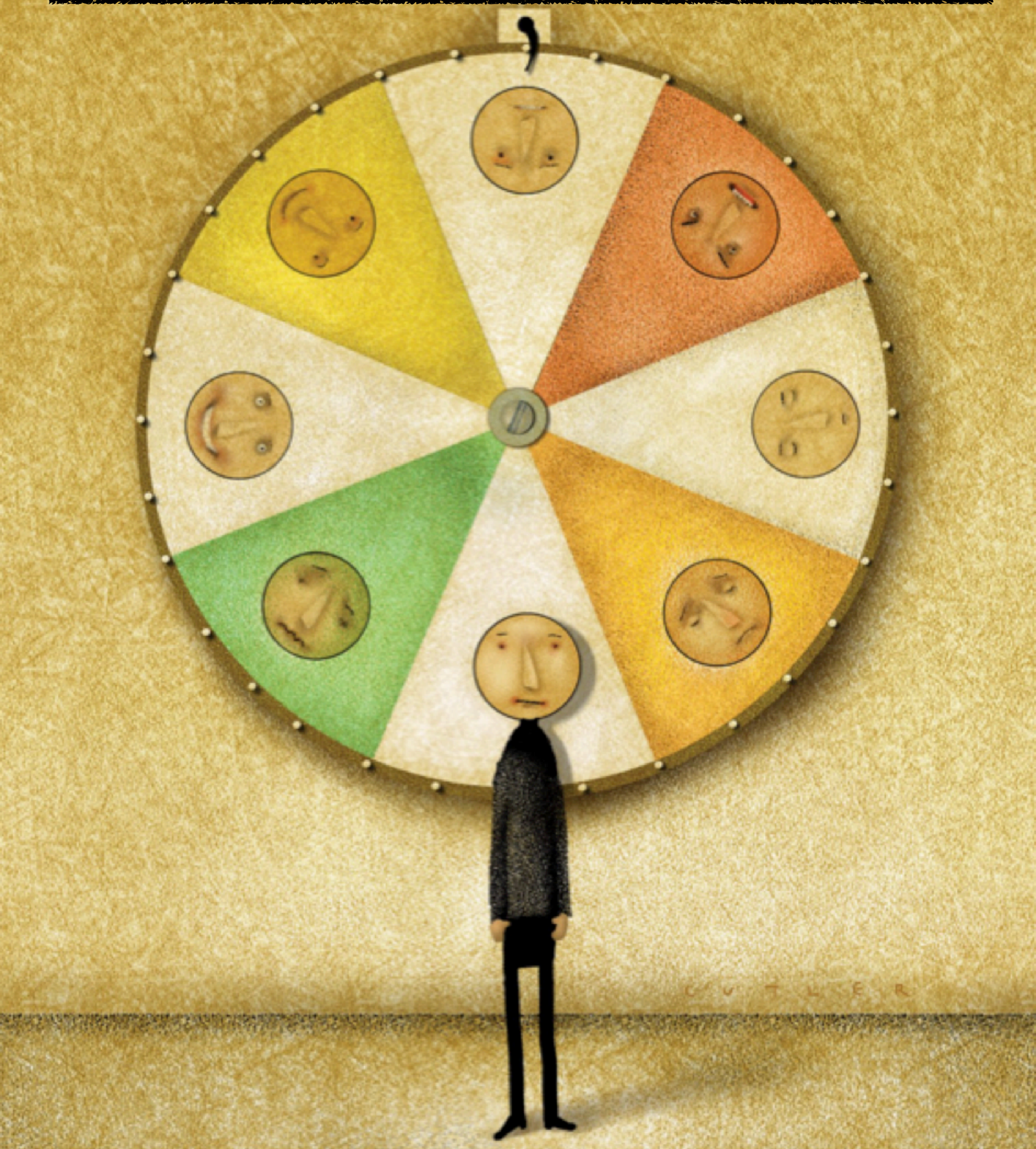
Ciclado ultrarrápido



Trastorno bipolar: Una mirada crítica

Factores clave que ayudan a diferenciar los cambios de humor del TB de otros tipos de labilidad afectiva

Joseph F. Goldberg, MD

Profesor clínico asociado
Departamento de Psiquiatría
Escuela de Medicina Monte Sinai
Nueva York, NY

Programa de Investigación de Trastornos Afectivos del Silver Hill Hospital
New Canaan, CT

El término ciclado ultrarrápido (CUR) entró a formar parte del léxico psiquiátrico en la década de 1990 como un descriptor propuesto para los episodios maniaco/hipomaníacos, mixtos o depresivos del trastorno bipolar (TB) que ocurren cada pocos días o semanas. El DSM-IV-TR incorpora el ciclado rápido (CR) - pero no el CUR - como un especificador del curso de la enfermedad que ocurre entre el 10% y el 15% de los pacientes con TB que tienen 4 o más episodios afectivos concretos al año, siempre y cuando cada uno de ellos cumpla los criterios de duración y estén separados por períodos identificables de recuperación (a no ser que un episodio cambie directamente la polaridad). Desde entonces, los términos CR y CUR parecen haberse metamorfoseado en coloquialismos populares e imprecisos que sirven para describir de modo general cambios de humor frecuentes más que episodios específicos durante largos períodos de tiempo, sin tener muy en cuenta las señales asociadas que definen los episodios maníacos o hipomaníacos.

Este artículo examina el significado y la validez del CUR en el TB, su relevancia y su diferenciación de los cambios rápidos de humor en pacientes sin TB y los conceptos relevantes del tratamiento extrapolados de los estudios del TB de CR.

