non- hallucinogenic 5-HT 1A/2A agonist ergotamine on psilocybin- induced psychedelic experience. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016; 6: 756-766.
- 10. Carhart- Harris RL, Friston K J. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Phar-*

macol. Rev. 2019; 71: 316–344.

- 11. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM. et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106(6): 1942-1947.
- 12. Weston NM, Gibbs D, Birdciv Aster, D Knight G, Goldsmith D, Young A. Historic psychedelics drug trials and the treatment of anxiety disorders. *Anxiety* 2020; 37: 1261-1279.
- 13. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J. Psychopharmacol.* 2016; 30: 1220–1229 (2016).
- 14. Seidl, E. et al. Response to ostracism in patients with chronic depression, episodic depression and borderline personality disorder a study using Cyberball. *J. Affect. Disord.* 260, 254–262 (2020).
- 15. Carhart-Harris, R.L., The entropic brain – revisited. *Neuropharmacology* 2018; <https://doi.org/10.1016/>.
- 16. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11: 642–651.
- 17. Titeler M, Lyon RA, Glennon RA. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacol* 1988; 94: 213–216.
- 18. Madsen, MK. et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocybin levels. *Neuropsychopharmacol* 2019; 44: 1328–1334.
- 19. Barre A. et al. Presynaptic serotonin 2A receptors modulate thalamocortical plasticity and associative learning. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2016; 113: E1382–E1391.
- 20. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 12: 467–477.
- 21. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; 106(6): 1942-1947.
- 22. Lladó- Pelfort L, Celada P, Riga MS. Effects of hallucinogens on neuronal activity. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018; 36:75–105.
- 23. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst, J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 357–372.
- 24. Carhart-Harris R.L., The entropic brain – revisited. *Neuropharmacology* 2018; <https://doi.org/10.1016.j.neuropharm.2018.03.01>.
- 25. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 9673–9678.
- 26. Weston N, Gibbs D, Bird C, Daniel A, Jelen L, Knight G. et al. Historic psychedelic drug trials and the treatment of anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2020; 37:12: 1261-1279.
- 27. Preller KH, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD- induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT 2A receptor. *Elife* 2008; 7 e35082.
- 28. Pokorny T, Preller KH, Kraehenmann R, Vollenweider FX. Modulatory effect of the 5-HT 1A agonist buspirone and the mixed non- hallucinogenic 5-HT 1A/2A agonist ergotamine on psilocybin- induced psychedelic experience. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016; 26: 756–766.
- 29. Freud S. el “yo” y el “ello”. Madrid: BN; 1996.
- 30. Freud S. Proyecto de una de una psicología para neurologos. Madrid: BN; 1996.
- 31. Damasio A. Self come to mind: constructing the consciuos brain. New York: Phanteon Books.
- 32. Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl Acad. Sci. USA Proceedings* 2005;102(27):9673-9678.
- 33. Liechti M. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacol.* 2017; 42: 2114-2127.

Dr. Diego Cohen

Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 1 de marzo de 2022
Fecha de aceptación: 22 de abril de 2022

El espectro bipolar (Parte II). Diagnóstico diferencial con el trastorno límite de la personalidad

Resumen

Existe confusión entre el diagnóstico del así llamado espectro bipolar y el trastorno límite de la personalidad, en muchas ocasiones estos pacientes son diagnosticados como bipolares y reciben un tratamiento inadecuado. En este trabajo se presenta un endofenotipo importante para la diferenciación, se refiere a la inestabilidad afectiva. Esta se caracteriza por cambios emocionales desregulados frente a situaciones de estrés interpersonal a diferencia de la forma más autónoma presente en los cuadros mixtos y cicladores rápidos dentro del espectro bipolar. La desregulación emocional en el trastorno límite de inestabilidad afectiva se caracteriza por el desacople de circuitos *bottom-up* y *top-down*, la amígdala se encuentra hiperactiva y la corteza prefrontal orbital ventral no logra inhibir esta actividad, sin la ayuda de la psicoterapia en combinación en ciertos casos con el tratamiento psicofarmacológico racional. En la inestabilidad afectiva los sistemas colinérgicos y noradrenérgicos estarían desregulados hacia una actividad ascendente.

La inestabilidad afectiva se acompaña de fallas en la homeostasis que no alcanza a ser regulada y se transforma en carga alostática.

Palabras clave

Inestabilidad afectiva – Trastorno límite de la personalidad – Trastorno bipolar – Neurobiología.

Cohen Diego. "El espectro bipolar (parte II). Diagnóstico diferencial con el trastorno límite de la personalidad.". *Psicofarmacología* 2022;129:14-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

Resulta probable que ciertos clínicos, en especial aquellos con orientación biológica tengan un sesgo en el diagnóstico y consideren a los pacientes que presentan inestabilidad afectiva como pertenecientes al amplio "espectro de los trastornos afectivos" (Ver parte I), de esta manera queda justificada la orientación de su práctica de prescripción farmacológica. En ciertos casos en combinaciones de polifarmacia no racional (considerando, por ejemplo, el diagnóstico de "depresión refractaria").

Los pacientes TLP, requieren tratamiento de psicoterapia como primera opción, son de difícil abordaje y en muchas ocasiones fueron estigmatizados (1).

Luego de revisar múltiples variables Gunderson et al., (2, 3) concluyeron que existe una vinculación no específica entre TLP y depresión mayor (DM). La relación de mayor importancia es la de comorbilidad (cerca del 50-70 % de los TLP cursaron episodios de DM de distinto nivel de gravedad a lo largo de los estudios), frecuente entre depresión y TLP, la relación puede responder a los siguientes 2 factores esenciales:

1. Los sentimientos experimentados frecuentemente por los pacientes TLP como anhedonia, aburrimiento, frustración y enojo pueden fácilmente conducir a sentir una vida carente de sentido que puede finalizar en estados depresivos como una suerte de vía final común.

2. La reiteración y antecedentes durante la infancia de vínculos inestables, poco profundos y traumáticos pueden contribuir como predice la teoría del apego hacia sentimientos de depresión por experiencias de abandono. Esta depresión puede evidenciarse por el tipo de vínculo que establece el paciente TLP predominantemente anaclítico: dependiente con temor a perder a los otros significativos en su vida, este tipo de vínculo también favorece la evolución hacia estados similares a la depresión, pero con mayor predominio de disforia respecto de los trastornos afectivos (4, 5).

La inestabilidad afectiva como constructo de diagnóstico diferencial

La inestabilidad afectiva o desregulación afectiva (IA) resulta uno de los síntomas más frecuentes en TLP, una autora (6) ha llegado a decir que los “más estable en el *borderline* es la inestabilidad”. Puede que esta desregulación haya generado dudas acerca de la existencia de un trastorno de la personalidad y Akiskal et al., (7-10) lo consideraran como una variante de los trastornos afectivos denominado temperamento ciclotímico o distimias subafectivas. Sin embargo, estudios posteriores (11) han comprobado la especificidad de la IA en un grupo de pacientes TLP. Los TLP tienen mayor desregulación y cambios entre depresión-ira, depresión-ansiedad, eutimia y a la inversa eutimia a la depresión, línea de base y luego ansiedad antes que elevación del humor y depresión. La IA no es privativa de los TLP, pueden verse en otros trastornos de la personalidad. En el estudio citado la duración de la IA fue de horas y no se extendió por días, como podría suceder en el desorden bipolar y la distribución fue al azar. La IA en TLP tiene varios factores desencadenantes: sensibilidad al rechazo, abandono, frustración y críticas por parte de los otros.

En cambio en el desorden bipolar tipo II los cambios en el humor son de la depresión a la euforia, eutimia y depresión, eutimia y euforia, son más lentos y sostenidos, excepto en aquellos pacientes cicladores rápidos o en aquellos pacientes que padecen episodios mixtos, tampoco se detectan factores desencadenantes como puede ocurrir en el TLP, pueden estar acompañados en ciertas ocasiones por períodos de agresión, especialmente en aquellos pacientes ciclotímicos particularmente explosivos, especialmente en los de comienzo súbito y carácter irritable (11).

De acuerdo con Paris (12) la IA en el TLP puede ir acompañada de suicidabilidad crónica, autoagresión y relaciones interpersonales caóticas. Otros factores etiológicos en la IA

pueden provenir de la escasa tolerancia a la frustración, el yo débil y los traumas tempranos como las experiencias adversas durante la infancia. Paris coincide con Koenigsberg et al., en que el TLP casi nunca presenta episodios de hipomanía. El punto central es la rápida variabilidad del humor. El TLP raramente persiste horas prolongadas en IA. Excepto como señalé más arriba que no sea un paciente límite y se trate de un ciclador rápido que entraría dentro de los trastornos afectivos.

Por regla general el humor en el desorden bipolar tipo II tiene un patrón fásico, y el humor anormal permanece por largos períodos, e importante no responden claramente a un contexto interpersonal (es decir serían más autónomos). Una mejor caracterización de la IA permitiría ser una variable de importancia para diferenciar TLP del espectro bipolar, esto podría llevar a tratamientos biológicos y psicoterapéuticos más efectivos y específicos.

Neuroquímica de la inestabilidad afectiva

La inestabilidad afectiva comprende alteraciones en sistemas colinérgicos y noradrenérgicos que estarían desregulados en pacientes TLP. Probablemente exista en estos pacientes supersensibilidad colinérgica y alta respuesta del sistema noradrenérgico, la neurotransmisión colinérgica podría encontrarse relacionada con un viraje hacia la depresión.

