

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEPRESIÓN  
UNIPOLAR Y BIPOLAR: UN IMPORTANTE DESAFÍO CLÍNICO  
EN EL QUE EN GENERAL... FRACASAMOS.

Dr. Sergio A. Strejilevich

INVESTI

# LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEPRESIÓN UNIPOLAR Y BIPOLAR: UN IMPORTANTE DESAFÍO CLÍNICO EN EL QUE EN GENERAL... FRACASAMOS.

Sergio A. Strejilevich

Médico Psiquiatra

Jefe Programa de Trastornos del Ánimo

Presidente Capítulo Argentino, Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares

sstreji@gmail.com

## Introducción

***No es aventurado afirmar que el diagnóstico diferencial entre depresión mayor y bipolar es actualmente uno de los ejercicios clínicos más trascendentes y a la vez más desafiantes de la medicina.***

Si bien puede parecer esta una afirmación exagerada es fácil entender que la misma está apoyada en una realidad sanitaria. La primera razón surge de que la depresión, como síndrome, ha sido repetidamente ponderada como una de la principales causas de morbilidad a nivel mundial. Esta preeminencia en el impacto sanitario de la depresión se genera por la combinación de la gran incidencia de la depresión en todo el espectro etario, con la fuerte carga de discapacidad y merma en la calidad de vida que la misma genera.

La segunda razón que determina la trascendencia del diagnóstico diferencial del síndrome depresivo, es el impacto que este ejercicio clínico genera en la efectividad global de los tratamientos disponibles. Hoy en día existe una asombrosa variedad de tratamientos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión, que van desde maniobras instrumentales como el TEC hasta supresión de sueño o ejercicio físico sistemático, pasando por la farmacoterapia o las psicoterapias. Sin embargo, cada uno de estos tratamientos podrá resultar efectivo si el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de depresión está bien realizado. Veamos el ejemplo de los antidepresivos (AD), tratamiento que claramente domina la escena del tratamiento de la depresión; su prescripción ha experimentado un significativo crecimiento al punto de convertirse en los fármacos más comúnmente prescritos en USA (Carragher y cols, 2009). Mientras existe un robusto monto de evidencia que sostiene la eficacia del uso de AD en el tratamiento de la depresión mayor (DM) de gravedad moderada o severa, estos mismos fármacos presentan nula o muy limitada efectividad cuando son utilizados para tratar episodios depresivos bipolares (DBP) (Pacchiarotti y cols, 2013; Mc Girr y cols., in press). Complicando aún más el problema, el uso de AD en el tratamiento de DBP en general no solo es una pérdida de tiempo sino que su uso en estos trastornos también puede generar complejos efectos iatrogénicos. El uso de AD en estos pacientes ha sido asociado a un incremento significativo del riesgo de viraje maníaco (Baldessarini y cols, 2013), con un agravamiento progresivo del curso de estos trastornos (Strejilevich y cols, 2011; Post y cols., 2012), con un incremento de presentaciones mixtas (Sani y cols., 2014) y posiblemente con un incremento en el riesgo suicida (Murray y cols., 2005; van Praag, 2002). Estos hechos han determinado que desde hace tiempo las agencias regulatorias como FDA y EMA requieran estudios específicos para el tratamiento de la depresión bipolar y que estas pruebas no hayan sido sorteadas exitosamente por ninguna molécula antidepresiva, pero sí por otro tipo de fármacos como la quetiapina y, más recientemente, por la lurasidona.

Por otro lado, un diagnóstico inadecuado de TB no sólo puede acarrear el uso de fármacos potencialmente ineficaces en el tratamiento de la depresión mayor (como la lamotrigina por ejemplo), sino también elegir en primera instancia fármacos (como la quetiapina) que si bien son eficaces, usualmente determinan una mayor carga de efectos adversos que los antidepresivos de uso común. Finalmente, un diagnóstico inadecuado de TB implicaría el compromiso de un tratamiento continuo, siendo que en la depresión mayor la discontinuación del tratamiento farmacológico es siempre considerada una posibilidad.

Estas son las razones que explican por qué, ante cada nuevo caso de depresión, el clínico debe decidir antes de iniciar acciones farmacoterapéuticas, si está frente a un caso de depresión mayor o depresión bipolar: de la precisión con que se realice ese diagnóstico diferencial dependerá que el tratamiento que va a iniciar resulte efectivo, inefectivo o, incluso, iatrogénico.

Entonces, si se saca la cuenta de “enfermedad más cara del planeta” + “tratamientos específicos según tipo de depresión” se comprenderá que la aseveración del inicio, respecto de la trascendencia del diagnóstico diferencial entre depresión mayor y bipolar, no es exagerada.