Nomenclatura imprecisa

Post et al. (1) acuñaron los términos "ciclado ultrarrápido" y "ciclado ultra-ultrarrápido" (también conocido como “ciclado ultradiano") para describir episodios del estado de ánimo que tienen lugar mensualmente (CUR) o en el transcurso de un día (ciclado ultradiano). Estos constructos son controvertidos porque les falta demostrar validez de contenido y validez discriminante en relación a otros trastornos. (La “validez de contenido” hace referencia a si las características que se piensa componen una entidad de interés lo hacen de manera veraz y significativa; la "validez discriminante" indica a los investigadores y clínicos si la descripción propuesta de una entidad clínica la diferencia de manera singular de otros trastornos — evitando los casos sospechosos de ser “falsos positivos”.) Los clínicos,

Punto clínico

El ciclado rápido no es ni un diagnóstico en sí mismo ni un criterio para diagnosticar el trastorno bipolar

Comenta este artículo en www.facebook.com/CurrentPsychiatry

Tabla 1

Diagnóstico diferencial en un posible CUR

Fenómeno	Consideraciones para la evaluación
Episodios mixtos en el TB I o episodios depresivos mixtos en el TBII	Los episodios mixtos del DSM-IV-TR implican la concurrencia de síntomas maniacos y depresivos durante el mismo episodio sin un período intermedio de recuperación. El CIE-10 incluye “alternancia rápida de síntomas maniacos, hipomaníacos o depresivos… de un día para otro o incluso de una hora para otra” en su definición de episodio mixto
Respuestas de angustia ante adversidades ambientales agudas (p.ej., trastornos de adaptación con perturbaciones mixtas de emociones y conductas)	Sería de esperar la ausencia de cambios correspondientes en el ciclo sueño-vigilia o alteraciones del habla-lenguaje y psicomotrices
Intoxicación/abstinencia de sustancias psicoactivas o cambios de estado mental inducidos por las drogas (p.ej.,, corticoesteroides, anfetamina, cocaína); una historia de abuso de sustancias también puede ser asociada con el desarrollo del CUR en pacientes con TB (4)	Las fluctuaciones del estado de ánimo inducidas por sustancias causadas por intoxicación/abstinencia pueden imitar el ciclado afectivo.
Los estados de desinhibición y los síndromes del lóbulo frontal se ven en las lesiones cerebrales traumáticas y otros trastornos del SNC, tal como la esclerosis múltiple.	Evaluar en busca de señales de perseveración e historia de traumatismo craneal o daño neurológico proveniente de la acumulación de daños tóxico-metabólicos (p.ej., alcoholismo crónico)
Hiperactivación autonómica, volatilidad emocional hiperreactividad al estrés ambiental, lo cual sugiere TEPT	Determinar la presencia de una historia de trauma y revisar si existen síntomas del DSM-IV-TR y características asociadas del TEPT, incluyendo la reexperimentación/ revivencia y la evitación, así como el pensamiento paranoico, la disociación y las pesadillas
Los cambios recurrentes de estado de ánimo relacionados con el trastorno disfórico premenstrual pueden parecerse al CUR. Otras disfunciones endocrinas también pueden presentar CUR (p.ej., cáncer de tiroides o de ovarios)	Afirmar la presencia independiente del TB antes de inferir sus manifestaciones tan sólo por cambios de humor premenstruales
Inestabilidad afectiva de rasgo, asociada con el trastorno límite de la personalidad	La inestabilidad del estado de ánimo de rasgo es más crónica y duradera que episódica y no se esperaría que ocurriese en tándem con las señales de activación psicomotriz que definen la manía / hipomanía

TB: trastorno bipolar; CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª revisión; TEPT: trastorno de estrés postraumático; CUR: ciclado ultrarrápido

por tanto, deben prestar especial atención a los problemas psiquiátricos no bipolares que se pueden presentar con cambios rápidos de humor pero sin las señales psicomotrices y otras relacionadas que definen los episodios de estado de ánimo bipolar. Sus significados más libres y menos técnicos,"ciclado rápido" o "ciclado ultrarrápido" podrían ser sinónimos de labilidad afectiva. EL CR no es ni un diagnóstico en sí mismo ni un criterio para diagnosticar el TB. Por el contrario, es un especificador del curso de la enfermedad que describe la frecuencia de los episodios en pacientes con episodios pasados maníacos o hipomaníacos no ambiguos.

En niños y adolescentes, cuyas presentaciones a menudo son atípicas y pueden ser difíciles de diferenciar de otros tipos de desregulación conductual o temperamental, la desregulación del estado de ánimo grave no episódico sin señales de manía o hipomanía puede indicar un fenómeno diferente al TB (2). Geller y colaboradores (3) propusieron utilizar el término "episodios" para enmarcar la duración de un síndrome de manía / hipomanía o depresión definido por el DSM-IV, mientras reservaban el término "ciclado" para indicar patrones de estados de ánimo

dentro de un mismo episodio. No está claro si este concepto de "ciclado" se diferencia de manera cualitativa de la labilidad del estado de ánimo que surge durante un episodio anímico en niños o adultos, y en particular, esta perspectiva nos explica los cambios de las señales psicomotrices en conjunción con los cambios de humor.

Los clínicos también confunden a veces el concepto de “episodios mixtos” con el CR o el CUR. El DSM-IV-TR define los episodios mixtos dentro del trastorno bipolar I (TB I) basándose en los criterios para un episodio simultáneo maníaco y depresivo, más que en oscilaciones frecuentes entre polos afectivos. Estas y otras consideraciones de diagnóstico diferencial para casos de CUR se resumen en la tabla 1 (4).

Otra preocupación con respecto a la nomenclatura implica la distinción entre ciclicidad (esto es, episodios sucesivos independientemente de la dirección del polo) y cambios en polaridad (esto es, cambios de la depresión a la manía/hipomanía o viceversa). Algunos pacientes de trastornos del estado de ánimo pueden tener oscilaciones rápidas de la eutimia a la depresión, mientras que nunca cambian la polaridad a la manía/hipomanía y pueden describirse mejor como pacientes que sufren de depresión breve recurrente.