El sistema noradrenérgico se encuentra relacionado con la reactividad del humor frente a situaciones que ocurren en el ambiente, con la búsqueda de situaciones de riesgo, irritabilidad y agresión verbal. Ambos sistemas interactúan en la producción de síntomas y se encuentran hiperactivos, la actividad colinérgica promueve una respuesta relacionada con la depresión y la disforia, mientras que el sistema noradrenérgico se activa frente a situaciones que ocurren en el medio ambiente, por ejemplo, agresión e irritabilidad frente una amenaza de abandono (13, 14).

Para Sievery Davis (14) la inestabilidad afectiva se comportaría como un marcador de rasgo de personalidad que se transmitiría genéticamente (dificultad de reversión farmacológica). Finalmente, la oxitocina, parece tener un rol en la disminución de los estados emocionales negativos por su acción sobre la amígdala, incrementa la sensibilidad a los estímulos sociales, mejora la “memoria social” y aumenta el recuerdo de memorias relacionadas con momentos de felicidad (15, 16).

Circuitos neuronales en la inestabilidad afectiva en el TLP

Okon-Singer et al. (17) sostienen en un artículo acerca de la relación de las emociones con la dimensión cognitiva:

“Nuestro cerebro, como el de otros animales, es el producto de presiones evolutivas que exigieron sistemas neuronales capaces de usar información sobre el placer y el dolor, experiencias de abandono y separación, derivadas de estímulos cargados con significado hedónico y motivacional, para regu-

lar adaptativamente la atención, el aprendizaje, la excitación somática, y la acción” [Traducción del autor].

La superposición afectiva/cognitiva, es coherente con la evidencia anatómica que sugiere que la corteza cingular media (CCM), representa un centro donde la información sobre el dolor, la amenaza y otras formas más abstractas de castigo potencial y retroalimentación negativa se unifican en una señal de sesgo que modula las regiones involucradas en la expresión del miedo y la ansiedad, ejecutando comportamientos dirigidos a objetivos. En conjunto, estas observaciones sugieren que la ansiedad y otras emociones están estrechamente integradas con los procesos de control implementados en la corteza cingular medial CCM y otras regiones del cerebro como se verá más adelante.

La regulación es una vía de doble sentido. Así como los sistemas cognitivos (por ejemplo, la corteza prefrontal dorsal lateral) regulan la emoción, los sistemas emocionales (amígdala, corteza cingular anterior y corteza orbitofrontal) se encuentran interconectados para regular los sistemas cognitivos a través de su influencia sobre los neurotransmisores del tronco encefálico que intervienen en la calidad del procesamiento de la información (por ejemplo, señal neuronal opuesta al ruido) en las regiones corticales (17). A través de estos mecanismos, la amígdala incrementa la capacidad para asumir transitoriamente mayor actividad sobre la atención y el comportamiento en situaciones que favorecen respuestas inmediatas respecto de un razonamiento más lento y deliberado.

Estudios neuroconductuales llevados a cabo en animales y humanos, identifican los circuitos de la corteza orbitofrontal (OFC por sus siglas en inglés) y sus conexiones recíprocas con núcleos amigdalinos de importancia para definir el estilo afectivo de la personalidad, por ejemplo, decisiones socioafectivas y selección de respuestas adaptativas (18). El estudio de la actividad de la amígdala resulta fundamental para comprender ciertos síntomas en el TLP y su posible correlato con los trastornos afectivos, ya que los circuitos amigdalinos y sus conexiones aferentes/eferentes procesan la siguiente información: 1) estimación de la valencia negativa de los estímulos; 2) establecimiento del miedo condicionado, 3) control del estímulo ambiental que tiene valor de supervivencia y 4) modulación de memorias declarativas y emocionales (19).

En pacientes TLP, los estudios, hallaron hiperactividad de la amígdala que podría correlacionarse con excesiva sensibilización a estímulos aversivos de naturaleza emocional o fallas en la habituación normal (es decir el paciente TLP “no volvería rápidamente a la calma” cada vez que se enfrenta a una situación emocionalmente cargada). El estado de hipervigilancia emocional de ciertos TLP puede encontrarse relacionado con la actividad del giro fusiforme y las proyecciones amigdalinas hacia esa área encargada del procesamiento visual de reconocimiento de la expresión facial (20, 21).

La disfunción observada en TLP en circuitos de la CCA con función inhibitoria sobre la amígdala, se encuentra relacionada con la dificultad para modular los estados de ansiedad y otros afectos intensos. Las lesiones de la OFC han sido correlacionadas con disfunción emocional y dificultad para interpretar la expresión emocional en los otros (un tema crucial para comprender las dificultades en la empatía que presentan ciertos pacientes TLP). En individuos TLP, se ha observado disminución del volumen de sustancia gris en la OFC, con la consiguiente menor actividad neuronal (22, 23, 24).

La desregulación *top-down* de los estados emocionales, también pueden contribuir a la inestabilidad emocional, la falta de regulación descendente desde la CCA dorsal, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsal lateral, junto con el hipocampo, no logran inhibir el exceso de actividad en la amígdala favoreciendo un estado de ansiedad, temor y dificultad en el control cognitivo del estado emocional (25).

Sistemas biológicos desregulados en la inestabilidad afectiva

Los mecanismos homeostáticos juegan un rol importante en el mantenimiento de parámetros estables, entre ellos los estados emocionales, de acuerdo a Koenigsberg (11), estos mecanismos, operan mediante procesos de retroalimentación, si estos procesos, generan una respuesta menor que la óptima, el sistema opera en su límites extremos, retorna lentamente a su actividad basal y muestra una baja relación señal/ruido, es decir el sistema perturbado no transmite información útil, en sistemas biológicos me refiero a información afectiva y cognitiva.

Si el sistema procesa estímulos afectivos de valencia negativa y pensamientos redundantes relacionados con emociones negativas, al operar en forma autónoma es compatible con el tipo de inestabilidad no reactiva al ambiente más frecuente en los trastornos afectivos. Por el contrario, si el sistema incrementa su actividad se “sobrecarga” respecto del punto de inicio y muestra mayor respuesta a los *inputs*, esta situación de funcionamiento menos autónoma, de mayor respuesta a estímulos del entorno puede caracterizar la inestabilidad emocional de los pacientes TLP (26).

Los eventos traumáticos infantiles que llevan a la inestabilidad afectiva también pueden considerarse una “carga alostática”. Alostasis es el término que refiere a la regulación dinámica de la homeostasis, manteniendo a esta mediante el cambio. El estado de sobrecarga alostática implica una actividad alterada y prolongada de los mediadores químicos primarios. Los glucocorticoides integran la fisiología y las conductas asociadas en respuesta a cambios en el ambiente y desafíos como las interacciones sociales, las enfermedades, la presencia de predadores y los cambios ambientales, un ejemplo es

la desregulación de la secreción de cortisol en la DM (27, 28).

En el TLP las severas dificultades en las relaciones interpersonales y la historia de experiencias adversas tempranas pueden verse claramente como un ejemplo de carga alostática. Existe una sobrecarga alostática tipo II que ocurre si no se exceden las demandas de energía y el organismo continúa absorbiendo o almacenando más energía de la que necesita (11). Esto puede ser el resultado del consumo de alimentos relacionados con el estrés, la elección de una dieta rica en grasas o desequilibrios metabólicos (estado prediabético) que favorecen la disposición de grasas (27, 28).

A nivel neuronal la sobrecarga tipo II puede producir alteraciones en la remodelación y pérdida neuronal en el hipocampo.

Los sistemas fisiológicos más comúnmente estudiados que responden al estrés son el eje HPA y el sistema nervioso autónomo, particularmente la respuesta simpática de la médula suprarrenal y los nervios simpáticos. Conductualmente y en especial en TLP, las respuestas al estrés pueden consistir en comportamientos relacionados con la salud como comer en exceso, abuso de alcohol, tabaquismo y abuso de otras sustancias. Otro tipo de reacción a una situación potencialmente estresante es un mayor estado de vigilancia, potenciado por la ansiedad, particularmente cuando la amenaza está mal definida o es imaginada y cuando no hay una respuesta alternativa de comportamiento que le ponga fin.

El TLP emergente de estados emocionales desregulados

Ciertos estímulos intensos de orden emocional, conducen al paciente TLP a un exceso de rumiación que es la tendencia repetitiva a pensar acerca de las causas, factores situacionales y consecuencias de la propia experiencia emocional negativa, se genera un *feedback* positivo por el cual la rumiación conduce a mayor inestabilidad conductual y emocional, se facilita un foco de intensidad emocional a estímulos emocionalmente intensos que es descargada mediante conductas impulsivas, como si fuesen una “cascada” de estados emocionales (29-31). La rumiación es un proceso que puede observarse en la DM, pero no siempre conduce a “cascada” emocional y descarga mediante conductas impulsivas.

En el TLP, se magnifican las experiencias emocionales negativas que al ser intolerables se descargan mediante abuso de sustancias, actos de automutilación, ciclos de atracones y vómitos posteriores, conductas sexuales promiscuas y/o no seguras, agresiones físicas y juego patológico entre otras manifestaciones severas.