La siguiente pregunta es entonces: **¿cómo estamos respondiendo a este claro desafío clínico? y aquí la respuesta es lamentablemente sencilla: mal.**

Cuando se observa el proceso diagnóstico de las personas afectadas por TB, se encuentra que la amplia mayoría de ellas sufre significativos retrasos y errores en el diagnóstico

de su enfermedad. Esta situación, a su vez los expone a recibir fármacos antidepresivos en monoterapia y sufrir las consecuencias de este error con el agravamiento iatrogénico de la enfermedad. Se ha encontrado que las personas afectadas por trastornos bipolares que han sufrido retrasos en sus diagnósticos presentan mayor número de intentos suicidas e internaciones, menor calidad de vida y más tiempo sufriendo síntomas de la enfermedad (Strejilevich & Retamal, 2004; Strejilevich y cols, 2011). Esta situación ha sido ampliamente documentada en varios países y en el nuestro. Recientemente un trabajo encontró que esta situación estaría lejos de estar resuelta. En un relevamiento realizado en centros de atención de Argentina, Chile y Paraguay se encontró que el 75% de las personas afectadas por TB I tuvieron que esperar  $7.75 \pm 8$  años entre la primera consulta por causa de la enfermedad y el momento de recibir el diagnóstico correcto. En el caso de las personas con TB II los hallazgos fueron aún más extremos; el 90% debió esperar  $13.3 \pm 10$  años para obtener el diagnóstico. Consecuentemente, el 41% de las personas con TB I tuvo como primer tratamiento un antidepresivo en monoterapia y el 62% en el caso de aquellas con TB II (Strejilevich y cols., data en preparación).

Respecto de los errores por la inversa (es decir confundir la DM con DBP), si bien es posible que suceda, no parece ser tan frecuente en la práctica al menos por el momento. Sólo un grupo de trabajo reportó un posible sobre diagnóstico de TB en una muestra de pacientes afectados por DM utilizando una metodología que presenta limitaciones (Zimmerman y cols., 2008).

Entonces, **¿cuáles son las causas que determinan que estemos fallando tanto en este trascendente problema clínico? ¿Cuáles son los caminos para solucionarlo?**

**1º Problema:** Los criterios clínicos de diagnóstico siguen siendo los mismos para ambos tipos de depresión y no existen marcadores biológicos capaces de distinguirlas.

A pesar que desde hace una buena cantidad de tiempo se está al tanto de la trascendencia de este problema, los sistemas diagnósticos existentes no han podido generar criterios clínicos diferenciales que permitan sospechar estos dos diferentes tipos de depresión (Vöhringer & Perlis, 2016). Es así que si usted consulta la versión 5 del DSM encontrará que la única diferencia entre los criterios diagnósticos de Depresión Mayor y Depresión Bipolar, está en el título. Más aún, la introducción de la nueva categoría de Episodio Depresivo Mayor con características mixtas complicó aún más las cosas.

**2º Problema:** Para diagnosticar el trastorno bipolar es necesario encontrar un islote de manía en un mar de depresiones.

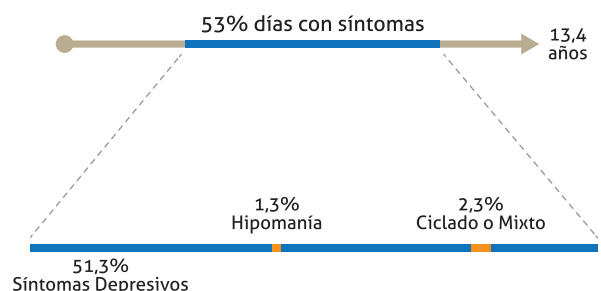
El principal problema del diagnóstico diferencial entre la depresión mayor y la depresión bipolar consiste en que, sin con-

tar con elementos diferenciales en la clínica o características generales del propio episodio depresivo, tanto el sistema DSM como el ICD basan el diagnóstico de los TBs en localizar en el curso evolutivo de la enfermedad episodios de manía/hipomanía en el caso de los tipos I y II y localizar síntomas de manía para el caso de los trastornos bipolares denominados NOS (No especificado de otra manera, por su sigla en inglés) por el DSM. Si bien esta convención diagnóstica le otorga un buen grado de especificidad al diagnóstico de TB, limita mucho su sensibilidad ya que los episodios y los síntomas depresivos son mucho más frecuentes que los maníacos en la evolución longitudinal de estos trastornos. Como ejemplo, en el "Estudio de Psicobiología de la Depresión", en el cual se realizó un seguimiento de más de 13 años a personas afectadas por trastorno bipolar II, del total de días que estas personas pasaron sufriendo síntomas, los maníacos representaron apenas el 1% mientras que los depresivos el 51% de los mismos. Si se mira la figura 1, en ella se expresa visualmente esta proporción y se comprenderá el porqué de la frase "encontrar un islote de manía en un océano de depresiones".