Criterios de duración

Los clínicos e investigadores han debatido sobre los criterios mínimos de duración para identificar episodios maníacos o hipomaníacos y hasta qué punto los posibles períodos hipomaníacos de corta duración constituyen fases concretas de la enfermedad. Aunque el DSM-IV-TR designa 4 días como el tiempo mínimo para clasificar un episodio como hipomanía, los estudios empíricos sugieren que los síntomas del estado de ánimo que duran hasta dos días pueden comprender una entidad válida y concreta importante para el CR (5). Los datos que son más limitados (principalmente observaciones de casos) identifican las “oscilaciones afectivas" y los “cambios de humor" que tienen lugar con más frecuencia que una vez cada 24 horas entre pacientes de TB sin trastornos de personalidad comórbidos (6). Los estudios fenómenológicos que se han centrado en los ciclos que cambian cada 24-48 horas han descrito que el inicio del CUR surge de manera espontánea o después de una lesión cerrada en la cabeza (7). En niños y adolescentes más jóvenes, los informes han identificado largos episodios de manía (duración media de hasta 80 semanas) (8) que implican un ciclado continuo del estado de ánimo (ultradiano) en un 80% de los casos (9).

¿Es el CUR un constructo válido?

Una controversia central que rodea a la validez y la importancia del CUR como subtipo de TB está relacionada con que su atención se enfoca únicamente en las variaciones del estado de ánimo más que en la constelación completa de señales y síntomas asociados que definen los episodios de manía/hipomanía o depresión. Los cambios de humor abruptos, repentinos, drásticos o dramáticos de un momento para otro no se encuentran en ninguna parte en la definición de TB del DSM-IV-TR, y el constructo de labilidad del estado de ánimo o inestabilidad afectiva no es un elemento ni cardinal ni definitorio del TB. Aunque los individuos con TB I o TB II puedan tener períodos de labilidad afectiva, los cambios rápidos del estado de ánimo no son ni necesarios ni suficientes para un diagnóstico de TB y pueden indicar otros tipos de psicopatología cuando la inestabilidad afectiva ocurre en ausencia de una historia discernible de episodios maníacos o hipomaníacos.

Los estudios realizados por nuestro grupo (10) y otros (11) han mostrado que la atención excesiva a la variación de los estados de ánimo sin considerar las señales cognitivas, del habla-lenguaje, cronobiológicas y motrices asociadas de manía es responsable del sobre-diagnóstico del TB en pacientes con trastornos del estado de ánimo no específicos, particularmente en aquellos con un abuso activo de sustancias o un trastorno límite de la personalidad (TLP). Mientras que el constructo de TB CR intenta dar cuenta de los cambios en la energía y las funciones psicomotrices como parte de los síndromes recurrentes de manía/hipomanía, la literatura que existe sobre el CUR no lo hace. Evaluar los cambios del estado de ánimo en menos de 24 horas también descarta

Current Psychiatry
CurrentPsychiatry.com

Punto clínico

La atención excesiva a la variación de los estados de ánimo sin considerar las señales asociadas de manía es responsable del sobre-diagnóstico del trastorno bipolar

evaluar los fenómenos asociados que ocurren durante períodos más largos, tal como los cambios en el ciclo de sueño-vigilia.

Es esencial abordar el diagnóstico diferencial de manera sistemática y rigurosa en pacientes con inestabilidad afectiva.

Trastorno límite de la personalidad

Un debate diagnóstico frecuente relacionado con el CUR implica cómo diferenciarlo de la inestabilidad crónica del estado de ánimo y de la reactividad inherente al TLP. Aunque algunos autores han sugerido que el TB de CR y la inestabilidad afectiva en el TLP pueden ser la misma entidad (12), otros se oponen a la unificación de las dos condiciones sin considerar sus diferencias fenomenológicas y clínicas. Por ejemplo, se cree que la inestabilidad afectiva que surge de la organización del carácter límite refleja el deterioro de la capacidad del paciente para autorregular su estado interno y sus respuestas emocionales ante las tensiones interpersonales y ambientales, o su dificultad para controlar los impulsos. Por el contrario, las fases maníacas o depresivas del TB no tienden a ser "disparadas" por conflictos interpersonales o frustraciones. Por otra parte, reformular las reacciones intensas ante el entorno como variantes del trastorno bipolar conlleva varios problemas: hacerlo erróneamente otorga a los pacientes un papel pasivo en sus reacciones ante los eventos de la vida, refuerza de manera inexacta el sentido de victimización en respuesta al estrés y desvía las indagaciones del rol activo del paciente en aquellas decisiones vitales y circunstancias que pueden ser insatisfactorias, contraproducentes o volátiles.

Dos consideraciones claves pueden ser útiles a la hora de distinguir los cambios rápidos de humor en el TB frente al TLP. Primero, algunos estudios longitudinales indican que el CR a menudo es un fenómeno transitorio, más que duradero, en el TB (13), en contraste con la característica de rasgo invariable de inestabilidad afectiva en las personas con TLP. No se sabe si el CUR es más duradero que transitorio. En particular, mientras que los episodios bipolares del estado de ánimo constituyen desviaciones de un estado basal, la inestabilidad afectiva en el TLP es una característica de base, más que una desviación de la misma. Segundo, por definición, un diagnóstico de TLP depende de elementos adicionales no relacionados con perturbaciones del humor, tales como estilos interpersonales o mecanismos de defensa que implican fragmentación, proyección e identificación proyectiva, sensaciones de embotamiento, aburrimiento o vacío, alteración de la identidad, miedo al abandono y propensión hacia la auto mutilación u otras conductas autodestructivas como medio de aliviar la tensión y el estrés. Estas características no se solapan con los elementos centrales del TB.

La labilidad afectiva en pacientes con TLP conlleva oscilaciones importantes entre ira y ansiedad, o depresión y ansiedad, pero no entre depresión y euforia (14); por el contrario, la inestabilidad afectiva en el TB se ha relacionado con mayores oscilaciones entre eutimia y depresión, y eutimia y euforia, pero no entre eutimia e ira (15). Por otra parte, las fluctuaciones diarias del estado de ánimo en pacientes con TB parecen ocurrir de manera relativamente aleatoria (16), mientras que en el TLP las fluctuaciones del estado de ánimo son reacciones que aparecen íntimamente ligadas a experiencias interpersonales angustiosas.

Visita este artículo en CurrentPsychiatry.com para ver un cuadro que compara la fenomenología del CR y el CUR y una discusión de los estudios que han explorado los marcadores genéticos o patrones familiares que puedan estar relacionadas con CR o CUR.