Eventos sin importancia aparente como una crítica proveniente de la pareja, familia o situación laboral, resultan magnificados, generan rumiación constante acerca de estados emocionales displacenteros relacionados con aquellas situaciones. La hipersensibilidad, el sentimiento de rechazo y exclusión, son emociones centrales del TLP y varios trata-

mientos actuales de psicoterapia, se encuentran enfocados en identificarlos y poder gestionarlos. Los estudios de imágenes funcionales encuentran correlación entre la mayor actividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal. El incremento de la experiencia de dolor (por ejemplo, automutilación) podría llevar a disminuir la actividad de la amígdala, conduciendo a un alivio temporario pero mediante una conducta poco adaptativa y riesgosa (32-34).

Para que estas conductas emerjan resulta necesaria la combinación de otros factores presentes en el TLP: 1) baja tolerancia al estrés emocional (reducción de la resiliencia) que refiere la capacidad de cada individuo para tolerar el displacer emocional o físico sosteniendo la actividad dirigida a objetivos a pesar de dicha situación (29) y 2) una baja capacidad de tolerancia de base temperamental y neurobiológica.

Resulta necesario aclarar por su importancia el concepto de emergencia: se refiere a fenómenos de los sistemas complejos que se generan por la interacción en redes de sus componentes (35).

En el modelo TLP de estrés/diátesis la base genética junto con las alteraciones neurobiológicas analizadas, establecerían un primer nivel, el cual interactúa con experiencias tempranas adversas: ambiente familiar descalificador, abuso sexual, abandonos, entre otras experiencias dolorosas (36,37).

Durante la adolescencia la integración de la personalidad se encuentra en proceso de cambio, esto conduce en adolescentes TLP a la gran dificultad para confiar en las experiencias interpersonales y que estas resulten caóticas, el TLP presenta hiperreactividad emocional, cascada emocional que emerge mediante conductas típicas de descontrol conductual en un intento de descargar la tensión emocional, estrategia que resultan poco exitosas, este ciclo de tipo *feedback* se repite constantemente, contribuyendo a la formación de rasgos típicos del TLP (29).

Emparentada con la inestabilidad afectiva en el TLP tenemos la disforia: comprende un conjunto de estados emocionales que fácilmente si no son observados con cuidado pueden conducir al diagnóstico errado de espectro bipolar.

Desde un punto de vista clínico, la disforia abarca tres componentes: emocionales, que comprenden la ira y la irritabilidad; cognitivos que incluye la tendencia a culpabilizar a los demás y la suspicacia como rasgo paranoide (o delirante) y los rasgos conductuales que abarcan la agitación y la agresividad explosiva (38). No sería extraño que frente a una observación algo superficial estos rasgos se confundan con síntomas del espectro bipolar sin euforia.

La nosología y fenomenología pueden favorecer el diagnóstico diferencial

La enfermedad bipolar (BP) especialmente tipo I, tiene componentes genéticos con un índice de heredabilidad de los

más altos dentro de las enfermedades psiquiátricas cercano al 80 %, más elevado que el TLP que puede tener una tasa de heredabilidad cercana al 60 %, los pacientes TLP suelen presentarse frecuentemente mediante conductas parasuicidas y de automutilación, las cuales pueden ser menos frecuentes en pacientes con BP (39).

El diagnóstico diferencial no suele ser difícil respecto de la BP. Durante un episodio maniaco se debe evaluar el comienzo y duración del episodio de cuatro días como mínimo de acuerdo con el DSM-IV (40), durante el mismo se presenta un estado de euforia, alegría sin justificación aparente, aumento de la actividad sin un propósito claro, conducta desorganizada, menor necesidad de dormir, conductas arriesgadas e impulsivas: promiscuidad sexual y gastos desmedidos entre otras. Estados emocionales negativos de irritabilidad y agresión. Se observa incremento de la autoestima, que puede llegar a configurar un delirio megalómano (pérdida de la prueba de realidad) al igual que la presencia de alucinaciones congruentes o incongruentes con el humor. El pensamiento puede desorganizarse por la presencia de fuga de ideas.

Otro elemento importante de diferenciación es la buena respuesta por lo general en el desorden BP a los estabilizadores del humor incluyendo en este grupo a los antipsicóticos atípicos como la quetiapina, la olanzapina y los más recientes, la lurasidona, la azenapina y la cariprisina, en cambio la respuesta del TLP a los estabilizadores del humor es más bien modesta, al igual que lo que ocurre con la administración de antidepresivos durante un episodio depresivo mayor (MD) + TLP (39).

Sin embargo, el estudio epidemiológico más amplio hasta el momento encontró que la prevalencia de TLP en BP tipo I resultó 29 % y de 24 % en la BP tipo II. Otro hallazgo importante, fue que en situaciones de ocurrencia conjunta de BP/TLP, el inicio de los episodios afectivos fue a edad más temprana y mayor número de episodios hipomaniacos respecto a BD sin TLP. Este importante estudio confirma también la alta asociación entre experiencias adversas tempranas en el grupo TLP+BD respecto de BD sin TLP (41). El empleo de ciertos algoritmos para el diagnóstico pueden resultar de utilidad, empleando uno de estos instrumentos (PID 5), (42) encuentran que los rasgos afectivos resultan útiles para el diagnóstico diferencial: el TLP se caracteriza por rasgos de inestabilidad afectiva si a este algoritmo le agregamos los criterios del DSM-IV (40), podemos tener una visión fenomenológica al menos más completa de la ansiedad relacionada con el abandono por parte de otros significativos; predominio de emociones negativas; ansiedad de separación; hostilidad, impulsividad e ira inapropiada, episodios disociativos desencadenados por estrés, episodios psicóticos transitorios, una representación extrema “blanco” o “negro” de las cosas y las personas, esfuerzos im-

portantes para evitar el abandono de los otros significativos, problemas de identidad marcados e importantes que se observan clínicamente como una autoimagen inestable o sentido del sí mismo, son frecuentes las conductas autoagresivas o los intentos de suicidio.

Estas manifestaciones no suelen ser frecuentes en los cuadros clínicos incluidos dentro del espectro bipolar como se señaló en la parte 1 de esta serie de dos artículos. No obstante, puede ocurrir comorbilidad entre BP tipo I y tipo II junto con TLP, los estudios de Gunderson et al., (43) señalan que aproximadamente 12 % de los TLP padecen al mismo tiempo BP tipo I y 7 % tipo II, entre ambas suman aproximadamente 23 %, la importancia clínica de conocer estos datos se relaciona con la respuesta al tratamiento, los desórdenes afectivos del eje I, tienden a responder pobremente al tratamiento cuando existe patología del eje II (44).

En síntesis, teniendo en cuenta el curso del TLP y de los trastornos afectivos, se puede concluir que el BP tipo I es independiente del TLP, pueden coocurrir, pero mantienen características clínicas, etiológicas y biológicas propias, el desorden BP tipo II puede encontrarse más relacionado con el TLP, especialmente aquellos bipolares tipo II con predisposiciones de la personalidad y el temperamento cercanas al constructo de ciclotimia y personalidad hipomaniaca (8-10).

La inestabilidad afectiva como endofenotipo en TLP

La inestabilidad afectiva en el TLP se relaciona con procesos en la transmisión *bottom-up* y *top-down*. La primera se relaciona con estímulos perceptuales del mundo exterior que generan saliencia, es decir aquello que se considera relevante de la información externa. Mientras que los segundos, tienen que ver con estrategias de logro de objetivos y toma de decisiones estratégicas (32).

Los procesos *bottom-up* involucran la amígdala, el hipocampo, la ínsula y la corteza cingular rostral y los *top-down* están relacionados con la actividad de la CPF.

Un hallazgo frecuente en pacientes TLP agudos no medicados es la hiperactividad de la amígdala izquierda, evaluada mediante imagenología (32), este hallazgo se relaciona con intensa desregulación emocional en respuesta a estímulos negativos que provienen del entorno.

Los estudios electrofisiológicos, muestran que los procesos perceptuales negativos que inducen inestabilidad emocional reflejan procesos agudos antes que rasgos de carácter. Por otra parte, la hiperactividad de la amígdala, refleja:

- Procesos poco adaptativos desde el punto de vista cognitivo que tienen un rol en la evaluación y prioridad sobre un entorno negativo.
- Las emociones intensas y desreguladas se relacionan con hiperactividad de la amígdala (32), en el TLP se presentan dificultades en los procesos de reevaluación (*reappraisal*) es decir

reconocer los patrones negativos de los propios pensamientos y cambiar esos patrones para que sean más adaptativos.

Otras alteraciones halladas en pacientes TLP encuentran mayor densidad de sustancia gris en el hipotálamo, el eje HPA desregulado y reducción de la sustancia gris en el hipocampo, estas anomalías pueden relacionarse con experiencias adversas tempranas especialmente en mujeres con TLP.

El trauma temprano en TLP puede generar una reducción del volumen de la amígdala y el hipocampo, en particular cuando existe comorbilidad con estrés postraumático. Esta reducción del volumen se observa también en pacientes con varios años de enfermedad lo que indicaría una patología progresiva pero reversible (32, 45).