**3º Problema:** Preguntarle acerca de la "felicidad" a alguien que consulta por depresión.

Si ya encontrar síntomas maníacos en alguien que consulta por depresión es similar a buscar "una aguja en un pajar", a esto hay que sumarle que el clínico debe encontrar los síntomas y episodios maníacos en personas que están padeciendo una ceguera selectiva respecto de los mismos.

A la hora de hacer diagnóstico diferencial frente a un síndrome depresivo deberemos interrogar a una persona afectada por depresión acerca de la presencia previa de síntomas o episodios maníacos. El problema que implica esto es que uno de los síntomas constitutivos de la depresión, es la aparición de un sesgo negativo en el procesamiento emocional. Este desbalance respecto de la valencia emocional con que se aprecian los datos internos y externos, determina un privilegio por el material mnésico que justifica y coincide con el humor negativamente alterado durante la depresión (Harmer y cols., 2003). De esta manera, a la hora de preguntar por períodos en donde el



**Figura 1. Evolución longitudinal del TB II.** Datos en Judd et al, 2003.

humor y el ánimo pudiesen haber estado elevados, la persona afectada por depresión simplemente está incapacitada de recordarlo. No se trata de “no querer” recordar o reportar la presencia de síntomas o episodios maníacos previos, sino de una verdadera ceguera cognitiva respecto de aquellos eventos de valencia emocional positiva causada por la mismo síndrome depresivo del cual tenemos que hacer un diagnóstico diferencial buscando justamente esos datos, que no se pueden ver.

### Soluciones al 2º y 3º problema

Antes de empezar, vale la pena una aclaración: lógicamente, el problema no está en localizar episodios maníacos francos. Si bien, siguiendo con la metáfora, éstos pueden ser una isla en el medio del océano, suelen tener la dimensión y trascendencia de, por ejemplo, Japón. Salvo que se confunda un episodio maníaco con un episodio psicótico no afectivo, normalmente los mismos son tan disruptivos y manifiestos que son fácilmente localizables en la historia de un sujeto. **El problema difícil, es localizar los episodios hipomaniacos y los síntomas maníacos subsindromáticos.**

La primera regla a recordar a la hora de buscar clínicamente estos síntomas y episodios es **que nunca es más inadecuado usar un patrón personal-subjetivo a la hora de establecer lo inadecuado de una conducta como lo es a la hora de establecer la presencia de síntomas maníacos.** En primer lugar, todos tenemos diferentes rangos de registro emocional y por otra parte, todos tenemos diferentes parámetros éticos y culturales a la hora de considerar si una conducta es adecuada o inadecuada. Pero en el caso de los síntomas maníacos, se suma el hecho de que es inevitable generar una empatía positiva con los mismos, hecho que automáticamente lleva a subestimarlos. Es más fácil entender como parte de un síntoma el relato de estar experimentando “*intensas ideas de morir*” que el de estar sintiendo “*intensas ganas de viajar o estar con gente*”. Por eso, **las preguntas siempre deben estar dirigidas a encontrar cambios en el patrón de actividad, impulsividad, ritmos de sueño y energía así como de variaciones en el estilo de toma de decisiones en cada sujeto en particular y respecto de sí mismo.** Para algunas personas puede ser inusual el deseo de tirarse en paracaídas o tener sexo grupal, para otros lo puede ser tener ganas de jugar al ajedrez o “*conocer una señorita*”. Del mismo modo, si para un sujeto en particular comprarse un par de zapatos puede ser un síntoma de hipomanía, para otro puede ser en cambio, un síntoma de depresión. Para el caso de las “*intensas ganas de viajar o estar con gente*” la pregunta entonces debería ser: ¿es usual que Usted experimente este tipo de deseos? Ya que la respuesta podría ser: “*para nada, normalmente detesto viajar y aborrezco el contacto social sin que esto me genere ningún displacer*.” Sería raro, pero no imposible encontrar esta respuesta.

Como se puede observar, el examen del humor (el estado tímico) no es especialmente relevante a la hora de localizar sínto-

mas maníacos. Las preguntas deben estar dirigidas a observar cambios en el monto de energía, actividad, sueño y cambios en el patrón conductual y de toma de decisiones más que a localizar momentos de llamativa felicidad.