Consideraciones del tratamiento

No existen estudios sistemáticos para tratar el CUR. Dado que la mayoría de los estudios clínicos de TB se centran en el tratamiento y prevención de un único episodio más que en los cambios de humor a lo largo del tiempo, es difícil sacar conclusiones sobre la capacidad de un tratamiento de atenuar las notables variaciones diarias del estado de ánimo. Se ha sugerido que algunos fármacos antimaníacos, como la carbamazepina, ofrecen una mayor eficacia profiláctica en comparación con el litio para presentaciones "no clásicas" de TB, aunque la eficacia de la carbamazepina no se ha estudiado en el CUR.

Current Psychiatry
CurrentPsychiatry.com

Punto clínico

La inestabilidad afectiva en el TP ha sido asociada con oscilaciones entre la eutimia y la depresión, y la eutimia y la elación

Visita este artículo en CurrentPsychiatry.com para ver un cuadro que compara la fenomenología del CR y el CUR

Punto clínico

La lamotrigina puede ofrecer beneficios para la inestabilidad afectiva en el TBI o el TBII, además de prevenir episodios anímicos singulares

Visita este artículo en CurrentPsychiatry.com para ver un cuadro que compara la fenomenología del CR y el CUR

Tabla 2

Tratamientos basados en evidencia para el TB de CUR

Intervención	Fuerza de la evidencia	Comentario
Eliminación de antidepresivos	La frecuencia del ciclado puede alargarse durante los periodos sin antidepresivos entre aquellos pacientes con CR (20); el uso de antidepresivos a largo plazo (hasta un año) en pacientes de CR puede aumentar la probabilidad de depresión recurrente (19)	Los resultados se basan sobre todo en muestras pequeñas; no hay ensayos controlados de cese de antidepresivos como prevención específicamente para el CUR
Litio	Informe de caso único de CUR inducido por TEC mediante el aumento del litio durante una TEC continuada (22)	No hay ensayos a gran escala o aleatorizados
Carbamazepina	No hay ensayos controlados ni informes de casos	Los posibles beneficios anticiclado relevantes para el CUR podrían ser inferidos de estudios a posteriori entre pacientes con CR
Divalproex	Informe de caso único que describe la resolución de un ciclo de 48 horas después de aumentar el litio con Divalproex (23)	No hay ensayos a gran escala o aleatorizados
Lamotrigina	Informe de caso único del aumento de 100 mg/d de lamotrigina a divalproex, que resultó en 8 meses de remisión en un hombre de 25 años con TB II un patrón duradero de tres días de hipomanía seguido de cinco días de depresión (24)	No hay ensayos a gran escala o aleatorizados
Topiramate	Informe de caso único de CUR que describe una reducción de la frecuencia de reciclado a lo largo de tres años (25)	Múltiples estudios controlados de placebo a gran escala sobre la manía bipolar han dado resultados negativos
Antipsicóticos de segunda generación	No hay ensayos controlados ni informes de casos	Los posibles beneficios anticiclado relevantes para el CUR podrían ser inferidos de estudios a posteriori de CR
Combinacione de ≥2 estabilizadores del estado de ánimo	No hay ensayos controlados ni informes de casos	Combinar múltiples agentes anti-ciclado es intuitivamente lógico pero en gran medida sigue sin haberse estudiado
Nimodipina	1 paciente unipolar y 11 con TB tratados de manera aleatoria, al estilo “ahora si-ahora no-ahora si-ahora no” (comenzando con 90 mg/d, aumentando a 720 mg/d), duración media de 12 semanas tomando el fármaco activo (26)	Respuesta en 5 de 9 que completaron el tratamiento. Los resultados esperan ser replicados con tamaños de muestras mayores.
Hormona tiroide hipermetabólica (levotiroxina)	Los resultados de un pequeño (N = 11) estudio de una dosis alta adyuvante de levotiroxina (0.15 a 0.4 mg/d, aumentando la dosis de 0.05 a 0.1 mg/d cada 1 o 2 semanas); un subgrupo no especificado tuvo “un patrón de ciclado muy rápido” (revisado por Bauer et al. [21])	10 de 11 RC pacientes mostraron reducción de sus síntomas depresivos, 5 de 7 experimentaron una mejoría en sus síntomas de manía partiendo de la línea basal (periodo de observación >60 días)
ECT	Informes de casos de mejorías con TEC en CR refractario que se suponía secundario a los antidepresivos tricíclicos	Informes de inducción del CUR por la TEC (22); el que la ETC sea más propensa a mejorar o exacerbar la ciclicidad de un paciente o no puede requerir determinación empírica

BD: trastorno bipolar; BD II: trastorno bipolar II; ECT: terapia electroconvulsiva; RC: ciclado rápido; URC: ciclado ultrarrápido