A nivel cortical se encuentra comprometida la estructura/función de la PFC, se observa disminución de la sustancia gris, disminución del grosor cortical y anormalidades estructurales en tractos de sustancia blanca. Existiría una desconexión PFC-límbica que explicaría la dificultad para regular las emociones, esta desconexión de acuerdo a ciertas investigaciones podría revertirse mediante la psicoterapia (32) lo que sugiere que el mecanismo puede ser reversible. Resulta posible que ciertas formas de psicoterapia (DBT), permitan regular estructuras límbicas hiperactivas y la psicoterapia dinámica por medio del fortalecimiento de la conexión con estructuras de la CPF. Es decir, se lograría mayor acople entre la CPF, la región parietal inferior y las regiones límbicas lo que redundaría en una disminución de la inestabilidad afectiva.

Las emociones intensas y variables se relacionan como fue dicho con hiperactividad de la amígdala, en los pacientes TLP dificultades en los mecanismos de reevaluación, reconocen los patrones negativos de los propios pensamientos y la necesidad de cambiarlos para que sean más adaptativos.

Los pacientes TLP tienen por lo general disminución de la actividad de la corteza orbitofrontal, ventrolateral y la CCA, cuando se los evalúa en estrategias de regulación emocional, algunos pacientes muestran aumento de la actividad de la PFC (32), lo que demuestra un intento de regulación afectiva.

Conclusiones

- Existe un sobrediagnóstico de enfermedad bipolar (que se ha extendido en sus criterios de diagnóstico) no justificado por la investigación empírica.

- Los pacientes TLP resultan difíciles de tratar y requieren un esfuerzo del clínico en habilidades de psicoterapia y combinación farmacológica.

- La comorbilidad es mayor para TLP más depresión (50-70 %), respecto de TLP y enfermedad bipolar. De acuerdo con Guderson, la comorbilidad con enfermedad bipolar tipo I es

del 12 % y con la tipo II del 7 %.

- La frecuencia de experiencias adversas tempranas sería mayor en TLP respecto de la enfermedad bipolar, de allí la importancia de la anamnesis.

- No debe confundirse la inestabilidad afectiva o desregulación emocional con episodios de ciclotimia o distimia subafectiva considerando a los pacientes TLP como pertenecientes al espectro bipolar.

- La inestabilidad afectiva en el TLP no es prolongada y por lo general se desencadena frente a dificultades en las relaciones interpersonales, la inestabilidad en la enfermedad bipolar resulta más autónoma y de mayor duración (excepto en cicladores rápidos).

- La neurohormona oxitocina ha sido recientemente relacionada con la inestabilidad afectiva, actuaría sobre los núcleos de la amígdala reduciendo la hiperactividad de estos.

- La actividad de los núcleos de la amígdala, resultan fundamentales en la regulación emocional, establecen la valencia de los estímulos emocionales, se relaciona con el miedo condicionado y modula cierto tipo de memorias. Los hallazgos imagenológicos en TLP no medicados muestran hiperactividad de la amígdala. Los pacientes TLP muestran hiperactividad de la amígdala frente a las expresiones faciales neutras y agresivas.

- Los sistemas que regulan la homeostasis resultan importante para la estabilidad emocional, tratando de mantener un estado dinámico constante, el sistema debe transmitir información y evitar las señales de ruido excesivas.

- En el TLP las experiencias adversas tempranas generan una carga de estrés llamada sobrecarga alostática que puede prolongarse por varios años, hasta la vida adulta.

- En el TLP se produce una cascada emocional que tiene que ser descargada de alguna manera, generalmente mediante actos impulsivos.

- Se observa en un grupo de pacientes TLP no medicados hiperactividad de la amígdala izquierda, esta hiperactividad se relaciona con desregulación emocional.

- Los pacientes TLP tienen dificultades en la valoración y reevaluación de los patrones negativos de los pensamientos. Este proceso no se encuentra descrito en la enfermedad bipolar.

Bibliografía

- 1. Paris J. The Bipolar Spectrum. *Harvard Review of Psychiatry*. 2009; 17: 206-213.
- 2. Gunderson JG, Elliott GR. The interface between borderline personality disorder and affective disorder. 1985; *Am J Psychiatry*. 142: 277-288.
- 3. Gunderson JG, Phillips KA. A current view of the interface between borderline personality disorder and depression. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 967-975.
- 4. Blatt SJ. Contributions of psychoanalysis to the understanding and treatment of depression. 1998; *JAPA* 46: 722-752.
- 5. Luyten P, Blatt S. Psychodynamic treatment of depression. *Psychiatr Clin N Am*. 2012;35: 111-129.
- 6. Schmideberg M. The treatment of psychopaths and borderline patients. En: Stone M. *Essential papers on borderline disorders*. New York: New York University Press; 1986. p. 92-119.
- 7. Akiskal HS, Rosenthal TL, Haykal RF, Lemmi H, Rosenthal RH, Scott-Strauss A. Characterological depressions clinical and sleep EEG findings separating subaffective dysthymias from character spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37: 777-783.
- 8. Akiskal H. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "Borderline" realm. *Psychiatr. Clin. North Am*. 1981;4: 25-46.
- 9. Akiskal HS. Borderline: and adjective still in search of a noun. En Silver D, Rosenbluth M. *Handbook of borderline disorders*. Madison: International Universities Press Inc.; 1992. p. 155-177.
- 10. Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. 2001; *J. Affect. Disor*. 62: 17-31.
- 11. Koenigsberg H, Harvey P, Mitropoulou V, Schmeidler J, New A, Goodman M. et al. Characterizing affective instability in borderline personality disorder. 2002 *Am J Psychiatry*, 159: 784-788.
- 12. Paris J. *The bipolar spectrum: diagnosis or fad?* New York: Routledge; 2012.
- 13. Coccaro E, Kavoussi R. Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clinical Chemistry*. 1994;40(2): 319-327.
- 14. Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 1647-1658.
- 15. Blume A, Bosch OJ, Miklos S, Torner L, Wales L, Waldherr M, Neumann, ID. Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus. 2008; *European Journal of Neuroscience*. 27: 1947-1956.
- 16. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. 2012; *Trends Neurosci*. 35: 649-659.
- 17. Okon-Singer H, Hendler T, Pessoa L, Shackman, A. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Front. Hum. Neurosci*. 2015; 9, 58.
- 18. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005;6: 691-702.
- 19. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005; 48: 175-187.
- 20. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J. Neurosci*. 1995;15: 5879-5891.
- 21. Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2004.
- 22. Chanen AM, Velakoulis D, Carison K, Gaunson K, Wood SJ, Yuen HP et al. Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2008; 163: 116-125.
- 23. Koenigsberg H. Affective instability: toward an integration of neuroscience and psychological perspectives. *J Pers Disord*. 2010;24: 60-82.
- 24. van Elst LT, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haeghele K, Lemieux L, Ebert D. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*. 2003; 54: 163-171.
- 25. Nolte T, Guiney J, Fonagy P, Mayes L, Luyten P. Interpersonal stress regulation and the development of anxiety disorders: an attachment-based developmental framework. *Front. Behav. Neurosci*. 2011; 5: 1-21.
- 26. Cohen DE. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. *Enfoque en la neurobiología del apego. Psicofarmacología*. 2010;64: 9-16.
- 27. McEwen B, Wingfield J. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003; 43: 2-15.
- 28. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry*. 2003; 54: 200-207.
- 29. Selby EA, Joiner Jr, TE. Cascades of emotion: The emergence of borderline personality disorder from emotional and behavioral dysregulation. *Rev Gen Psychol*. 2009; 13: 219-229.
- 30. Selby EA, Franklin J, Carson Wong A, Rizvi SL. Emotional cascades and self injury: Investigating instability of rumination and negative emotion. *J Clin Psychol*. 2013; 69(12): 1213-1227.
- 31. Selby EA, Kranzler A, Panza E, Fehling KB. Bidirectional compounding effects of rumination and negative emotion in predicting impulsive behavior: implications for emotional cascades. *Journal of Personality*. 2016; 84: 139-153.
- 32. Gunderson JG, Herpertz S, Skodol A, Torgersen S, Zanarini M. Borderline personality disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018 4: 1-20.
- 33. Gunderson JG, Choi-Kain L. *Good psychiatric management for borderline personality*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2019.
- 34. Schmahl C, Bremner, J. *Neuroimaging in borderline personality disorder*. *J Psychiatr Res*. 2006; 40 (5), 419-427.
- 35. Lewin R. *Complexity: Life at the edge of chaos*. Chicago: University of Chicago Press; 1992.
- 36. Stahl SM. *Stahl essential psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press; 2008.
- 37. Cohen DE. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. *Enfoque en la neurobiología del apego. Psicofarmacología*. 2010; 64: 9-16.
- 38. Berle D, Starcevic V, Viswasam K, Milicevic A, Brakoulis V, Steel Z. Confirmatory factor analysis of the Nepean dysphoria scale in a clinical sample. *Psychiatr Q*. 2018; 89 3: 621-629.
- 39. Vieta E, Berk M, Schulze T, Carvalho A, Suppes T, Calabrese J. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018; 4: 2-16.
- 40. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- 41. McDermid J, Sareen J, El-Gabalawy R, Pagura J, Spiwak R, Enns M. Co-morbidity of bipolar disorder and borderline personality disorder: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Compr Psychiatry*. 2015; 58: 18-28.
- 42. Fowler J, Madan A, Allen J, Oldham J, Frueh B. Differentiating bipolar disorder from borderline personality disorder: Diagnostic accuracy of the difficulty in emotion regulation scale and personality inventory for DSM-5. *J. Affect. Disord*. 2019; 245: 856-860.
- 43. Gunderson J, Weinberg I, Daversa M, Kueppenbender K, Zanarini M, Shea M. et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. 2006; *Am. J. Psychiatry* 163(7): 1173-1178.
- 44. Paris J, Gunderson, JG, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry*. 2007; 48(2), 145-154.
- 45. Kuhlmann A, Bertsch K, Schimidinger I, Thoman P, Herpertz S. Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2013; 38 (2): 129-137.
- 46. Schmitt R, Winter D, Niedtfeld I, Herpertz SC, Schmahl C. Effects of psychotherapy on neuronal correlates of reappraisal in female patients with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimag*. 2016; 1: 548-557.