En los últimos años, se han desarrollado experiencias y técnicas destinadas a ayudar a localizar síntomas y episodios maníacos. Dos estudios multicéntricos realizados en comunidad, primero el EPIDEP (Hantouche & Akiskal, 2005) y recientemente el Bridge (Angst y cols., 2011), han demostrado que el uso de entrevistas semi-estructuradas pueden ayudar al clínico a obtener mayor precisión en el diagnóstico diferencial entre DM y DBP. En ambos estudios se observó, en personas que consultaban por depresión en un ambiente clínico habitual, cuál era la proporción de diagnósticos de DM y DBP al utilizarse los criterios del DSM IV o las mencionadas entrevistas semi-estructuradas. Como se puede observar en la figura 2, el simple hecho de que el clínico utilice una guía y dedique un tiempo sustancioso para la exploración de síntomas maníacos en personas que consultan por depresión determinó prácticamente triplicar los diagnósticos del espectro bipolar en el estudio multinacional Bridge, resultado similar al previamente encontrado en el estudio EpiDep.

¿Qué tienen de particular estas entrevistas e instrumentos? En primer lugar “empujan” al clínico a invertir tiempo y esfuerzo en la exploración de una serie de síntomas que, de no buscarse activamente, quedan habitualmente subestimados en el relato y las entrevistas de personas que consultan por de-

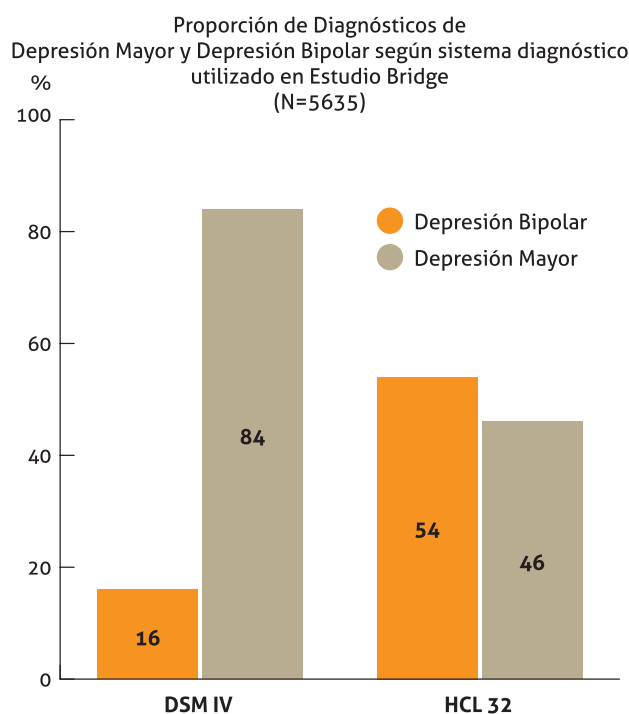


Figura 2. Angst J. et al. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(8):791-799.

presión. En segundo lugar, ofrecen un abanico de preguntas y ejemplos que ayudan en esa tarea y, que a la vez, amplían el foco del interrogatorio más allá de buscar síntomas o síndromes que sean "opuestos" a la experiencia de depresión. Si se ve el instrumento HCL-32 usado en el estudio Bridge (puede encontrarlo en <http://www.trastornosbipolares.info>), podrá observar que el mismo está más enfocado en la búsqueda de fluctuaciones de energía y actividad, en la forma de tomar decisiones y en el patrón de sueño que en indagar experiencias subjetivas relacionadas con la hipertimia placentera. Por otro lado, acentúa la necesidad de determinar el impacto funcional de dichos síntomas y/o síndromes, hecho que ayudará a validar si es una conducta patológica o no.

Existen otras dos escalas auto-administradas destinadas a detectar síntomas maníacos e inestabilidad anímica, la MDQ y la BSDS, ambas ampliamente validadas y con la ventaja de haber sido legitimadas en estudios locales (Zaratiegui y cols, 2011).

Sin embargo, hay un paso que debe realizarse previamente a definir el diagnóstico diferencial de depresión: **entrevistar a un familiar**. Tal es la necesidad de contar con información sincrónica y diacrónica proveniente de terceros a la hora de establecer este diagnóstico, que no se puede decir que el examen de una persona afectada por depresión esté completo si no se ha realizado el interrogatorio de un familiar o allegado en el que se hayan explorado cuidadosamente los síntomas en cuestión. **No hay excepciones para esta regla. Ni la edad, ni el nivel cultural o la inteligencia del sujeto en cuestión determinan una excusa para esta necesidad.**

**4º Problema (y el realmente complicado):** ¿Cómo establecer el diagnóstico de depresión bipolar cuando no hay síntomas o episodios hipo/maníacos previos?