Tabla 3

Consejos para manejar un posible TB de ciclado ultra rápido

Qué hacer	Qué no hacer
Confirmar una historia de más de 1 episodio maniaco o hipomaniaco en la vida para diagnosticar un TB	Diagnosticar TB solo basándonos en la presencia de fluctuaciones rápidas del estado de ánimo
Determinar la presencia de cambios en el sueño, energía, habla-lenguaje y conducta relacionada como correlatos del estado de ánimo para diferenciar los síndromes de las variaciones aisladas del humor	Ignorar constelaciones de señales y síntomas asociados de manía/hipomanía
Obtener la historia del paciente para evaluar lesiones de la cabeza u otros eventos médicos y neurológicos que puedan tener manifestaciones afectivas o psiquiátricas	Descartar posible etiología médica al inicio de una nueva desregulación afectiva
Confirmar la resolución de 1 episodio antes de contar el resurgimiento de los síntomas como un nuevo episodio; este ir y venir puede reflejar la cronicidad de la enfermedad con una recuperación incompleta más que una verdadera ciclicidad	Identificar erróneamente la recuperación incompleta de un episodio existente como la ocurrencia de nuevos y variados episodios, lo que aumentaría los casos falsos-positivos de CR o CUR
Aconsejar a los pacientes que no consuman alcohol o sustancias ilícitas que puedan desestabilizar su estado de ánimo	Asumir que el abuso comórbido de alcohol o sustancias ilícitas remitirá tan sólo después de que se haya logrado la estabilización anímica, más que a la inversa
Controlar los cambios en los ciclos de vigilia-sueño y los efectos del sueño errático o la falta de sueño sobre el estado de ánimo	Ignorar los efectos de una mala higiene del sueño sobre el estado de ánimo
Minimizar la exposición a antidepresivos en aquellos pacientes con CR o CUR	Continuar terapia de mantenimiento con antidepresivos a largo plazo en pacientes con características maníacas o mixtas u oscilaciones continuadas entre mania/hipomania y depresión
Confirmar el estado tiroideo y considerar la utilidad potencial de la levotiroxina hipermetabólica	Asumir que el CR o el CUR se resolverán tan sólo por normalizar u optimizar la función de la tiroides
Utilizar fármacos anti-cíclicos racionales y farmacodinámicamente no redundantes	Ignorar la carga acumulativa de los efectos adversos de múltiples fármacos
Considerar el rol potencial del TEC como estrategia para frenar el CUR durante cualquier fase del TB	Asumir que el TEC tiene valor tan sólo durante las fases depresivas agudas del TB
Usar registros prospectivos para documentar la evolución de los cambios de humor a lo largo del tiempo, particularmente al ver la eficacia del tratamiento	Basarse tan solo en el recuerdo impresionista de los estados de ánimo o cambios de polaridad como el reflejo de los cambios concretos entre fases
TB: trastorno bipolar; TEC: terapia electroconvulsiva; CR: ciclado rápido; CUR: ciclado ultrarápido	

A grandes rasgos, el tratamiento del CUR, similar al CR, implica de manera pragmática:

- Identificar y eliminar fuentes de desestabilización del estado de ánimo (p.ej., abuso de sustancias, patrones erráticos del sueño).
- Tratar comorbilidades médicas como el hipotiroidismo
- Optimizar el tratamiento con agentes de estabilización del estado de ánimo, con cuidado al utilizar antidepresivos (ver más abajo).

Es interesante que, pese a las frecuentes alusiones a ciertas medicinas como "estabilizadores del estado de ánimo", ningún estudio controlado ha examinado la inestabilidad anímica día a día como una medida principal del resultado en el tratamiento del TB, lo que limita la capacidad de suponer que podría esperarse que cualquier fármaco disminuyese las oscilaciones del estado de

Current Psychiatry
CurrentPsychiatry.com

Punto clínico

Minimizar la exposición a antidepresivos en pacientes con TB con ciclado rápido o ultrarrápido

Ciclado ultrarrápido

ánimo que se producen en el transcurso del día, o en un solo día. Sin embargo, un análisis a posteriori por nuestro grupo (17) comparó un tratamiento aleatorizado con lamotrigina o placebo durante 6 meses en TB de CR I o TB II. Encontramos que los pacientes que recibieron lamotrigina tenían casi el doble de probabilidades que los que recibieron placebo de entrar en un estado eutímico de una semana para otra, lo que sugiere la posibilidad de que la lamotrigina puede ofrecer beneficios para la inestabilidad afectiva en pacientes con TB I o II, además de prevenir episodios afectivos.

Controversia sobre los antidepresivos. La preocupación de que los antidepresivos puedan inducir manía aguda o acelerar la frecuencia de los ciclos durante largos períodos de tiempo ha dado lugar a un polémico y extenso debate dentro de la psicofarmacología. Como se observa en la tabla de CurrentPsychiatry.com, diversos estudios de seguimiento naturalistas a largo plazo han señalado al CR como una consecuencia percibida de los antidepresivos en la mayoría de los pacientes de CR, aunque los esfuerzos por diferenciar la aceleración del ciclo causado por antidepresivos (u otros factores iatrogénicos) del curso natural de la enfermedad sigue siendo extremadamente difícil sin ensayos aleatorizados en el futuro. (Los antidepresivos pueden causar más recurrencias afectivas, pero tener múltiples episodios también puede causar que se receten más antidepresivos.) Algunos investigadores (p.ej., Schneck et al.[18]) han indicado episodios más frecuentes entre los pacientes que toman antidepresivos, pero no consideraron que los pacientes con múltiples episodios pudieran tener más probabilidades de recibir antidepresivos, que no logran mejorar los episodios afectivos agudos o recurrentes. Es importante señalar que un reciente ensayo aleatorio multi-sitio por Ghaemi et al. (19) ha descubierto que después de una respuesta aguda favorable a antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, los pacientes con un CR preexistente que aleatoriamente continuaron con antidepresivos durante 1 año mostraron una probabilidad 3 veces mayor de desarrollar un nuevo episodio depresivo, lo que confirma la idea de que los antidepresivos no ayudan pero pueden exacerbar – el ciclado en pacientes con CR. No hay estudios del TB que hayan examinado si es más probable que surja el CUR como consecuencia del uso de antidepresivos.

Punto clínico

El registro respectivo de vida permite a los clínicos determinar si están ocurriendo cambios significativos en la ciclicidad.

Estabilizadores del estado de ánimo y otras terapias biológicas. Hay poca literatura que se refiera específicamente a la farmacoterapia del CUR en pacientes con TB (Tabla 2) (19-26). Una limitación de mayoría de la literatura existente es su enfoque en los informes de casos, pequeños ensayos abiertos u observaciones anecdóticas en vez de en grandes ensayos controlados aleatorios que utilizan medidas sistemáticas de los resultados. La extrapolación de los informes centrados en los pacientes con el CR del DSM-IV-TR es limitada porque no se sabe si el CUR difiere fundamentalmente del CR y los estudios del CR del DSM-IV-TR normalmente examinan la respuesta aguda durante un episodio índice o el tiempo hasta la recaída durante la terapia de mantenimiento, en lugar del impacto de los cambios del estado de ánimo a lo largo del tiempo.