Dra. María Florencia Iveli¹, Dra. Valeria Ferreyra²

1. Doctora en medicina.

Especialista en psiquiatría infanto-juvenil-Epsire (Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva).

2. Médica.

Especialista en psiquiatría infanto-juvenil, Epsire (Equipo especializado en psicofarmacología infantojuvenil y reproductiva).

Fecha de recepción: 13 de marzo de 2022

Fecha de aceptación: 29 de abril de 2022

Manía en la población infanto-juvenil. Clínica y tratamiento

Resumen

El trastorno bipolar (TB) de inicio en la infancia es una patología grave con una sintomatología específica que se distingue de las presentaciones en la población adulta (1, 2). Sin embargo, los criterios diagnósticos utilizados en el último Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5) no hacen distinción por grupo etario.

Es frecuente que los niños con TB experimenten síntomas inespecíficos, con fluctuaciones diarias del humor con inicio y finalización poco definidas acompañadas de irritabilidad y euforia. También suelen presentar síntomas psicóticos y los trastornos comórbidos son una regla más que una excepción (1, 2, 7).

Existen distintos fármacos aprobados por la agencia reguladora del uso de medicamentos en Estados Unidos (*Food and Drug Administration* FDA) como la risperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina, la asenapina y el litio (9, 52).

El presente trabajo es una revisión narrativa que tiene como objetivo analizar las manifestaciones clínicas del TB en la infancia y actualizar los tratamientos farmacológicos disponibles.

Palabras clave

Trastorno bipolar – Población infantojuvenil – Manía – Episodio mixto – Tratamiento.

Iveli MF, Ferreyra V. "Manía en la población infanto-juvenil. Clínica y tratamiento". *Psicofarmacología* 2021;129:22-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una patología grave y discapacitante con una tasa de prevalencia de vida del 2,1 % que no solo afecta a la población adulta, sino también a los niños y adolescentes. Aunque la mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 15 y 35 años, el inicio precoz es frecuente. Se ha reportado que el 5 % de los pacientes inician la sintomatología antes de los 12 años y el 28 % entre los 13

y los 17 años (1, 2).

Si bien el TB se define por episodios de manía, hipomanía o depresión, es habitual que los niños experimenten presentaciones mixtas con características clínicas diferentes y habitualmente más complejas que las que ocurren en la adolescencia tardía o en la adultez (3, 4).

Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos tales como irritabilidad, ansiedad, hiperactividad e insomnio, los cuales

son comúnmente precursores y suelen persistir durante varios años hasta el desarrollo del episodio afectivo franco y la emergencia del TB (5, 6).

Distintos autores estiman un retraso en el diagnóstico del TB pediátrico de aproximadamente 9 años, el cual podría estar asociado a la heterogeneidad clínica y a la alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (5). En una revisión sistemática y metaanálisis en donde se analizaron 11 estudios que involucraron 1365 niños y adolescentes con TB, el 55,2 % (95 % CI 40,1-70,3) presentó sintomatología mixta y alta comorbilidad, en particular con trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante y trastorno de ansiedad (1, 2, 7).

El curso del TB es variable, sin embargo, los pacientes raramente experimentan un único episodio, estimándose una recurrencia del 70 % a los 5 años. Se ha reportado que los niños con TB suelen estar la mayor parte del tiempo sintomáticos lo que propicia un significativo deterioro funcional en el desenvolvimiento psicosocial y académico (8, 9).

El diagnóstico temprano es necesario para la implementación del tratamiento específico ya que la demora en el mismo empeora el curso y el pronóstico de la enfermedad (6).

Clínica

El TB pediátrico posee manifestaciones clínicas específicas, sin embargo, los criterios diagnósticos de la última versión del Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5), son los mismos que los utilizados en la población adulta. En dicho manual, el TB tipo I se define por la presencia de un episodio maníaco pudiendo existir períodos de hipomanía, depresión mayor o eutimia. Por otro lado, el especificador con características mixtas puede incluirse en aquellos pacientes con criterios de manía y coexistencia de al menos tres síntomas depresivos (10).

La manía es un estado del humor patológico que puede manifestarse tanto como euforia o como irritabilidad. Ambas manifestaciones han sido ampliamente descritas en niños y en adolescentes y suelen ser el principal motivo de consulta con el psiquiatra (5).

La euforia se caracteriza por un estado de exaltación con máxima energía, disminución de las horas de sueño e ideas y sentimientos de grandiosidad. Los niños en este estado se muestran alegres, extremadamente divertidos, con frecuencia muestran comportamientos inmaduros y desinhibidos que son difíciles de contener por sus padres. Estos niños también pueden sentir grandiosidad, mostrándose extremadamente confiados asumiendo proyectos pocos realistas y desafiando la autoridad de los adultos. Por otro lado, la irritabilidad puede evidenciarse como episodios explosivos de agresión, ira, culpa y/o llanto que pueden ser físicamente difíciles de controlar e

incluso ser peligrosos. Este síntoma sin la presencia de euforia se ha reportado como la presentación más frecuente en la población pediátrica, es altamente disfuncional y propicia comportamientos de riesgo violentos e impulsivos, así como también ideación suicida (5).

Mientras que los pacientes adultos y adolescentes mayores experimentan cuadros clásicos y definidos de manía o depresión, los niños con TB suelen tener más ciclados ultradianos, es decir cambios diarios del humor y la energía que van de un extremo a otro, descontextualizados del entorno y no precipitados por estímulos externos (2). Esta pronunciada fluctuación afectiva dificulta la identificación del inicio y finalización de cada episodio. Además, los niños no tienen la capacidad de describir de manera clara sus síntomas por lo que puede ser muy difícil diferenciar los cambios (1).

El TB pediátrico se caracteriza por presentar mayor severidad y riesgo de recaída, menos intervalos interepisódicos, más ciclados rápidos, más síntomas psicóticos, altas tasas de suicidios y patología comórbida comparado con el TB de desarrollo en la vida adulta (7).

Es habitual que los niños pequeños cumplan con los criterios del DSM 5 para trastorno bipolar no especificado. Según un estudio naturalístico que incluyó 140 niños y adolescentes con TB no especificado, el 53,6 % evolucionó a TB tipo I o II, en su mayoría durante los cinco años posteriores al diagnóstico (11).

Por otro lado, la historia familiar de trastornos del humor y en particular de TB aumenta el riesgo del desarrollo de TB pediátrico. Según un estudio de Birmaher et al, el 10 % de los niños de padres con TB poseen características clínicas compatibles con un trastorno del espectro bipolar en comparación con el 0.8 % de los hijos de padres sin dicha patología (2).

Es fundamental considerar los antecedentes y las manifestaciones clínicas del TB pediátrico. El diagnóstico y tratamiento precoz de los episodios agudos mejoran el pronóstico al reducir el riesgo de recaída y al aumentar la tasa de respuesta a la medicación (8, 12).

Tratamiento

En las últimas dos décadas ha habido un incremento exponencial de las publicaciones referidas al tratamiento del TB en niños y adolescentes. Los múltiples ensayos clínicos han permitido aumentar el nivel de evidencia científica y así contar con fármacos para el tratamiento de la manía pediátrica (13). A pesar de dichos avances, muchas guías de práctica clínica se encuentran desactualizadas. Este es el caso de la guía del Instituto Nacional de Excelencia para la Salud y Atención del Reino Unido (*The national institute for Health and Care Excellence* - NICE) y la guía de práctica clínica del trastorno bipolar del Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad de España (14, 15). En el año 2020 se publicó

la guía del Colegio Real de psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (*The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist*) la cual no incluye recomendaciones de tratamiento farmacológico específicas para la población pediátrica (16). Sin embargo, en el año 2018 el Grupo de Trabajo para el tratamiento de los trastornos afectivos y de ansiedad de Canadá (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*)

junto con la Sociedad internacional de Trastorno Bipolar (*International Society for Bipolar Disorder* - ISBD) publicaron la guía CANMAT en la cual un grupo de expertos ha destacado un apartado para el abordaje de la manía en la población infantojuvenil, incorporándose recientemente un anexo para el abordaje de las presentaciones mixtas pediátricas (3, 17). En esta guía se organizan las recomendaciones como primera,

Tabla 1

Recomendaciones para el tratamiento del episodio maníaco agudo en la población infantojuvenil.