El gran problema que existe actualmente a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre depresión bipolar y depresión mayor es que, **aunque lográsemos localizar con 100% de efectividad los síntomas y episodios de la serie maníaca previos, esto sólo solucionaría la mitad de los potenciales problemas** ¿Por qué? **Porque en más de la mitad de los casos de Trastorno Bipolar el inicio de la enfermedad se produce a expensas de síntomas depresivos, presentándose los primeros síntomas o episodios de la serie maníaca varios años después de iniciada la secuencia de episodios depresivos.**

En estos casos, por más que el clínico sea un experto y riguroso en la detección de sintomatología maníaca, simplemente no la encontrará porque la misma aún no comenzó a expresarse. De hecho, uno de los datos más impactantes que mostró la cohorte de Zürich, es que la aparición de episodios maníacos e hipomaníacos seguiría una tasa que se mantendría constante hasta 35 años después de presentado el primer episodio depresivo (Angst y cols., 2005). A modo de ejemplo, en el estudio

realizado en Argentina, Chile y Paraguay que mencionamos anteriormente, encontramos que el 51% de las personas con TB I tuvo como primer episodio una depresión mientras que ese fue el caso en el 81% de aquellos con TB II. Lógicamente, estas personas fueron a su vez, las que tuvieron significativamente más chances de recibir un diagnóstico errado y sufrir demoras significativas en lograr el diagnóstico correcto.

Entonces, de nuevo; **¿cómo realizar el diagnóstico de Trastorno Bipolar en personas que no han sufrido ni síntomas ni episodios maníacos si tanto el DSM como el ICD los requieren para poder hacerlo?**

**Soluciones al problema del diagnóstico de Trastorno Bipolar ante un inicio netamente depresivo.**

**La primera solución es tener siempre presente esta posibilidad.** ¿Qué se quiere decir con esto? Es simple, que tenemos que aceptar el hecho de que **por el momento debemos convivir con este riesgo: ante una persona que sufre un episodio depresivo y en la que hemos descartado prolija y activamente antecedentes de síntomas o episodios maníacos, sigue existiendo la posibilidad de que de todos modos se trate del inicio depresivo de un trastorno bipolar y que, de indicar antidepresivos, estaremos en riesgo de provocar un daño.**

Es por eso que frente a esta situación se han desarrollado una serie de marcadores clínicos que reducen probabilísticamente el nivel de incertidumbre. Es decir, no solucionan el problema, pero sí bajan el nivel de azar de la incertidumbre de esta decisión diagnóstica. Es importante entender esto, porque muchas veces estos marcadores son ignorados al no ser interpretados adecuadamente. **No son elementos diagnósticos, sino factores predictivos.** Es decir, no son elementos clínicos que certifiquen la presencia de elementos maníacos futuros o actuales y, por ende, den certeza respecto del diagnóstico de trastorno bipolar. Lo que permiten es reducir el riesgo de error, en ocasiones a menos del 10% y eso es muy significativo.

El primero en entender esta necesidad fue Akiskal quien lo expresó en una temprana propuesta que está en la base de todos los desarrollos actuales al respecto (ver tabla 1). Posiblemente un ejemplo sirva para aclarar mejor este punto. Hasta la edición 5 del DSM la presencia de virajes maníacos secundarios a la exposición a antidepresivos no se tomaba como elemento diagnóstico positivo. Sin embargo, con el tiempo se pudo observar que aquellas personas que habían sufrido virajes anímicos (*switch*) por antidepresivos tenían un riesgo cercano a 100% de finalmente presentar hipo/manías espontáneas y un diagnóstico de trastorno bipolar, dato que finalmente llevó a convertir este antecedente en un criterio diagnóstico en vez de un factor predictivo.

**a) Contexto genético**

Por más que el DSM siga empecinado en ignorarlo, lo cierto

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)
Hipomanía inducida por tratamiento	32	100	100
Historia familiar de trastorno bipolar	56	98	94
Fuerte Heredabilidad	32	95	87
Depresiones con hipersomnia y ralentización motora	59	88	83
Depresión psicótica	42	85	74
Inicio en el posparto	58	84	88
Inicio temprano (antes de los 25 años)	71	68	69

**Tabla 1. Depresión Bipolar: factores predictivos.** Adaptado de Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial and pharmacologic predictors. J Affect Disord. 1983 May;5(2):115-28.

es que los trastornos bipolares son enfermedades genéticas, de hecho las más genéticas de la psiquiatría luego de la enfermedad de Huntington. La tasa de convergencia diagnóstica en gemelos es cercana al 70% y el riesgo de padecer la enfermedad se multiplica por 6 cuando hay un familiar de primer grado afectado. Por esta razón, la presencia de familiares de primer grado afectados por la enfermedad es el factor predictivo más poderoso, luego del viraje maniaco, a la hora de presumir riesgo de trastorno bipolar en una persona afectada por depresión y sin antecedentes maniacos. Sin embargo, en la entrevista debe investigarse no sólo los antecedentes de los familiares de primer grado sino extenderla a familiares de 2º y 3º grado, ya que la transmisión de la enfermedad puede saltarse varias generaciones. Si bien no hay criterios establecidos, obviamente a mayor carga de antecedentes genéticos, mayor debería ser el nivel de predictibilidad. Se debe recordar que no sólo debe preguntarse por familiares afectados por TB, sino también por depresión, abuso de sustancias, juego patológico, esquizofrenia (este diagnóstico fue la regla hasta 1980 en cualquier caso de psicosis) suicido y/o trastornos de personalidad. Será tarea del clínico valorar los mismos a la hora de establecer su valor predictivo.