Recursos relacionados

- American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry. 2002;159(4 suppl):1-50.
- Massachusetts General Hospital Bipolar Clinic and Research Program. Sample mood chart (downloadable). www.manicdepressive.org/moodchart.html

Nombres de marcas de fármacos

Carbamazepina • Equetro, Tegretol
Divalproex • Depakote
Lamotrigina • Lamictal
Levotiroxina • Synthroid
Litio • Lithobid
Nimodipina • Nimotop
Topiramate • Topamax

Cláusula divulgativa

El Dr. Goldberg se encuentra en la junta de oradores para AstraZeneca, Dey Pharmaceuticals, Eli Lilly & Co., Merck y Sunovion y es consultor de Axon Advisors, Dey Pharmaceuticals, Eli Lilly a& Co., y el Grupo Grünenthal.

Agradecimiento

El autor quiere agradecer a David L. Dunner, MD, sus útiles comentarios en relación a este artículo.

Psicoterapia. Una limitada base de datos sobre la eficacia de la terapia cognitivo-conductual adyuvante (CBT) en el CR del TB describe una mejoría en los síntomas depresivos con un seguimiento a corto plazo (27). No hay estudios a largo plazo de TCC u otras psicoterapias estructuradas que se hayan centrado en el CR o el CUR. Intuitivamente, uno podría esperar que la psicoeducación focalizada en la higiene del sueño, el uso de sustancias, el manejo del estrés y las habilidades de afrontamiento, la adherencia a la medicación y el reconocimiento de los síntomas prodrómicos sería valiosa para los pacientes con TB que experimentan frecuentes episodios del estado de ánimo, sobre todo para aquellos que puedan no ser conscientes de, o no estar familiarizados con, los conceptos básicos relacionados con el TB. Además, los conceptos relevantes de la terapia dialéctica conductual pueden ser beneficiosos para los pacientes con TB con un posible CUR, tales como las habilidades para mejorar la regulación emocional, la tolerancia a la angustia, la conciencia plena o *mindfulness* y la eficacia interpersonal.

Monitorización del tratamiento. El registro prospectivo de vida permite a los pacientes registrar sistemáticamente los síntomas de manía/hipomanía y depresión día a día y semana a semana, creando así una medida que puede ser particularmente relevante para los pacientes cuyo estado de ánimo cambia rápidamente. Los registros simples del estado de ánimo (ver Recursos Relacionados) normalmente tienen en cuenta la gravedad de los síntomas de cualquier extremo con puntuaciones de leve, moderada o grave. Dichos registros visuales permiten cálculos sencillos a lo largo de un intervalo dado (por ejemplo, semana a semana o a lo largo de varios meses) de varios parámetros importantes, incluyendo:

- Número de días eutímico
- Número de días con depresión
- Número de días con una elevación anormal del estado de ánimo
- Número de ocasiones en que se producen en el mismo día estados de ánimo de ambos extremos.

Rastrear estos parámetros durante un tratamiento permite a los clínicos hacer comparaciones cuantitativas a lo largo del tiempo como método para determinar si están ocurriendo o no cambios significativos en la ciclicidad. En la tabla 3 se resumen diversas recomendaciones adicionales para evaluar y gestionar la ciclicidad en el TB (página 51).

Visita este artículo en CurrentPsychiatry.com para un ver ejemplo de un registro del estado de ánimo completado y su interpretación.

Conclusiones

El ciclado ultra-rápido (URC) no ha sido validado como entidad clínica separada y no deben usarse los cambios de humor frecuentes como criterio para el diagnóstico de un trastorno bipolar. La evaluación cuidadosa de las fluctuaciones del estado de ánimo durante horas o días requiere una atención rigurosa a las señales psicomotrices de manía o depresión para diferenciar el CUR de la labilidad afectiva vista en otras condiciones. Una gestión adecuada implica identificar la etiología subyacente, minimizar los factores que desestabilizan el estado de ánimo, optimizar los agentes estabilizadores del estado de ánimo y reducir al mínimo el uso de antidepresivos.

Tabla 4

TB de ciclado rápido y ciclado ultrarrápido: Una comparativa

Constructo	Ciclado rápido	CIclado ultrarrápido
Bipolar I vs II	Predominantemente TB II (a)	No hay datos sistemáticos
Sexo	Predominantemente mujeres	No hay datos sistemáticos
Curso longitudinal	Puede ser un fenómeno pasajero que puede ocurrir en cualquier momento (b) o un fenómeno duradero que puede durar años (c)	Los patrones ultradianos pueden ser más frecuentes en los primeros episodios entre pacientes pediátricos con TB (d)
Edad de inicio	Asociado con una edad de inicio más temprana (e)	Puede ser más evidente en trastornos anímicos de inicio en la prepubertal (d); el ciclado ultradiano es más probable cuando el inicio ocurre antes de los 13 años que en la edad adulta (e)
Variación diurna del estado de ánimo	Los cambios anímicos de la mañana a la tarde suelen implicar el paso de la depresión a la manía/hipomanía, siendo lo opuesto lo que tipifica los cambios de la tarde a la mañana (f)	No se ha indicado
Relación con factores de estrés ambientales	Ciertos factores de estrés pueden preceder a los episodios afectivos iniciales pero pueden ser menos importantes a medida que surgen episodios posteriores con un aumento de automatismo	No hay datos sistemáticos
Relación con el ciclo menstrual	Pese a los informes de casos y las autoafirmaciones de la asociación entre el CR y el aumento del estado anímico menstrual, los posibles datos con identifican asociaciones entre CR y patrones menstruales (g,h)	No hay datos sistemáticos
Hipoiroidismo subclínico	Bauer y Whybrow identificaron hipotiroidismo independiente del consumo de litio en un 60% de 30 pacientes de TB de ciclado rápido, con evidencia de una mejoría en un estudio diferente de 11 pacientes con CR que recibieron levotiroxina suprametabólica (revisado por Bauer et al [i])	No hay datos sistemáticos
Relación con la psicosis	NInguna (a)	No hay datos sistemáticos
Relación con el uso de antidepresivos	Las observaciones naturalísticas sugieren que el CR puede ocurrir más adelante en el curso de la enfermedad como resultado del uso de antidepresivos.(c) Los datos sugieren intervalos intermórbidos más cortos mientras se toman antidepresivos con intervalos más largos sin ellos. (j) Los pacientes con CR a menudo reciben antidepresivos, pero las relaciones causales no están bien documentadas. (k) Algunos datos ehacen dudar de los enlaces entre uso de antidepresivos y CR. (l)	No hay casos específicos publicados
Consideraciones para el riesgo de suicidio	El CR se vincula a intentos de suicidio más severos (l)	Los intentos de suicidio pueden estar asociados con reciclado dentro de un episodio (m) o un cambio rápido del estado de ánimo (n)
Transcurso de tiempo para juzgar la eficacia del tratamiento	Los esfuerzos por disminuir la inestabilidad afectiva aguda pueden medirse en el transcurso de días a semanas	Por definición, el tratamiento de CR implica la prevención de recaídas durante un año