Guía	Nice	Española	CANMAT	Australia y Nueva Zelanda
Año de publicación	2014	2012	2018	2020
Recomendación en población infantojuvenil	<p>Remitente a indicación de adultos</p> <p>Evitar valproato en mujeres con probabilidad de gestación</p>	<p>Nivel A</p> <p>Risperidona (+1)</p> <p>Aripiprazol (+1)</p> <p>Nivel B</p> <p>Quetiapina (-1)</p> <p>Olanzapina (-1)</p> <p>Si hay respuesta inadecuada a A o B se puede añadir litio o valproato</p> <p>Valproato LP y oxcarbacepina recomendación negativa (+1)</p>	<p>Primera línea</p> <p>Litio (nivel 1)</p> <p>Risperidona (nivel 1)*</p> <p>Aripiprazol (nivel 2)</p> <p>Asenapina (nivel 2)</p> <p>Quetiapina (nivel 2)</p> <p>Segunda línea</p> <p>Olanzapina (nivel 2)</p> <p>Ziprasidona (nivel 2)</p> <p>Quetiapina ** (nivel 3)</p> <p>Tercera línea</p> <p>Valproato (nivel 4)</p> <p>No recomendado</p> <p>Oxcarbacepina (nivel 2 negativo)</p>	<p>No da recomendaciones para el trastorno bipolar pediátrico</p>

*Recomendada antes que el litio en comorbilidad con Trastorno por déficit atencional con hiperactividad.

** Quetiapina como terapia coadyuvante.

Niveles de evidencia guía Española: +1 metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo, -1 metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.

Niveles de evidencia CANMAT: nivel 1 al menos un metaanálisis con un intervalo de confianza estrecho o ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en donde se compare con placebo o con un control activo con un número de pacientes mayor de 30 en cada rama activa, el nivel 2 al menos un metaanálisis con un amplio intervalo de confianza o ensayo clínicos aleatorizados doble ciego en donde se compare con placebo o con un control activo con un número de pacientes menor de 30 en cada rama activa, el nivel 3 al menos un ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparado con placebo o droga activa con un número de 10 a 29 pacientes en cada rama o registros del sistema de salud y por último, el nivel 4 ensayos clínicos no comparativos, reporte de casos u opinión de expertos.

segunda y tercera línea de tratamiento en función a la mayor o menor evidencia científica sobre eficacia y seguridad. También se incluye un apartado para aquellos fármacos no recomendados por haber demostrado falta de eficacia. Este es el caso de la oxcarbacepina que posee evidencia negativa para el abordaje de la manía pediátrica (3) (Tabla 1).

Previo al inicio del tratamiento farmacológico se deberá realizar un análisis costo beneficio que oriente a la elección de la mejor opción terapéutica. En la mayoría de los casos el tratamiento farmacológico se realiza de manera ambulatorio, sin embargo, los pacientes con manía muchas veces se exponen a situaciones de riesgo que requieren internación (8, 12).

Los síntomas maníacos muchas veces no responden a la monoterapia por lo que es necesario la combinación de fármacos lo cual aumenta el riesgo de desarrollar efectos adversos (18). Según resultados de uno de los estudios observacionales vigentes más importantes de niños y adolescentes con trastorno bipolar conocido como COBY (*Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth* - COBY) los pacientes con TB presentaron mayor sobrepeso y obesidad comparado con la población general siendo factores de riesgo la menor edad y la utilización de más de dos fármacos (9). Por otro lado, un artículo publicado recientemente en donde se analizaron 162 adolescentes y adultos jóvenes bipolares enrolados en el estudio COBY reportó un aumento de cuatro veces en la prevalencia de síndrome metabólico comparado con la población general encontrándose una mayor asociación en pacientes con persistencia sintomática (19).

Si bien en este artículo se revisarán los distintos fármacos recomendados para el tratamiento agudo del episodio maníaco y mixto, es de resaltar que el TB es una patología crónica por lo que luego de remitida la fase aguda, se deberá continuar con una terapia de mantenimiento a fin de evitar las recaídas (20).

Litio

El litio fue el primer agente farmacológico que demostró eficacia en el tratamiento de los trastornos del estado del ánimo y fue la primera medicación aprobada por la agencia reguladora del uso de medicamentos en Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA) para el tratamiento de la manía pediátrica a partir de los 7 años (21).

Múltiples estudios han demostrado su efectividad en los cuadros maníacos y depresivos en el trastorno bipolar, así como su efecto anti-suicidio (22). Recientemente se publicaron los resultados del estudio naturalístico COBY con seguimiento a 10 años en donde se evaluó la mejoría y el riesgo de suicidio en niños y adolescentes medicados con litio y con otros estabilizadores. Los autores concluyeron que el tratamiento con litio se asoció a menor suicidabilidad, menos síntomas depresivos y mejor funcionamiento social (23).

También, se ha demostrado que el litio en dosis terapéuticas presenta efecto cognitivo beneficioso (24). A pesar de estos resultados prometedores, el estrecho intervalo de confianza y su efecto letal en sobredosis limita su uso (25).

La farmacocinética de litio en los pacientes pediátricos no es diferente a la presentada en adultos cuando se considera el tamaño corporal. En niños con peso menor a 30 kilos, se recomienda iniciar con una dosis de 300 mg/día repartidas en dos tomas, pudiendo ser incluso menor en niños pequeños, con incrementos de 300 mg cada 4-5 días (26). El tratamiento con litio requiere del monitoreo de su nivel plasmático que debe realizarse a la semana de iniciado el tratamiento, repitiéndose semanalmente durante el primer mes y mensualmente durante los 3 a 6 meses subsiguientes. La muestra de sangre se debe obtener luego de 12 horas de la ingesta de la última dosis (27, 28). Algunos autores recomiendan una dosis de mantenimiento en niños y adolescentes de 25-mg/k/día con un rango de nivel plasmático entre 0,6 y 1,2 mEq/L (29).

Existen situaciones que pueden llegar a aumentar los niveles plasmáticos de litio como la deshidratación, diarrea, fiebre, disminución en la ingesta de sodio o la utilización de los antiinflamatorios AINES. En el caso de ser necesaria la utilización de un analgésico se recomienda el paracetamol (27).

En el año 2015 se realizó el primer estudio aleatorizado doble ciego de ocho semanas de duración que incluyó 81 pacientes jóvenes entre 7 a 17 años con manía. El mismo demostró una respuesta del grupo tratado con litio superior al placebo y buena tolerabilidad (30). Estos resultados apoyaron hallazgos previos en estudios abiertos (31, 32).

La guía CANMAT recomienda al litio como tratamiento de primera línea en la manía pediátrica (nivel de evidencia 2) (17).

Risperidona

La risperidona es un antipsicótico atípico aprobado por FDA para el tratamiento agudo de la manía y episodio mixto a partir de los 10 años con una dosis recomendada entre 0.25 y 2.5 mg/día (33, 34).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en niños y adolescentes, la risperidona mostró eficacia a dosis de 0,5 a 6 mg/día para el tratamiento de la manía (35). A su vez, en otro estudio comparativo de monoterapia con valproato, el grupo en tratamiento con risperidona presentó una respuesta más rápida y efectiva (36).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en donde se evaluó la incorporación de litio, divalproato o risperidona en pacientes que previamente no habían respondido a la monoterapia con alguno de los fármacos antes mencionados, la risperidona presentó mejor respuesta. El aumento de peso fue similar en todos los grupos (33).

Si bien en la mayoría de los estudios la risperidona fue bien tolerada, los efectos adversos más frecuentes fueron somno-

lencia, cefalea, fatiga y aumento de peso (35). También existen reportes de alteraciones metabólicas e hiperprolactinemia en una relación dosis dependiente (37, 38, 39).

La guía CANMAT, recomienda a la risperidona como primera línea de tratamiento tanto para la manía (nivel de evidencia 1) como para los episodios mixtos (nivel de evidencia 2). Incluso, se sugiere su utilización antes que el litio en aquellos pacientes sin obesidad y con comorbilidad con trastorno por déficit atencional con hiperactividad (3, 17).

Aripiprazol

El aripiprazol es un antipsicótico atípico con un efecto agonista parcial sobre el receptor D2, mecanismo de acción que lo distingue del resto de su grupo y estabiliza la neurotransmisión sin provocar un bloqueo excesivo (40).

La FDA ha aprobado al aripiprazol para el tratamiento de la manía y episodios mixtos en niños y adolescentes a partir de los 10 años, para su uso como monoterapia o en combinación con litio o valproato con un rango terapéutico recomendado entre 2 a 30 mg/día (34, 41). Ha demostrado eficacia y tolerabilidad para el tratamiento de distintos trastornos psiquiátricos y múltiples revisiones han subrayado su seguridad en la población pediátrica (41, 42). El aripiprazol posee una menor probabilidad que otros antipsicóticos de producir un aumento en los niveles séricos de prolactina y síntomas extrapiramidales (40).

En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con seguimiento a 30 semanas en 296 pacientes entre 10 a 17 años con manía aguda o episodio mixto, el aripiprazol demostró eficacia superior al placebo en dosis de 10 a 30 mg/día con buena tolerabilidad siendo los efectos adversos más frecuentemente reportados cefalea, somnolencia y síndrome extrapiramidal (43).

El aripiprazol se encuentra recomendado en la guía CANMAT como tratamiento de primera línea para la manía aguda (nivel 2 de evidencia) (17).