#### b) Edad de Comienzo

Una serie de estudios han mostrado que el inicio de la sintomatología en la adolescencia o la juventud es un fuerte predictor de evolución hacia el trastorno bipolar (Akiskal et al., 1983; Goldberg et al., 2001; Hantouche & Akiskal, 2005). Aunque no se ha establecido un punto de corte, una convención indica que el inicio de la sintomatología depresiva antes de los 25 años debe indicar sospecha de TB. De hecho, se ha postulado que esta sería la razón de la ausencia de eficacia que presentaría el tratamiento con antidepresivos de la depresión en niños

y adolescentes (Cipriani y cols., 2016).

#### c) Inicio Puerperal o durante el embarazo.

Un estudio prospectivo recientemente realizado encontró que el riesgo de que un episodio depresivo evolucione a un trastorno bipolar en una mujer embarazada o puerperal es entre 11 y 18 veces más alto que el que presentan mujeres por fuera de esta circunstancia (Sharma et al., 2014). Este estudio comprobó descripciones y observaciones previas que habían señalado el riesgo incrementado de fenomenología bipolar en mujeres que sufrían depresiones en el contexto del embarazo o puerperio (Brockington, 2017; Akiskal y cols., 1988).

#### d) Agotamiento de la respuesta y resistencia al tratamiento con antidepresivos.

Este es posiblemente el factor que menos se ha investigado sistemáticamente, pero que sin embargo presenta una utilidad clínica evidente. Se ha observado, en estudios prospectivos (Li, y cols., 2012; Bukh y cols., 2016) y retrospectivos (Dudek y cols., 2013), que en las muestras de pacientes que no respondían adecuadamente al tratamiento con antidepresivos, están sobrerrepresentados los pacientes que posteriormente sufren episodios maniacos y por ende son diagnosticados como bipolares. Por ejemplo, en el estudio de Li y cols. (2012) se encontró que el 25% de los pacientes con depresión que habían sido difíciles de tratar habían terminado teniendo un diagnóstico de TB en un seguimiento de 8 años, mientras que este cambio diagnóstico se produjo en sólo el 8% que aquellos que habían respondido satisfactoriamente al tratamiento ( $p=0.001$ ). Sin embargo, no todos los datos sostienen este concepto (Perlis y cols, 2011).

#### e) Otros posibles marcadores de riesgo de Trastorno Bipolar.

Más allá de que en los criterios diagnósticos del DSM no existan diferencias entre la DM y la DBP, varios estudios, entre los que destacan los del grupo de Mitchell (2011) han encontrado que algunas características clínicas se presentan con más frecuencia en uno u otro de estos tipos de depresión. Entre los síntomas que se encuentran más frecuentemente en la DBP está el retardo psicomotor, los síntomas cognitivos, el insomnio temprano y el agravamiento matinal de los síntomas, síntomas psicóticos, irritabilidad incluso como ataques de rabia o enojo (Tabla 2) (dos buenas revisiones en: Faedda y cols., 2015; Vöhringer & Perlis, 2016). Sin embargo, debe recordarse que aunque estos síntomas se presentan con significativa mayor frecuencia en uno u otro de los tipos de depresión en cuestión, ninguno lo hace con la especificidad necesaria como para ser considerado un síntoma patognomónico.

**¿Cómo integrar y usar todos estos datos a la hora de hacer el diagnóstico diferencial entre Depresión Bipolar y Depresión Mayor en el consultorio?**



Síntomas significativamente más frecuentes en DBP y DM. (Reportados en al menos un estudio)	
Retardo Psicomotor	DBP > DM
Agitación Psicomotriz	DBP > DM
Irritabilidad	DBP > DM
Síntomas psicóticos	DBP > DM
Insomnio Tardío	DBP > DM
Agravamiento matutino de síntomas	DBP > DM
Labilidad emocional entre episodios	DBP > DM
Síntomas Cognitivos	DBP > DM
Insomnio Inicial	DM > DBP
Pérdida de Apetito	DM > DBP
Aumento sensibilidad al dolor	DM > DBP
Quejas Somáticas	DM > DBP

**Tabla 2. Síntomas frecuentes en DBP y DM.** DBP: Depresión Bipolar / DM: Depresión Mayor.  
Modificado de Voëringher & Perlis, 2016.