TB: trastorno bipolar disorder; CR: ciclado rçapido

Referencias

(a) Schneck CD, Miklowitz DJ, Calabrese JR, et al. Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. Am J Psychiatry. 2004;161(10):1902-1908.

(b) Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(2):126-131.

(c) Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. J Affect Disord. 2003;73(1-2):75-85.

Referencias (continuación de Tabla 4)

(d) Geller B, Tillman R, Bolhofner K, et al. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(10):1125- 1133.

(e) Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):864-872.

(f) Feldman-Naim S, Turner EH, Leibenluft E. Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid- cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 1997;58(2):79-84.

(g) Leibenluft E, Ashman SB, Feldman-Naim S, et al. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. Biol Psychiatry. 1999;46(4):577-580.

(h) Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry. 1988;145(2):179-184.

(i) Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, et al. Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. Bipolar Disord. 2008;10(1 Pt 2):153-162.

(j) Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? Am J Psychiatry. 1987;144(11):1403-1411.

(k) Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. Am J Psychiatry. 2008;165(3):370-377.

(l) Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(9):914-920.

(m) Fawcett J, Scheftner W, Clark D, et al. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. Am J Psychiatry. 1987;144(1):35-40.

(n) MacKinnon DF, Potash JB, McMahon FJ, et al. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7(5):441-448.

Correlatos biológicos del ciclado ultrarrápido

Desde una perspectiva biológica, un puñado de estudios preliminares han examinado los marcadores genéticos o patrones familiares que podrían estar relacionados con el CR o el CUR. Estos incluyen un vínculo entre el CUR y la variante de baja actividad del polimorfismo del gen catecolo-metiltransferasa en un pequeño grupo de pacientes con síndrome velo-cardio-facial (a), aunque este hallazgo no se ha replicado con una muestra mayor (a). Otros informes preliminares sobre el CR han implicado tanto la variante alélica larga como la corta del gen transportador de serotonina (SLC6A4), la variante Val66Met del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el gen criptocromo circadiano 2 (CRY2) (revisado por Bauer et al.) (b). La ubicación de estos candidatos ha sido examinada en el CR pero no en el CUR.

El CUR no ha sido examinada como una entidad familiar, aunque en el Estudio Colaborativo sobre la Depresión del Instituto Nacional de Salud Mental, el CR del DSM-IV-TR no ocurrió con elevada frecuencia en las genealogías bipolares. Los cambios rápidos de humor, bruscos en lugar de transiciones graduales de un polo afectivo a otro - parecen ser sólo un poco más frecuentes, de manera no significativa, en familiares bipolares de primer grado de pacientes con TB que también tienen transiciones rápidas en lugar de graduales de un polo afectivo al otro.

Los estudios de neuroimagen en el TB rara vez se centran en sub-poblaciones con CR o CUR y se han limitado principalmente a informes de casos que han dado como resultado observaciones limitadas y no generalizables, tales como variaciones dependientes del estado en la actividad prefrontal durante las tareas de reconocimiento facial (revisados por Bauer et al.) (b).

Referencias

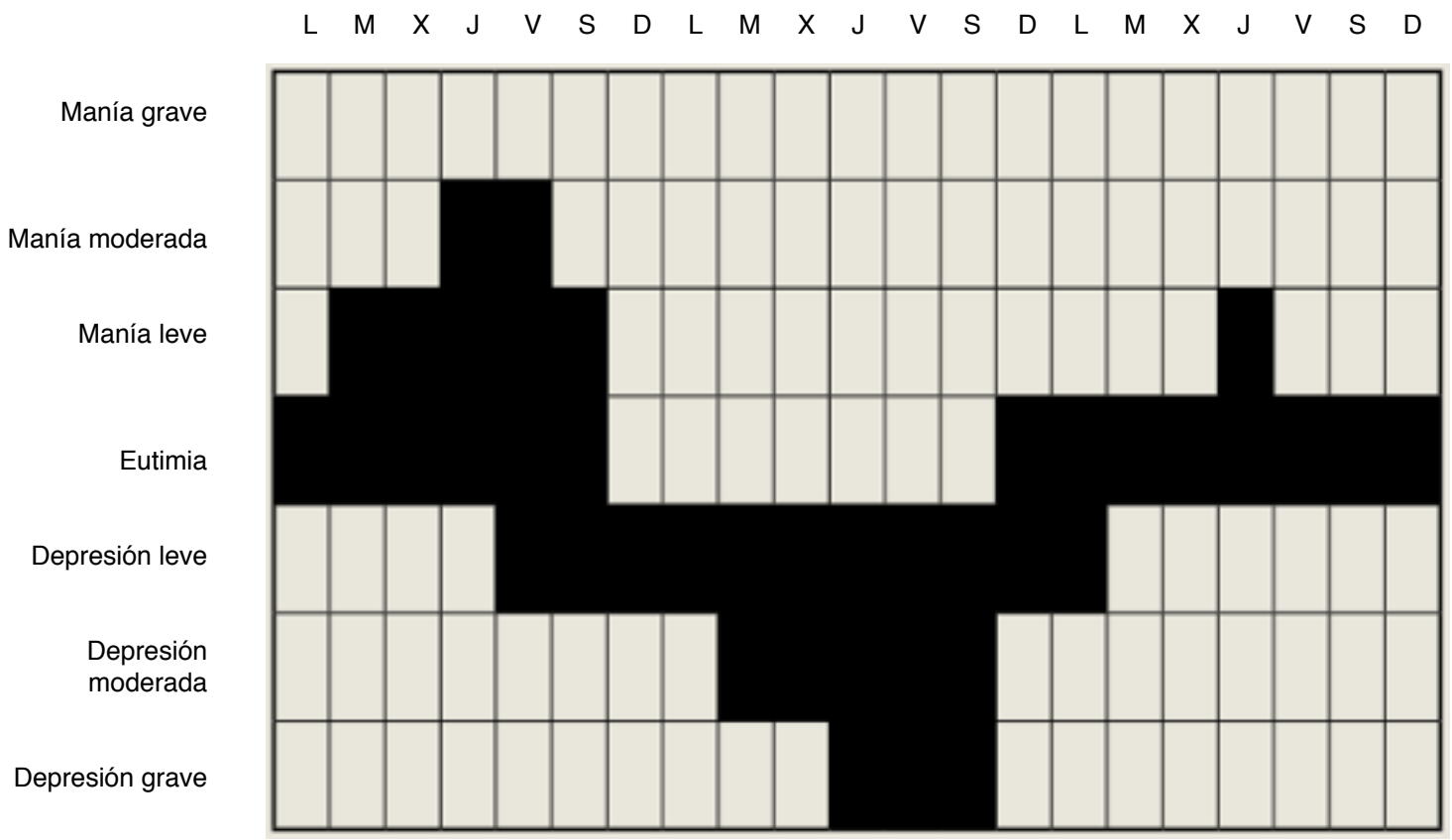
a. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, et al. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. Mol Psychiatry. 1998;3(4):346-349.

b. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, et al. Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. Bipolar Disord. 2008; 10 (1 Pt 2):153-162.

c. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(2):126-131.

d. MacKinnon DF, Potash JB, McMahon FJ, et al. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. Bipolar Disord. 2005;7(5): 441-448.

Ejemplo de registro prospectivo del estado de ánimo para documentar cambios en síntomas de manía/hipomanía y depresión a lo largo del tiempo



En el ejemplo anterior, la prevalencia y la gravedad de los síntomas del estado de ánimo se identifican a partir de 21 días. Tengamos en cuenta las fases claramente separadas de la elevación del humor seguida de depresión, mientras que la eutimia estuvo presente sólo 6 de 21 días (29% de las veces). Los síntomas de, al menos, una gravedad moderada fueron prominente más depresivos (5 de 21 días, o 24% de las veces) que los maníacos / hipomanía (2 de 21 días, o aproximadamente el 10% del tiempo). El registro del estado de ánimo no capta los criterios asociados del DSM-IV-TR para un episodio anímico sino que se centra exclusivamente en los cambios longitudinales en la elevación del humor o la depresión.

REFERENCIAS

1. Kramlinger KG, Post RM. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. Br J Psychiatry. 1996;168(3):314-323.
2. Leibenluft E. Severe mood dysregulation irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. Am J Psychiatry. 2011;168(2):129-142.
3. Geller B, Tillman R, Bolhofner K. Proposed definitions of bipolar I disorder episodes and daily rapid cycling phenomena in preschoolers school-aged children, adolescents, and adults. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007;17(2):217-222.
4. Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. J Affect Disord. 1996;37(1):43-49.
5. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, et al. Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1999;156(9):1421-1424.
6. Jenner FA, Gjessing LR, Cox JR, et al. A manic depressive psychotic with a persistent forty-eight hour cycle. Br J Psychiatry. 1967;113(501):895-910.
7. Zwil AS, McAllister TW, Cohen I, et al. Ultra-rapid cycling bipolar affective disorder following a closed-head injury. Brain Inj. 1993;7(2):147-152.
8. Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(5):459-467.
9. Geller B, Sun K, Zimerman B, et al. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. J Affect Disord. 1995;34(4):259-268.
10. Goldberg JF, Garno JL, Callahan AM, et al. Overdiagnosis of bipolar disorder among substance use disorder inpatients with mood instability. J Clin Psychiatry. 2008;69(11):1751-1757.
11. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, et al. Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71(1):26-31.
12. MacKinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. Bipolar Disord. 2006;8(1):1-14.
13. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics diagnosis, family history, and course. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(2):126-131.
14. Koenigsberg HW, Harvey PD, Mitropoulou V, et al. Characterizing affective instability in borderline personality disorder. Am J Psychiatry. 2002;159(5):784-788.
15. Henry C, Mitropoulou V, New AS, et al. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. J Psychiatr Res. 2001;35(6):307-312.
16. Gottschalk A, Bauer MS, Whybrow PC. Evidence of chaotic mood variation in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(11): 947-959.
17. Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2008;63(1):125-130.
18. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. Am J Psychiatry. 2008;165(3):370-377.
19. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):372-380.
20. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry. 1988;145(2):179-184.
21. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, et al. Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts. Bipolar Disord. 2008;10(1 Pt 2): 153-162.
22. Zavorotnyy M, Diemer J, Patzelt J, et al. Occurrence of ultra-rapid cycling during electroconvulsive therapy in bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2009;10(4 Pt 3):987-990.
23. Lepkifker E, Iancu I, Dannon P, et al. Valproic acid in ultra-rapid cycling: a case report. Clin Neuropharmacol. 1995;18(1):72-75.
24. Woo YS, Chae JH, Jun TY, et al. Lamotrigine added to valproate successfully treated a case of ultra-rapid cycling bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2007;61(1):130-131.
25. Karama S, Lal S. Adjunctive topiramate in ultradian cycling bipolar disorder: case report with 3-year follow-up. Eur Psychiatry. 2006;21(4):280-281.
26. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, et al. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res. 1993;49(3):257-272.
27. Reilly-Harrington NA, Deckersbach T, Knauz R, et al. Cognitive behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: a pilot study. J Psychiatr Pract. 2007;13(5):291-297.