Olanzapina

La olanzapina es un antipsicótico atípico que se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la manía y episodios mixtos a partir de los 13 años con un rango terapéutico entre 2,5 a 20 mg/día (34).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en donde se evaluaron 161 pacientes de 13 a 17 años con episodio maniaco, la olanzapina demostró una efectividad superior pero baja tolerabilidad siendo los efectos adversos más frecuentemente reportados el aumento de peso y el incremento de las enzimas hepáticas, la glucemia, el colesterol, el ácido úrico y la prolactina (44).

En una revisión de metaanálisis en donde se comparó la seguridad de los distintos antipsicóticos, la olanzapina presentó

el peor perfil de efectos adversos (45).

La guía CANMAT recomienda a la olanzapina como segunda línea de tratamiento para la manía y los episodios mixtos en la población pediátrica (nivel de evidencia 2) (3, 17).

Asenapina

La asenapina es un antipsicótico atípico que se encuentra aprobada por la FDA como monoterapia en el tratamiento agudo de la manía y episodios mixtos en niños y adolescentes con TB. Esta aprobación se basó en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo realizado en 403 pacientes de 10 a 17 años en donde se administraron dosis fijas de 2.5, 5 y 10 mg/día. Todos los grupos tratados con asenapina presentaron mejoría estadísticamente significativa en la escala de manía pediátrica (*Young-Mania Rating Scale* -YMRS) (46, 47).

A diferencia de otros antipsicóticos atípicos, se administra vía sublingual y posee en la población pediátrica una farmacocinética similar a la de los adultos por la que no requiere un ajuste en la dosis (48). La ingesta de agua o alimentos dentro de los 10 minutos posteriores a la absorción alteran sustancialmente su biodisponibilidad. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son sedación, somnolencia, aumento de peso y alteración metabólica (34).

La asenapina se encuentra recomendada en la guía CANMAT como tratamiento de primera línea tanto para la manía como para los episodios mixtos (nivel 2 de evidencia) (3, 17).

Quetiapina

La quetiapina es un fármaco del grupo de los antipsicóticos atípicos con afinidad por múltiples receptores (49). Presenta una baja afinidad como antagonista de los receptores D2 y produce un bloqueo de los receptores serotoninérgicos tipo 2A que se asociaría a un menor desarrollo de efectos adversos motores y mejoría de los síntomas cognitivos y afectivos de los trastornos psiquiátricos (50). Por otro lado, se ha propuesto que la rápida disociación de la quetiapina de los receptores D2 genera a un menor impacto sobre los síntomas motores y a el aumento de la prolactina (51).

El perfil farmacocinético de la quetiapina en la población pediátrica es similar al de los adultos siendo el rango terapéutico recomendado para el tratamiento de la manía de 400 a 600 mg/día (20, 34, 52).

La quetiapina se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos entre los 10 y 17 años como monoterapia o como terapia conjunta con litio o divalproato de sodio (52).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con seguimiento durante tres semanas se evaluó la eficacia y seguridad de la quetiapina en dosis de 400 y 600 mg/día en 277 niños y adolescentes. Los pacientes en tratamiento con quetiapina mostraron una mejoría estadísticamente significativa y buena

tolerabilidad en comparación al grupo con placebo (53). Por otro lado, en un estudio abierto de 26 semanas de seguimiento en donde se utilizaron dosis de quetiapina de 400 a 800 mg/día los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, sedación, aumento de peso y vómitos (54).

La guía CANMAT recomienda a la quetiapina para episodio maníaco agudo, como monoterapia en primera línea (nivel de evidencia 2) y en segunda línea de tratamiento como terapia coadyuvante (nivel 3 de evidencia). Para episodio mixto se recomienda como tercera línea de tratamiento (nivel de evidencia 4) (3, 17).

Ziprazidona

La ziprazidona es un antipsicótico atípico antagonista de los receptores D2, 5HT2A, 5HT1D y agonista del receptor 5HT1A. También posee un efecto inhibitor sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina (55).

En un estudio abierto con seguimiento a ocho semanas en donde se evaluaron 21 pacientes entre 6 y 17 años con TB, la ziprazidona demostró efectividad superior al placebo (56). Coincidentemente, otro estudio abierto realizado en 63 niños y adolescentes con TB, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con seguimiento a 6 meses, reportó buena eficacia y tolerabilidad (58).

Un ensayo clínico realizado en niños y adolescentes, aleatorizado doble ciego comparado con placebo, la ziprazidona en dosis de 40 a 160 mg/día demostró eficacia para el tratamiento de la manía aguda. En este estudio se concluyó que la ziprazidona fue bien tolerada sin impacto en el perfil metabólico. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se reportaron la sedación, la somnolencia, la cefalea y el insomnio (58).

Si bien la ziprazidona no se encuentra aprobada por la FDA para su utilización en la población pediátrica, la guía CANMAT la recomienda como segunda línea de tratamiento para la manía aguda y el episodio mixto (nivel de evidencia 2) (3, 17).

Divalproato de Sodio

Si bien el divalproato de Na⁺ ha demostrado propiedades estabilizantes en adultos, en la población infantojuvenil la evidencia es menor. La FDA ha aprobado al divalproato de Na⁺ para el tratamiento de la manía y episodios mixtos en adultos, pero no en niños.

En un estudio aleatorizado doble ciego en donde se comparó divalproato de Na⁺ con quetiapina en pacientes pediátricos con manía aguda, la quetiapina mostró una respuesta más rápida y mayor (59). Por otro lado, en un estudio aleatorizado doble ciego comparado con placebo realizado en pacientes pediátricos con manía aguda, el divalproato de Na⁺ LP no mostró mejoría significativa en las 4 semanas de seguimiento (60).

La guía CANMAT recomienda al divalproato de Na⁺ como tercera línea de tratamiento (nivel 4 de evidencia) (17).

Conclusión

El TB de inicio en la infancia y en la adolescencia es una patología grave con una sintomatología específica que se distingue de las presentaciones en la población adulta (1, 2).

Es habitual que los niños experimenten falta de episodios bien definidos con fluctuaciones del humor diarias las cuales suelen acompañarse de irritabilidad y euforia. También son frecuentes los síntomas psicóticos y los trastornos comórbidos como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno de conducta y el trastorno de ansiedad (1, 2, 7).

Estas características hacen suponer que la enfermedad podría ser más severa y disfuncional que en la población adulta (4, 18). Por este motivo, el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento específico son fundamentales y determinantes del pronóstico.

Dentro de los fármacos aprobados por la FDA se encuentra la risperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina, la asenapina y el litio (9, 52). Si bien la mayoría de las guías ofrecen pocas recomendaciones para la población pediátrica, la guía CANMAT es un recurso de marcada utilidad para orientar el ejercicio clínico en niños y adolescentes con TB.

Bibliografía

- 1. Saxena, K., Kurian, S., Saxena, J., Goldberg, A., Chen, E., & Simonetti, A. (2020). Mixed states in early-onset bipolar disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 43(1), 95–111.
- 2. Kowatch, R. A. (2016). Diagnosis, phenomenology, differential diagnosis, and comorbidity of pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77 Suppl E1(-Suppl E1).
- 3. Yatham, L. N., Chakrabarty, T., Bond, D. J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J.-M., Kauer-Sant'Anna, M., ... Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disorders*, 23(8), 767–788.
- 4. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vazquez, G. H., Undurraga, J., Bolzani, L., Yildiz, A.,