**a)** En primer lugar, una vez tomada una decisión diagnóstica, se debe **iniciar un seguimiento sistemático de la evolución para poder certificar si el diagnóstico ha sido correcto.** Lamentablemente, ante la falta de marcadores que permitan realizar este diagnóstico sincrónicamente con seguridad, será el seguimiento longitudinal lo que permita confirmar el mismo. En el caso del diagnóstico diferencial entre depresión bipolar y mayor, siempre es necesario incluir un seguimiento gráfico, tipo "mood chart", ya que esta es la técnica que va a permitir detectar fenómenos clínicos como los virajes anímicos, la aceleración de ciclado o la aparición de episodios mixtos que finalmente confirmarán o no lo acertado de nuestro diagnóstico. Se puede obtener un modelo de este instrumento en [www.trastornosbipolares.info](http://www.trastornosbipolares.info).

**b)** En segundo lugar, **se han desarrollado varios modelos destinados a integrar de manera sistemática los factores de predicción diagnóstica que hemos discutido,** pero sin que ninguno de ellos haya sido adecuadamente corroborado experimentalmente (Ghaemi y cols, 2008). Aunque algunos métodos como el denominado "Probabilístico" puedan tener un mejor valor predictivo, en mi opinión sigue siendo la temprana propuesta de Ghaemi y cols. (2002) la que resulta más gráfica y sencilla de utilizar en la consulta. (Ver Tabla 3).

**c)** Finalmente, **el factor más trascendente es estar advertidos de que** actualmente, a la hora de diagnosticar un episodio depresivo y ante la obligación de tener que diferenciar si se trata de un episodio de depresión mayor o bipolar, por más que apliquemos nuestra experiencia y mejor esfuerzo, **vamos**

**a realizar este diagnóstico diferencial bajo un significativo margen de incertidumbre.**

Puede resultar difícil aceptar esta situación ya que justamente es este el ejercicio clínico que la mayoría de los profesionales de la salud mental realizan con mayor frecuencia. Sin embargo, sólo una plena asunción de esta situación es lo que permite tener el nivel de alerta clínica que son necesarios para disminuir el número de errores. Muchas veces lo cotidiano de una tarea hacen creer que la experiencia clínica consecuente le otorga una solidez a la misma que no es confirmada en la práctica. Es necesario combinar la experiencia clínica cotidiana con los datos que surgen de la investigación sistemática para ir moldeando la misma en la dirección adecuada. En palabras de Roy Perlis (2016) quien refiere, en un artículo reciente que cuenta con este sugerente título: *"Abandoning personalization to get accurate in the pharmacotherapy of depression."*

*"A pesar de que los médicos intentan de forma rutinaria hacer coincidir los tratamientos (de la depresión) con los pacientes, usan estrategias que no son sistemáticas ni han sido empíricamente validadas... Hacer la transición hacia una medicina de precisión requiere, en primer lugar, un compromiso con la práctica sistemática de la medicina: seguir algoritmos o guías, y usar evaluaciones sistemáticas de la evolución de los pacientes para guiar la toma de decisiones. Si los médicos entrenados en confiar en el "arte de la medicina" no pueden hacer esta transición, es probable que las enfermeras y los farmacéuticos se hagan cargo de esta tarea."*

#### CRITERIOS PARA DX DE ESPECTRO BIPOLAR

- A-** Por lo menos un episodio depresivo mayor.
- B-** Sin episodios hipo/maníacos espontáneos.
- C-** Cualquiera de los siguientes más dos ítems del criterio D o los dos juntos más un ítem del criterio D:
  - 1-** Historia familiar de 1er grado de Trastorno Bipolar.
  - 2-** Inducción de hipo/manía por Antidepresivos.
- D-** Si no hay ningún ítem del criterio C, seis de los nueve ítems siguientes:
  - 1-** Personalidad hipértimica.
  - 2-** Episodios depresivos recurrentes (>3).
  - 3-** Episodios depresivos breves (< 3 meses).
  - 4-** Síntomas depresivos atípicos (por DSM).
  - 5-** Episodios depresivos psicóticos.
  - 6-** Inicio depresivo temprano (< 25 años).
  - 7-** Depresión posparto.
  - 8-** Agotamiento de respuesta a Antidepresivos.
  - 9-** Falta de respuesta a 3 o más pruebas con Antidepresivos.

**Tabla 3.** Modificado de: Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. Can J Psychiatry. 2002.



## Referencias

Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*. 1983 May;5(2):115-28.

Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young AH; BRIDGE Study Group. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Aug;68(8):791-8.

Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*. 2005 Feb; 84(2-3):149-57.

Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vázquez GH, Marangoni C, Serra G, Tondo L. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2013 May 15; 148(1):129-35.

Brockington I. Relapses of bipolar/cycloid psychosis related to childbearing. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Feb;20(1):101-105.