- Khalsa, H.-M. K., Lai, M., Lepri, B., Lolich, M., Maffei, P. M., Salvatore, P., Faedda, G. L., Vieta, E., & Tohen, M. (2012). Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 11 (1), 40–46.
- 5. Serra, G., Uchida, M., Battaglia, C., Casini, M. P., De Chiara, L., Biederman, J., Vicari, S., & Wozniak, J. (2017). Pediatric mania: The controversy between euphoria and irritability. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 41(S1), S224–S225.
- 6. Post, R. M., Rowe, M., Kaplan, D., & Findling, R. L. (2017). A multisymptomatic child with bipolar disorder: How to track and sequence treatment. *The Primary Care Companion to CNS Disorders*, 19(4).
- 7. Janiri, D., Conte, E., De Luca, I., Simone, M. V., Moccia, L., Simonetti, A., Mazza, M., Marconi, E., Monti, L., Chieffo, D. P. R., Kotzalidis, G., Janiri, L., & Sani, G. (2021). Not only mania or depression: Mixed states/ mixed features in paediatric Bipolar Disorders. *Brain Sciences*, 11(4), 434.
- 8. Price, A. L., & Marzani-Nissen, G. R. (2012). Bipolar disorders: a review. *American Family Physician*, 85(5), 483–493.
- 9. Goldstein, B. I., Birmaher, B., Axelson, D. A., Goldstein, T. R., Esposito-Smythers, C., Strober, M. A., Hunt, J., Leonard, H., Gill, M. K., Iyengar, S., Grimm, C., Yang, M., Ryan, N. D., & Keller, M. B. (2008). Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(12), 1953–1959.
- 10. Cooper, R. (2019). *Diagnosing the diagnostic and statistical manual of mental disorders: Fifth edition*. Routledge.
- 11. Birmaher, B., Merranko, J. A., Goldstein, T. R., Gill, M. K., Goldstein, B. I., Hower, H., & Keller, M. B. (2018). A risk calculator to predict the individual risk of conversion from subthreshold bipolar symptoms to bipolar disorder I or II in youth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(10), 755–763.
- 12. Findling, R. L. (2016). Evidence-based pharmacologic treatment of pediatric bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77 Suppl E1(Suppl E1), e2.
- 13. Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H.-W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disorders*, 19(7), 524–543.
- 14. NICE (2015) Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline, vol. 185, p. 2015.
- 15. Ortiz, M. F. B., & De, G. D. T. D. L. G. D. P. C. S. T. (2012). Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar [Versión completa y Versión resumida. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría, 32(115), 639–641.
- 16. Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(1), 7–117.
- 17. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). 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*, 20(2), 97–170.
- 18. Geller, B., Luby, J. L., Joshi, P., Wagner, K. D., Emslie, G., Walkup, J. T., Axelson, D. A., Bolhofner, K., Robb, A., Wolf, D. V., Riddle, M. A., Birmaher, B., Nusrat, N., Ryan, N. D., Vitiello, B., Tillman, R., & Lavori, P. (2012). A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 515–528.
- 19. Li, C., Birmaher, B., Rooks, B., Gill, M. K., Hower, H., Axelson, D. A., Dickstein, D. P., Goldstein, T. R., Liao, F., Yen, S., Hunt, J., Iyengar, S., Ryan, N. D., Strober, M. A., Keller, M. B., & Goldstein, B. I. (2019). High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(4).
- 20. Yee, C. S., Hawken, E. R., Baldessarini, R. J., & Vázquez, G. H. (2019). Maintenance pharmacological treatment of juvenile bipolar disorder: Review and meta-analyses. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(8), 531–540. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz034>.
- 21. Pisano, S., Pozzi, M., Catone, G., Scrinzi, G., Clementi, E., Coppola, G., & Masi. (2019). Putative mechanisms of action and clinical use of lithium in children and adolescents: a critical review. *Current neuropharmacology*, 17(4), 318–341.
- 22. Smith, K. A., & Cipriani, A. (2017). Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord*, 19(7), 575–586.
- 23. Hafeman, D. M., Rooks, B., Merranko, J., Liao, F., Gill, M. K., Goldstein, T. R., Diller, R., Ryan, N., Goldstein, B. I., Axelson, D. A., Strober, M., Keller, M., Hunt, J., Hower, H., Weinstock, L. M., Yen, S., & Birmaher, B. (2020). Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(10), 1146–1155.
- 24. Mauer, S., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2014). Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(9), 809–818.
- 25. Naguy, A. (2016). Lithium is Clearly Underutilized in Child Psychiatry. *Chinese Medical Journal*, 129(3), 376.
- 26. Grant, B., & Salpekar, J. A. (2018). Using lithium in children and adolescents with bipolar disorder: Efficacy, tolerability, and practical considerations. *Paediatric Drugs*, 20(4), 303–314.
- 27. Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., Baldessarini, R. J., & International Group for Studies of Lithium (IGSLI). (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1), 16.

- 28. Landersdorfer, C. B., Findling, R. L., Frazier, J. A., Kafantaris, V., & Kirkpatrick, C. M. J. (2017). Lithium in paediatric patients with bipolar disorder: Implications for selection of dosage regimens via population pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(1), 77–90.
- 29. Amerio, A., Ossola, P., Scagnelli, F., Odone, A., Allinovi, M., Cavalli, A., Iacopelli, J., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2018). Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 85–97.
- 30. Findling, R. L., Robb, A., McNamara, N. K., Pavuluri, M. N., Kafantaris, V., Scheffer, R., Frazier, J. A., Rynn, M., DelBello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Martz, K., Anand, R., Clemons, T. E., & Taylor-Zapata, P. (2015). Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*, 136(5), 885–894.
- 31. Rajeev, J., Srinath, S., Girimaji, S., Seshadri, S. P., & Singh, P. (2004). A systematic chart review of the naturalistic course and treatment of early-onset bipolar disorder in a child and adolescent psychiatry center. *Comprehensive Psychiatry*, 45(2), 148–154.
- 32. Bailly, D. (2017). Pharmacological treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *L'Encephale*, 43(3), 254–258.
- 33. Walkup, J. T., Wagner, K. D., Miller, L., Yenokyan, G., Luby, J. L., Joshi, P. T., Axelson, D. A., Robb, A., Salpekar, J. A., Wolf, D., Sanyal, A., Birmaher, B., Vitiello, B., & Riddle, M. A. (2015). Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for partial and nonresponders to initial Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 1008–1019.
- 34. Stepanova, E., & Findling, R. L. (2017). Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 64(6), 1209–1222.
- 35. Haas, M., Delbello, M. P., Pandina, G., Kushner, S., Van Hove, I., Augustyns, I., Quiroz, J., & Kusumakar, V. (2009). Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*, 11(7), 687–700.
- 36. Pavuluri, M. N., Henry, D. B., Findling, R. L., Parnes, S., Carbray, J. A., & Mohamed, T. (2010). Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder: Risperidone vs. divalproex in pediatric mania. *Bipolar Disorder*, 12(6), 593–605.
- 37. Anderson, G. M., Scahill, L., Mccracken, J. T., Mcdougale, C. J., Aman, M. G., & Tierney, E. (2007). Effects of short-and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biological psychiatry*, 61(4), 545–550.
- 38. Findling, R. L., & Daneman, D. (2016). Prolactin Levels During Long-Term Risperidone Treatment in Children and Adolescents: a reanalysis of data: A reanalysis of data. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(2), e155-70.
- 39. Sun, A. Y., Woods, S., Findling, R. L., & Stepanova, E. (2019). Safety considerations in the psychopharmacology of pediatric bipolar disorder. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(9), 777–794.
- 40. Kikuchi, T. (2007). The research and development of aripiprazole and its mechanism of action. *Jpn J Clin Psychopharmacol*, 10(3), 464–468.
- 41. Kirino, E. (2014). Profile of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 5, 211–221.
- 42. Doey, T. (2012). Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *Journal of Affective Disorders*, 138 Suppl, S15-21.
- 43. Findling, R. L., Correll, C. U., Nyilas, M., Forbes, R. A., Mcquade, R. D., & Jin, N. (2013). Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study: Aripiprazole in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 15(2), 138–149.
- 44. Tohen, M., Kryzhanovskaya, L., Carlson, G., Delbello, M., Wozniak, J., Kowatch, R., Wagner, K., Findling, R., Lin, D., Robertson-Plouch, C., Xu, W., Dittmann, R. W., & Biederman, J. (2007). Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1547–1556.
- 45. Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E. G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., Krinitski, D., Fusar-Poli, P., & Correll, C. U. (2020). Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(2), 214–232.
- 46. Findling, Robert L., Landbloom, R. L., Szegedi, A., Koppenhaver, J., Braat, S., Zhu, Q., Mackle, M., Chang, K., & Mathews, M. (2015). Asenapine for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 1032–1041.
- 47. Stepanova, E., Grant, B., & Findling, R. L. (2018). Asenapine treatment in pediatric patients with bipolar I disorder or schizophrenia: A review. *Paediatric Drugs*, 20(2), 121–134.
- 48. Citrome, L. (2014). Asenapine review, part I: chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(6), 893–903.
- 49. Zhornitsky, S., Potvin, S., Motesshafi, H., Dubreucq, S., Rompré, P.-P., & Stip, E. (2011). Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(4), 183–192.
- 50. Jensen, K. G., Correll, C. U., Rudá, D., Klauber, D. G., Decara, M. S., Fagerlund, B., Jepsen, J. R. M., Eriksson, F., Fink-Jensen, A., & Pagsberg, A. K. (2019). Cardiometabolic adverse effects and its predictors in Children and adolescents with first-episode psychosis during treatment with quetiapine-extended release versus aripiprazole: 12-week results from the tolerance and Effect of antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(11), 1062–1078.
- 51. Ribolsi, M., Magni, V., & Rubino, I. A. (2010). Quetiapine fumarate for schizophrenia and bipolar disorder in young patients. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 46(8), 581–587.
- 52. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- 53. Pathak, S., Findling, R. L., Earley, W. R., Acevedo, L. D., Stankowski, J., & Delbello,

M. P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(1), e100-9.

• 54. Findling, Robert L., Pathak, S., Earley, W. R., Liu, S., & DelBello, M. (2013). Safety, tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: a 26-week, open-label, continuation study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(7), 490–501.

• 55. Elbe, D., & Carandang, C. G. (2008). Focus on ziprasidone: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *Journal de l'Académie Canadienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent [Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry]*, 17(4), 220–229.

• 56. Biederman, J., Mick, E., Spencer, T., Dougherty, M., Aleardi, M., & Wozniak, J. (2007). A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children

and adolescents with bipolar disorder: Ziprasidone for pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(8), 888–894.

• 57. DelBello, M. P., Versavel, M., Ice, K., Keller, D., & Miceli, J. (2008). Tolerability of oral ziprasidone in children and adolescents with bipolar mania, schizophrenia, or schizoaffective disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(5), 491–499.

• 58. Findling, Robert L., Cavus, I., Pappadopulos, E., Vanderburg, D. G., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B. K., & DelBello, M. P. (2013). Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(8), 545–557.

• 59. Delbello, M. P., Kowatch, R. A., Adler, C. M., Stanford, K. E., Welge, J. A., Barzman, D. H., Nelson, E., & Strakowski, S. M. (2006). A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex

for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(3), 305–313.

• 60. Wagner, K. D., Redden, L., & Kowatch, R. A. (2009). A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(5), 519–532.