Bukh JD, Andersen PK, Kessing LV. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression a prospective 5-year follow-up study. *Psychol Med*. 2016 Apr; 46 (6): 1151-61.

Carragher N, Adamson G, Bunting B, McCann S. Subtypes of depression in a nationally representative sample. *J Affect Disord*. 2009 Feb;113(1-2):88-99.

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Aug 27; 388(10047): 881-90.

Dudek D, Siwek M, Zielińska D, Jaeschke R, Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *J Affect Disord*. 2013 Jan 10; 144(1-2):112-5.

Faedda GL, Marangoni C, Serra G, Salvatore P, Sani G. Precursors of bipolar disorders: a systematic literature review of prospective studies. *J Clin Psychiatry*. 2015 May; 76(5):614-24.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002 Mar; 47(2):125-34.

Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J, Vieta E, Youngstrom E; ISBD Diagnostic Guidelines Task Force. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society

- for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord.* 2008 Feb; 10 (1 Pt 2):117-28.
- Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE (2001). Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 158, 1265–1270.
- Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord.* 2005 Feb; 84(2-3):127-32.
- Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry.* 2003 May; 160(5):990-2.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Mar; 60(3):261-9.
- Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, Su TP (2012). Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *British Journal of Psychiatry* 200, 45–51.
- McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, et al. The safety and efficacy of adjunctive modern antidepressant therapy with a mood stabilizer or antipsychotic in acute bipolar depression: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Am J Psychiatry*, in press.
- Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry* 2011; 199(4):303–9.
- Murray ML, Thompson M, Santosh PJ, et al. Effects of the Committee on Safety of Medicines advice on antidepressant prescribing to children and adolescents in the UK. *Drug Saf* 2005; 28(12):1151–7.
- Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013 Nov; 170(11):1249-62.
- Perlis RH, Uher R, Ostacher M, et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(4):351–60.
- Perlis RH. Abandoning personalization to get to precision in the pharmacotherapy of depression. *World Psychiatry.* 2016 Oct; 15(3):228-235.
- Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, et al. Relationship of prior antidepressant exposure to long-term prospective outcome in bipolar I disorder outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jul; 73(7):924-30.
- Sani G, Napoletano F, Vohringer PA, et al. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom* 2014; 83(4):213–21.
- Sharma V, Xie B, Campbell MK, Penava D, Hampson E, Mazmanian D, Pope CJ. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum. *Bipolar Disord.* 2014 Feb; 16(1):16-21.
- Strejilevich S, Retamal Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentina and Chile. *Vertex.* 2003 Dec-2004 Feb; 14(54):245-52.
- Strejilevich SA, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Whitham EA, Ghaemi SN. Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Ann Clin Psychiatry.* 2011 Aug; 23(3):186-92.
- van Praag HM. Why has the antidepressant era not shown a significant drop in suicide rates? *Crisis* 2002; 23(2):77–82.
- Vohringer PA, Perlis RH. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2016 Mar; 39(1):1-10.
- Zaratiegui RM, Vázquez GH, Lorenzo LS, Marinelli M, Aguayo S, et al. Sensitivity and specificity of the mood disorder questionnaire and the bipolar spectrum diagnostic scale in Argentinean patients with mood disorders. *J Affect Disord.* 2011 Aug; 132(3):445-9.
- Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008 Jun; 69(6):935-40.

# LURAP

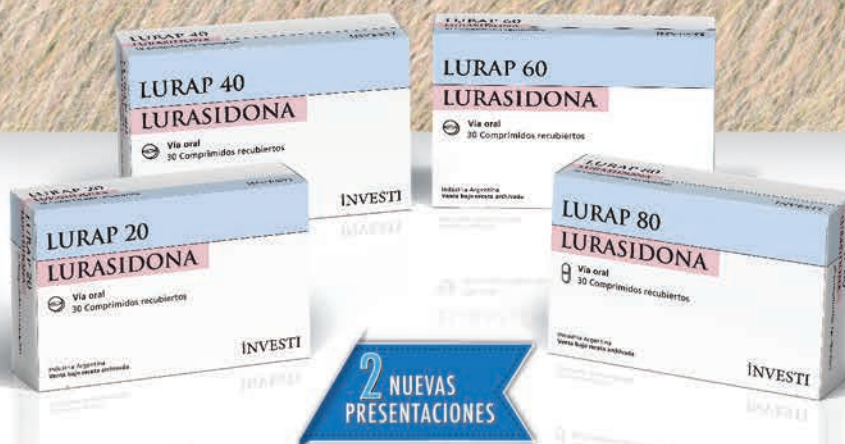
Lurasidona

El equilibrio es posible.

# LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.



#### Presentaciones

**Lurap 20 Compridos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 40 Compridos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 60 Compridos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 80 Compridos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI

