

Jorge Téllez-Vargas

Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I

- Introducción
- Definición
- Edad de aparición
- Prevalencia
- Aspectos de género
- El episodio de manía
- La depresión bipolar
- Factores predictores de bipolaridad
- Aspectos cognoscitivos
- El comportamiento suicida
- Evolución clínica
- Comorbilidad

INTRODUCCIÓN

EL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR (TAB) es una de las formas más severas de enfermedad mental, compromete por igual personas de uno u otro sexo, en todas las edades y es padecido por el 3-5% de la población mundial. Su curso clínico es variable y comprende desde episodios leves de depresión hasta crisis de intensa exaltación psicomotriz. Es la entidad psiquiátrica con mayores índices de recurrencia y si no es tratada en forma adecuada, el 15% de los pacientes sucumbe ante el suicidio, razón por la cual el TAB constituye la tercera causa de mortalidad en el grupo de población comprendida entre los 15-24 años de edad.

Los estudios iniciados por BAILLARGER y KRAEPELIN en la segunda mitad del siglo XIX y continuados por otros clínicos en Europa y América permitieron identificar los aspectos relacionados con la clínica y la evolución del TAB y su tendencia a aparecer en forma precoz. En la actualidad no se comprende la patofisiología del trastorno y permanecen sin esclarecer varios aspectos clínicos, como el ciclado rápido y el déficit cognoscitivo que se aprecia en los pacientes con TAB, aún en los períodos de eutimia.

El TAB parece ser una entidad clínica de índole familiar, con una forma compleja de herencia, que sugiere la presencia de factores genéticos aún no dilucidados.

Las investigaciones recientes sobre los aspectos biológicos del TAB han conformado cuatro constructos cuya interacción permite comprender la etiología, el curso y las estrategias terapéuticas empleadas. El primer constructo sugiere una correlación entre los ritmos biológicos y los trastornos afectivos, en donde una alteración de los ritmos internos circadianos produce un desequilibrio que se manifiesta por cambios en el comportamiento y síntomas relacionados con alteraciones del ritmo vigilia-sueño originados por alteraciones en el metabolismo de la melatonina o la feniletilamina. El segundo constructo intenta explorar la relación que existe entre los cambios bioquímicos en la función cerebral y los trastornos del comportamiento observados en el TAB, mediante el análisis de la acción de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, glutamato, dopamina) y psicofármacos. En el tercer constructo se incluyen los estudios neurofisiológicos que intentan asociar las alteraciones del TAB con cambios en la actividad del sistema límbico y disfunciones neuro-

endocrinas. Y por último, el cuarto constructo comprende los estudios genéticos encaminados a explicar la predisposición familiar observada en el TAB.

El objetivo del capítulo es describir y analizar los elementos epidemiológicos, clínicos, evolutivos, el déficit cognoscitivo y la comorbilidad del TAB, sin hacer énfasis en los aspectos neurobiológicos y terapéuticos.

DEFINICIÓN

El trastorno afectivo bipolar de tipo I (TAB-I) es un síndrome clínico conformado por la alternancia de episodios de manía y depresión, intercalados por un período de eutimia, en el cual el paciente no presenta alteraciones en el estado de ánimo. Se trata de un trastorno fásico, caracterizado por una “emoción prolongada y global” (depresión y manía), clínicamente complejo, que se expresa por alteraciones del comportamiento y de los procesos psíquicos. Estas características hacen que su diagnóstico no se realice en forma temprana, a pesar de hacer su aparición antes de los 25 años de edad, diagnóstico que es aún más tardío cuando se inicia con episodios depresivos.

Para la mayoría de los autores, el diagnóstico lo hace la aparición del primer episodio de manía en un paciente que presenta cuadros depresivos. Si bien, este hecho hace fácil el diagnóstico del TAB-I, por otro lado, la aparición tardía de las crisis de manía (siete años después de la primera crisis depresiva) impide el diagnóstico precoz, prolonga el sufrimiento al paciente, merma su calidad de vida, retarda la instauración del tratamiento adecuado, aumenta la comorbilidad y el riesgo de suicidio y limita la recuperación total del enfermo.

EDAD DE APARICIÓN

GOODWIN y JAMISON calculan en 28,1 años la edad promedio para la aparición de primera crisis del TAB-I. Recientemente, KUPFER y colaboradores al analizar 2.308 pacientes bipolares observaron que la edad promedio del primer episodio es de 19,8 años, pero aclaran que en la primera cohorte, cuyo nacimiento se registra entre 1900 y 1939, la edad media es de 22,5 años para el primer episodio, resultado que sugiere un fenómeno de anticipación en el tiempo para esta enfermedad.

El estudio STEP-BD del National Institute of Mental Health realizado con 1.000 pacientes mostró que en dos de cada tres pacientes la aparición de los síntomas es muy temprana: 27.7% de los pacientes los presentaron antes de los trece años de edad y el 37.6% entre los 13-18 años, con un promedio de edad para la aparición de los síntomas de 17,3 años. Estas cifras permiten concluir que en el 65.3% de la muestra el TAB se inició en forma precoz, es decir, antes de los 18 años de edad.

La aparición temprana del TAB se relaciona con una mayor frecuencia de ciclado rápido, síntomas psicóticos, mayor número de días con depresión, comorbilidad con abuso de sustancias psicoactivas e intentos de suicidio.

La aparición precoz de manía se relaciona con mayor tendencia a presentar síntomas psicóticos, un curso clínico más severo, abuso de sustancias psicoactivas y una menor tasa de remisión clínica.

Las observaciones clínicas permiten suponer, en primer lugar, que se está dando una anticipación en la edad de aparición del TAB y, en segundo lugar, que el inicio precoz de la enfermedad representa un marcador clínico que está relacionado con una mayor carga genética.

PREVALENCIA

Se calcula que la prevalencia del TAB es de 1% en la población general, que la manía afecta al 1% de la población en tanto que los episodios depresivos comprometen al 4-5%.

KESSLER y colaboradores, en el *National Comorbidity Survey* calcularon la tasa de prevalencia del TAB en la vida en 1.6%. Más recientemente, ANGST y colaboradores (1998) observaron cifras de prevalencia cercanas al 5%.

El *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*, es un estudio multicéntrico patrocinado por el National Institute of Mental Health (NIMH) para evaluar el curso longitudinal del TAB y la efectividad de los tratamientos actuales. Los resultados demográficos del estudio con una muestra de 1.000 pacientes mostraron que el 71% reunía los criterios del DSM-IV para TAB-I, siendo el 58.6% mujeres y el 82.6% de origen caucásico. La edad promedio de la muestra es de 40.6 años (± 12.7) y el promedio de duración de la enfermedad de 23.1 (± 12.9) años,

cifras que confirman la aparición del TAB-I un poco más frecuente en mujeres, en la raza blanca y en la segunda década de la vida. El TAB-I fue más frecuente, en la muestra del STEP-BD, en individuos con un alto nivel de educación, desempleados o con bajos ingresos económicos.

El estudio STEP-BD iniciado en 2001 espera enrolar a 5.000 pacientes. Los datos obtenidos del análisis de los primeros 500 pacientes muestran que el 20% de los pacientes con TAB son cicladores rápidos, que presentaron un promedio de ocho episodios depresivos y nueve episodios maníacos o hipomaníacos por año, lo cual sugiere un mayor grado de severidad de la enfermedad comparados con los pacientes no cicladores rápidos.

El TAB aunque frecuente en la práctica clínica primaria no es reconocido ni diagnosticado adecuadamente. El estudio de tamizaje de DAS y colaboradores realizado en una clínica de atención primaria en una población urbana de bajos ingresos económicos con una muestra de 1.157 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años de edad mostró una prevalencia de TAB del 9.8% y no encontró diferencias en cuanto a edad, sexo o etnicidad. Llama la atención en el estudio que el 72.3% de los pacientes identificados como positivos para TAB consultaron al médico por sus síntomas pero solamente el 8.4% fueron diagnosticados adecuadamente. El 68.2% de los pacientes positivos presentaba en el momento de la entrevista síntomas de un episodio depresivo o ansioso o abuso de sustancias psicoactivas pero sólo el 6.5% refirió haber tomado estabilizadores del ánimo en el último mes. Los pacientes con TAB refirieron un mayor compromiso en su salud física, en su calidad de vida y en su funcionamiento a nivel social y familiar.

La prevalencia de 9.8% encontrada en la muestra es significativamente más alta que la prevalencia promedio en la vida en Estados Unidos calculada en 5.7% para personas con bajos ingresos económicos, hallazgo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios realizados en muestras comunitarias.

La Asociación Americana de Depresivos y Maníacodepresivos al analizar los resultados de la encuesta *National DMDA Survey* concluye que el 69% de los pacientes bipolares es diagnosticado en forma errónea, siendo el cuadro clínico calificado como depresión unipolar (60%) o trastorno de

ansiedad (26%), que las equivocaciones diagnósticas son más frecuentes en las mujeres (78%) que en los varones (43%) y que el tiempo promedio que transcurre entre la primera visita al especialista y el diagnóstico en el TAB-II, es de 12 años, lo que hace presumir infructuosos y largos tratamientos, con escasa o nula respuesta. FREEMAN y colaboradores señalan que pese a que el 32% de las mujeres inicia su enfermedad antes de la menarquia y un 18% presenta los primeros síntomas durante el año siguiente, la mayoría de las mujeres no recibe diagnóstico ni tratamiento específico hasta años después de su primer embarazo.

Los síntomas depresivos se asocian con un bajo funcionamiento global y un menor nivel de ingresos económicos.

Los eventos estresantes de la vida diaria están íntimamente relacionados con la aparición de los síntomas, el curso clínico y la aparición de recaídas clínicas en el TAB. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos no son concluyentes a este respecto.

Los estudios epidemiológicos sugieren una relación entre el abuso sexual y el TAB. El trabajo realizado por GARNÓ y colaboradores en una muestra de 100 pacientes con TAB encontró historia de abuso sexual en un 58% de los pacientes y una relación positiva entre el episodio de abuso sexual, la aparición temprana de los síntomas y un mayor número de intentos de suicidio. El maltrato psicológico severo mostró correlación con la presencia de ciclados rápidos y abuso de sustancias psicoactivas.

Los eventos vitales con frecuencia desencadenan las crisis maníacas o depresivas en el TAB. KESSING y colaboradores identificaron como estresores asociados a la aparición de la primera crisis de manía el suicidio de la madre o de un hermano en tanto que la muerte de un pariente, en forma diferente al suicidio, no mostró correlación. El desempleo, el divorcio o el matrimonio reciente mostraron moderados efectos desencadenantes de la crisis psicótica.

ASPECTOS DE GÉNERO

Existen claras diferencias de género en la aparición de los síntomas y la evolución del curso clínico del TAB-I.

El diagnóstico de TAB en la mujer representa un reto para el clínico, quien debe tener en cuenta los síntomas depresivos, la comorbilidad en el

eje I, la comorbilidad con trastornos de la personalidad, las alteraciones en la conducta y la evaluación de los síntomas de hipomanía para realizar un diagnóstico adecuado y además, debe tener en mente las variaciones de los síntomas durante los ciclos menstruales, el embarazo y el puerperio.

El estudio llevado a cabo por KENNEDY y colaboradores en Londres durante un período de 35 años mostró que en los hombres la aparición de los episodios maníacos es más temprana que en las mujeres y con frecuencia se asocia con trastornos del comportamiento de tipo antisocial en la infancia. En las mujeres se observó una mayor incidencia de TAB-I durante la vida, excepto en el período comprendido entre los 16-25 años de edad.

La duración de las alteraciones del estado de ánimo difiere en hombres y mujeres. RASGON y colaboradores encontraron que los hombres permanecen un 17% del tiempo deprimidos, 5.6% maníacos y 74.9% eutímicos, en tanto que las mujeres están deprimidas un 28.3% del tiempo, maníacas en un 7.5% y eutímicas durante el 64.2%, cifras que fueron significativas ($P < 0.001$). Los autores observaron que las mujeres en edad reproductiva presentan variaciones intensas en el estado de ánimo durante los ciclos menstruales.

En las mujeres con frecuencia las crisis depresivas son desencadenadas por eventos vitales o factores psicosociales, que son más notorios en las pacientes con una larga historia de TAB. En ellas se observa con mayor frecuencia la aparición de crisis maníacas desencadenadas por los antidepresivos, respuesta que incide en el curso clínico y en el tratamiento del TAB, que con frecuencia es suspendido por la aparición de estas crisis, lo cual ocasiona un mayor sufrimiento a la paciente e incrementa el riesgo de cronicidad.

KESSING observó que las mujeres reciben tratamiento en forma ambulatoria más frecuentemente que los hombres quienes presentan mayor incidencia de abuso de sustancias pero no encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas depresivos o mixtos, severidad de los episodios maníacos o depresivos o la prevalencia de síntomas psicóticos.

Los síntomas psicóticos asociados al TAB son más precoces y frecuentes en mujeres que en hombres.

La psicosis puerperal es considerada como una manifestación del TAB y con frecuencia corresponde al primer episodio de manía. Sin embargo,

los síntomas de la psicosis puerperal son diferentes a los síntomas observados en un episodio maníaco típico.

En la mujer se observa mayor comorbilidad del TAB con enfermedad tiroidea, migraña y obesidad.

En las mujeres con TAB o esquizofrenia, comparadas con la población general, se observa un mayor riesgo para presentar complicaciones en el embarazo y el parto, como anomalías en la placenta, hemorragias preparto, bajo peso al nacer y estrés fetal.

EL EPISODIO DE MANÍA

Los pacientes que presentan la manía como inicio del cuadro bipolar con frecuencia son bien diagnosticados y el diagnóstico de TAB-I permanece estable. Todo lo contrario sucede cuando el cuadro bipolar se inicia con una crisis depresiva: los pacientes son mal diagnosticados, no se sospecha la posibilidad de TAB y se instaura un tratamiento farmacológico encaminado a disminuir la sintomatología depresiva.

Los síntomas psicóticos son frecuentes tanto en las fases de manía como en las depresivas, al punto que se calcula que más de la mitad de los pacientes con TAB experimentan síntomas psicóticos en algún momento de su vida. Los síntomas psicóticos pueden enmascarar los síntomas afectivos y su incongruencia hace que con relativa frecuencia el primer episodio bipolar sea mal diagnosticado como un episodio esquizofrénico.

GONZÁLEZ-PINTO observó la presencia de los síntomas de primer rango de Schneider en el 31% de los hombres y en el 14% de las mujeres ($p=0.038$) en una muestra de 103 pacientes con diagnóstico de TAB de tipo maníaco o mixto a quienes se les aplicó la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Este resultado confirma que los síntomas de primer rango de Schneider no son exclusivos de la esquizofrenia, pertenecen a la dimensión de la experiencia psicótica y pueden observarse en el desarrollo de los diferentes cuadros psicóticos.

Con relativa frecuencia la primera crisis de manía aparece después del primer parto y es diagnosticada como psicosis puerperal y se considera como un hecho aislado, sin tener en cuenta los antecedentes depresivos de la paciente, actitud que difiere el diagnóstico de TAB-I y ensombrece el pronóstico para la paciente.

En el estudio prospectivo de ROBLING y colaboradores se hizo el seguimiento durante 23 años a una cohorte de 64 pacientes que presentaron psicosis puerperal. Los autores observaron que el 37% de las pacientes presentó tres nuevos episodios psicóticos o maniacos y calcularon en 29% el riesgo de presentar un nuevo episodio de psicosis con un nuevo embarazo. Las recurrencias son frecuentes (60%), no muestran relación con los nuevos embarazos, y los síntomas corresponden a cuadros bipolares, especialmente de tipo depresivo.

Se considera que la presencia de síntomas depresivos hace la diferencia entre un episodio de manía pura y un episodio de manía mixta. Sin embargo, al tener en cuenta las dimensiones que componen la manía se observa la presencia de elementos depresivos en ambos cuadros clínicos. En el estudio de GONZÁLEZ-PINTO y colaboradores, los pacientes con manía pura comparados con los pacientes que presentaban manía mixta mostraron diferencias en los factores 1 (depresión) y 3 (hedonismo) y tendencia a puntuar más alto en el factor 5 (activación) pero no mostraron diferencias en los factores 2 (disforia) y 4 (psicosis).

Al aplicar la escala *DAS* (*Dysfunctional Attitude Scale*) a los pacientes con TAB se observa que el factor "Logro de las metas" (Goal-attainment) está relacionado con las actitudes de riesgo originadas por la hiperactividad, el número de hospitalizaciones debidas a los episodios maniacos e interactúa con la enfermedad, a tal punto, que según LAM hace más severo el curso de la enfermedad. De otra parte, la subescala "Logro de metas" puede ayudar a diferenciar la depresión bipolar de la monopolar.

Algunos autores, entre ellos ANGST, postulan que el TAB-I es un espectro clínico que puede ser subdividido en varios subgrupos: pacientes en quienes predominan los síntomas maniacos y no presentan depresión o presentan algunos episodios depresivos leves y pacientes con francos rasgos de bipolaridad. El seguimiento hecho por ANGST a 406 pacientes durante más de 20 años le permitió observar que los pacientes con episodios maniacos "puros" o con síntomas depresivos leves comparados con el grupo de pacientes con TAB-I muestran mejor rendimiento académico, menor número de recurrencias y recaídas, menor grado de suicidalidad y requieren tratamientos farmacológicos menos prolongados.

La severidad del episodio maníaco se asocia con historia de episodios maníacos previos, comorbilidad con abuso de sustancias, abuso sexual en la infancia y pobre funcionamiento académico o laboral, en tanto que la severidad de los episodios depresivos parece asociarse con el número de episodios previos de depresión y el bajo rendimiento a nivel laboral o académico. El número total de episodios tanto depresivos como maníacos muestra correlación con antecedentes positivos familiares de abuso de sustancias psicoactivas o ciclado rápido.

La remisión del episodio maníaco es paulatina y se recupera el desempeño previo al episodio en forma variable en las diferentes áreas del comportamiento social, siendo la actividad sexual la primera en ser recuperada completamente, seguida por la mejoría en el desempeño de roles y relaciones interpersonales, en tanto que los aspectos recreacionales son recuperados más tardíamente. Los episodios de manía presentados en la juventud pueden mejorar completamente. Las cifras de recaídas son altas y frecuentes en los tres primeros años siguientes al primer episodio de manía pero a partir de ese momento se observa una estabilidad en la mejoría con el uso continuo de estabilizadores del ánimo.

LA DEPRESIÓN BIPOLAR

La depresión bipolar es una entidad que a pesar de poseer características clínicas y evolutivas propias que la diferencian de la depresión unipolar, sólo es diagnosticada cuando el primer episodio maníaco hace eclosión.

Las fases depresivas son predominantes y más frecuentes en el TAB-I y sus características clínicas incluyen la depresión subsindromática, la distimia, el episodio depresivo mayor y la depresión psicótica. La depresión bipolar, a diferencia de la depresión monopolar, se acompaña frecuentemente de síntomas psicóticos, retardo psicomotor y síntomas de atipicidad, que originan un compromiso cognoscitivo importante.

La depresión recurrente hace su aparición en forma precoz (antes de los 35 años de edad). Presenta varias formas clínicas: simple (60%), delirante (15%) confusa (10%) y en el 15% se acompaña de elementos maníacos, la forma más frecuente en hombres, forma clínica que correspondería a un TAB-I.

La depresión recurrente breve con frecuencia es diagnosticada como Personalidad Límite, debido a los cambios rápidos del humor y su ciclado rápido, especialmente si se trata de un paciente femenino.

AKISKAL propuso en 1983, considerar a la depresión recurrente como un componente del TAB, al observar que los pacientes con distimia presentan cuadros de hipomanía, los pacientes con ciclotimia padecen depresiones graves y los cuadros de depresión unipolar pueden virar hacia la manía.

Los primeros elementos diagnósticos para la *depresión bipolar* fueron planteados por PERRIS quien consideró que en la depresión unipolar o recurrente los episodios depresivos son más intensos y largos, se acompañan de ideas de suicidio, insomnio inicial o de conciliación, pérdida de peso, confusión mental y preocupaciones somáticas.

La depresión bipolar se asocia con mayor recurrencia, episodios más cortos, períodos intercríticos más cortos, temática delirante incongruente y un peor pronóstico.

Los episodios depresivos frecuentes y de aparición precoz en mujeres son característicos de los pacientes cicladores rápidos. Los síntomas psicóticos son similares en los pacientes con ciclado rápido o sin él, lo cual sugiere que el ciclado rápido es consecuencia de la inestabilidad del humor y no de los síntomas de psicosis.

El pasar por alto los elementos de bipolaridad en el diagnóstico de la depresión que aparece por primera vez, especialmente en personas jóvenes, ha originado que las estrategias terapéuticas empleadas no sean las más adecuadas y eficaces y que con frecuencia el diagnóstico de TAB sea tardío.

En los pacientes con TAB-I que intentan el suicidio comparados con pacientes que no lo han intentado, se encuentra mayor incidencia de historia familiar positiva para abuso de sustancias psicoactivas y suicidio, estresores traumáticos intensos en la infancia (abuso sexual), estresores intensos relacionados con el episodio más reciente, un mayor número de episodios depresivos que han requerido tratamiento intrahospitalario, incremento en la severidad de los episodios de manía y comorbilidad en los ejes I, II y III.

La depresión bipolar es la responsable del alto grado de morbilidad y mortalidad que posee el TAB-I pero con frecuencia es subestimada por los clínicos.

Ante la presencia de un cuadro depresivo que se presenta en un paciente joven es necesario indagar por síntomas de bipolaridad e inclusive aplicar pruebas como el *Mood Disorder Questionnaire* para precisar el diagnóstico y no confundir el episodio depresivo con un trastorno monopolar, confusión que acarrea consecuencias desastrosas para el paciente.

En el estudio colaborativo realizado durante cinco años por WINOKUR y colaboradores se encontró que en los pacientes bipolares, comparados con los monopulares, los síntomas aparecen muy temprano, en forma aguda, son más frecuentes en varones, tienen una mayor recurrencia y muestran relación con antecedentes familiares de manía y alcoholismo.

La depresión bipolar, comparada con la monopolar, se asocia más frecuentemente con hipersomnia, retardo psicomotriz, labilidad emocional, aparición precoz e historia familiar de TAB.

FACTORES PREDICTORES DE BIPOLARIDAD

El diagnóstico de bipolaridad con frecuencia lo hace el clínico cuando la depresión alterna con un episodio maníaco. Generalmente la depresión aparece primero y sólo en pocas ocasiones el primer episodio de un TAB-I es una crisis de manía. Estos hechos permiten deducir que el criterio principal para el diagnóstico de TAB es la presencia de manía (TAB-I) o de hipomanía (TAB-II).

AKISKAL afirma que la aparición del primer episodio de manía o hipomanía es tardío y calcula que aparece, en promedio, 6.4 años después de la eclosión del primer episodio depresivo. El diagnóstico clínico tardío del TAB hace que con frecuencia no sea tenido en cuenta por el clínico como una posible opción diagnóstica y que prescriba un tratamiento inadecuado a los cuadros depresivos, recurrentes o no, que hacen aparición en forma temprana, que pueden continuar con su evolución clínica, que mengua las funciones cognitivas y disminuye la calidad de vida del paciente.

Para evitar estas consecuencias, AKISKAL propone una serie de factores, que considera como predictores de bipolaridad: inicio precoz del episodio depresivo (generalmente en mujeres menores de 25 años), episodio depresivo con inhibición psicomotriz e hipersomnia, historia familiar de TAB, antecedente de depresión posparto (con frecuencia son episodios

maniácos y es el primer episodio maniáco) y antecedente de hipomanía al iniciar tratamiento con los antidepresivos.

En 1995, en un estudio liderado por AKISKAL, denominado *NIMH Collaborative Study in Depression*, se encontró que el 12.5% de los pacientes con depresión recurrente presentaron manía o hipomanía, siendo la hipomanía la más frecuente (8.6%). Los episodios se caracterizaron por edad temprana de aparición de los síntomas depresivos, historia de abuso de sustancias, interrupción de la vida académica, actos antisociales, curso errático de la evolución clínica con intervalos cada vez más cortos de los períodos de crisis e intensa labilidad emocional en el período intercrítico. La alta frecuencia de presentación de este último rasgo (86%) permite considerarlo como un predictor específico de bipolaridad.

CARTER y colaboradores han observado que en el grupo de pacientes en quienes el episodio de TAB-I o TAB-II se inició antes de los 18 años de edad, existe mayor frecuencia de trastornos de ansiedad, de ciclado rápido, intentos de suicidio, abuso de sustancias y comorbilidad en el eje I, comparados con el grupo de pacientes cuyo primer episodio se inició después de los 18 años de edad, hallazgos que predicen un pronóstico sombrío en estos pacientes.

En un estudio retrospectivo con 718 pacientes con enfermedad bipolar, MCKINNON y colaboradores, encontraron que el viraje a la manía es frecuente (44% de los pacientes) y está relacionado con la aparición temprana del episodio depresivo, comorbilidad con ansiedad o abuso de sustancias, intentos de suicidio e historia de manías producidas por los antidepresivos. Sugieren los autores la necesidad de desarrollar líneas de investigación biológica que permitan comprender el fenómeno de viraje rápido, y diferenciarlo de los pacientes cicladores rápidos, o que presentan estados mixtos o tienen un trastorno de personalidad limítrofe.

Como corolario de las anteriores observaciones, se puede concluir que la bipolaridad se inicia antes que aparezca el cuadro de manía y que el identificar precozmente a los predictores de manía permite tratar adecuadamente los episodios depresivos que se inician en edad temprana.

ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

El compromiso cognoscitivo es una característica del TAB que con frecuencia pasa desapercibida para el clínico.

Los pacientes bipolares muestran disminución del rendimiento en las pruebas que evalúan aprendizaje verbal, memoria verbal y de trabajo, atención y funciones ejecutivas. El compromiso cognoscitivo se observa aún en los períodos de eutimia y es un factor de pésimo pronóstico en cuanto al curso clínico y el ajuste social se refiere.

El aprendizaje y la memoria verbales dependen de la capacidad del individuo para organizar la información verbal durante el aprendizaje. Los pacientes con TAB-I muestran alteraciones en su desempeño en la evocación a largo plazo y dificultades para organizar las estrategias en la prueba *California Verbal Learning Test*, aún durante los períodos de eutimia.

El déficit en la iniciación de la respuesta, en las estrategias del pensamiento y del control de los impulsos es más notorio en las fases maníacas del TAB-I pero se observa también en las fases depresivas y en los períodos eutímicos, y no es debido a síntomas depresivos residuales ni a hipercortisolemia.

También se han observado alteraciones en la atención sostenida que se manifiestan en forma temprana y aumentan en la medida en que el paciente presenta nuevos episodios maníacos o depresivos, sin que estas alteraciones correspondan a un trastorno por déficit de atención, entidad que con frecuencia se asocia con el TAB.

ADLER y colaboradores observaron una activación mayor en la corteza prefrontal, la corteza temporal, los ganglios basales, el tálamo y la corteza parietal posterior en un estudio de resonancia magnética funcional en los pacientes bipolares a quienes se les aplicó una prueba de memoria de trabajo comparados con el grupo control ($F = 3.77, p = 0.04$).

No existen datos que permitan precisar si estas alteraciones cognoscitivas preceden a la aparición del trastorno bipolar o son consecuencias de éste. MEYER y colaboradores en un estudio de tipo longitudinal y prospectivo aplicaron el *Wisconsin Card Sorting Test* a un grupo de adolescentes con riesgo para presentar trastorno depresivo mayor y observaron que el 67% de los adolescentes que desarrollaron TAB mostraron un desempeño pobre en la prueba, porcentaje que fue menor en quienes desarrollaron depresión monopolar (19%) y en aquellos que no desarrollaron trastornos afectivos (17%).

FLECK y su grupo consideran que el déficit en las estrategias de recuperación que muestran los pacientes bipolares es un indicador de vulnerabilidad para el trastorno bipolar en tanto que las alteraciones en la codificación de la memoria son indicadores de manía.

La recuperación de las alteraciones cognoscitivas predice mejor respuesta al tratamiento, un menor número de recaídas clínicas y mejor nivel de calidad de vida. FUJII y colaboradores postulan que la mejoría de las funciones ejecutivas predice un mejor contacto del paciente con su familia y un mejor apoyo económico, en tanto que la recuperación en la memoria se relaciona con satisfacción en las actividades diarias, mayor grado de salud y mejores ingresos económicos.

Los estudios preliminares y recientes que comparan el rendimiento de pacientes con TAB-I con pacientes esquizofrénicos sugieren que las alteraciones cognoscitivas permanecen en el TAB-I y no son específicas de la esquizofrenia.

EL COMPORTAMIENTO SUICIDA

El suicidio es la más frecuente y severa complicación del TAB. El 25-50% de los pacientes bipolares intentan suicidarse en algún momento de su vida.

Se ha observado que el mayor riesgo de suicidio está relacionado con edad menor de 35 años, los primeros diez años de aparición de la enfermedad bipolar, antecedentes familiares de suicidio en familiares de primer grado y el número de intentos previos de suicidio.

LÓPEZ y colaboradores en un estudio con 169 pacientes bipolares encontraron que la aparición de los síntomas antes de los 25 años de edad, la historia de hospitalizaciones debida a los síntomas depresivos, el abuso de sustancias y la historia familiar de trastorno bipolar se asocia en forma significativa con los intentos de suicidio ($p < .05$).

Otros autores han identificado como factores asociados la fobia social y el antecedente de trauma craneoencefálico.

BOTLENDER y colaboradores observaron que los intentos de suicidio son más frecuentes en los pacientes con depresión bipolar que en los pacientes con depresión monopolar y no encontraron diferencias en la frecuencia e intensidad de las ideas de suicidio o en el número de suici-

dios consumados durante la hospitalización. El riesgo de suicidarse durante la hospitalización se incrementa si el paciente tiene antecedentes de intentos previos y presenta ideas de suicidio en el momento del ingreso y disminuye si es mujer, mayor de 40 años y con historia de larga evolución de la enfermedad.

En los pacientes con TAB-II son más frecuentes los intentos de suicidio que en el TAB-I pero la tasa de intentos de autoeliminación no permite diferenciar clínicamente los dos grupos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los adultos jóvenes que presentan episodios precoces de un episodio depresivo mayor se encuentran en un alto riesgo de desarrollar un TAB.

El estudio de ANGST y colaboradores con una cohorte de 406 pacientes con Episodio Depresivo Mayor que fueron hospitalizados entre 1959-1963 y evaluados longitudinalmente hasta 1985 permite comprender la evolución clínica del TAB. El diagnóstico cambia de depresión a TAB-I en cerca del 1% por año y a TAB-II en el 0.5% cada año. Los factores de riesgo para el cambio a TAB-I son el género masculino y la aparición temprana del episodio depresivo, en tanto que los factores de riesgo relacionados con el cambio a TAB-II son el género femenino, la aparición tardía del episodio depresivo y los antecedentes familiares de crisis de manía. Los autores concluyen que cada nuevo episodio depresivo aumenta el riesgo de manía, riesgo que permanece constante a lo largo de la vida, de tal modo que más de la mitad de la cohorte de pacientes ha sido diagnosticado como TAB-I.

El diagnóstico de TAB-I con frecuencia se hace tardíamente y, por consiguiente, los estabilizadores del ánimo se prescriben también en forma tardía. GOLDBERG y ERNST observaron que el diagnóstico tardío de TAB es más frecuente en los pacientes con pobre funcionamiento social, hospitalizaciones e intentos de suicidio frecuentes y aparición precoz de los síntomas afectivos que con frecuencia son de moderada intensidad.

Desafortunadamente los síntomas de hipomanía que son frecuentes en los adultos jóvenes con depresión, no son valorados por el clínico y tampoco cumplen los requisitos del DSM-IV o el CIE-10 para el diagnóstico de hipomanía, razón por la cual, resulta imposible el diagnóstico tem-

prano del TAB y, por consiguiente, su tratamiento adecuado. SMITH y colaboradores sugieren evaluar cuidadosamente la presencia del “espectro bipolar” teniendo en cuenta los antecedentes de historia familiar de trastornos afectivos, curso y número de los episodios depresivos, severidad de los síntomas, funcionamiento psicosocial, intentos de suicidio o autoagresiones, abuso de alcohol o sustancias psicoactivas y el empleo de una lista de síntomas de hipomanía de 15 puntos con un punto de corte de 8 o más síntomas.

Los pacientes que presentan trastornos de personalidad, como comorbilidad en el Eje I del DSM-IV, tienen un mayor riesgo de presentar nuevos episodios depresivos, mayor tendencia a la cronicidad y menor adherencia al tratamiento.

Son escasos los estudios epidemiológicos que evalúan el tiempo de remisión y la aparición de las recaídas clínicas en pacientes con TAB severo. BROMET y colaboradores en un estudio de seguimiento durante cuatro años con una cohorte de 123 pacientes hospitalizados por primera vez por su cuadro clínico de TAB con síntomas psicóticos encontraron que los síntomas habían remitido completamente en el 83.7% de los pacientes al final de estudio, remisión que se fue incrementando paulatinamente con el tiempo de tratamiento: el 42.3% remitió durante el primer trimestre, 63.4% a los seis meses y 74.8% al cabo del primer año. La remisión tardía mostró asociación con la edad temprana de aparición del episodio psicótico, la presencia de síntomas de psicopatología en la infancia y una puntuación alta en la subescala ansiedad/depresión de la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*. El 61.2% de los pacientes experimentaron una recaída, de los cuales el 24.3% lo hicieron durante los seis meses después de la remisión y el 35.9% durante el primer año, en tanto que el 32.5% de la muestra no presentó recaída clínica después de haber logrado la remisión de los síntomas. Las recaídas clínicas mostraron asociación con la presencia e intensidad de los síntomas depresivos en ausencia de manía al momento de la internación y los altos puntajes en las escalas de BPRS y de Hamilton.

Las hospitalizaciones son más frecuentes en pacientes con trastorno bipolar que en los pacientes con depresión monopolar. KESSING observó

que en los pacientes que presentan episodios maníacos con psicosis los períodos de tratamiento intrahospitalario son más prolongados que en los pacientes con episodios de manía sin psicosis. Para el autor, las diferentes formas clínicas de la manía del ICD-10 no mostraron diferencias en cuanto al riesgo de recaídas clínicas se refiere.

Las observaciones clínicas han puesto de manifiesto el pésimo pronóstico y el deterioro en la calidad de vida que acompañan a la aparición temprana de los síntomas del TAB, pero en la práctica resulta difícil realizar el diagnóstico precoz del TAB por el solapamiento de los síntomas afectivos con los síntomas observados en otros trastornos y por la alta frecuencia de comorbilidad con trastornos de la personalidad, psiquiátricos o entidades médicas.

Las observaciones clínicas hacen sospechar que el número de episodios depresivos padecidos por pacientes con depresión mono o bipolar se asocia con un riesgo mayor de padecer un cuadro demencial. La revisión clínica realizada por KESSING y ANDERSEN en Dinamarca con 18.726 pacientes depresivos y 4.248 bipolares confirma estas sospechas. Los autores encontraron que hechos los ajustes por edad y sexo, en los pacientes con episodios depresivos se incrementaba en un 13%, en promedio, el riesgo de padecer demencia, riesgo que aumenta con cada nueva hospitalización, en tanto que en los pacientes bipolares el riesgo era de 6%.

La evaluación del manejo del TAB en el estudio *The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)* comprende el modelo de la evidencia basada en la práctica y el análisis prospectivo y longitudinal de la satisfacción del paciente con el cuidado recibido, los niveles de esperanza y su funcionamiento global, ítemes que son medidos con diferentes escalas (*Care Satisfaction Questionnaire, Beck Hopelessness Scale, Range of Impaired Functioning Tool, Young Mania Rating Scale, y Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) aplicadas en cinco oportunidades diferentes durante un intervalo de un año. Los resultados preliminares publicados por MORRIS CD y colaboradores muestran que el aumento en el grado de satisfacción con el tratamiento recibido se asocia con una disminución en el grado de desesperanza ($P < .01$) pero no está relacionado con los síntomas de depresión o manía. La disminución del grado de

desesperanza se asocia con un mejor funcionamiento global ($P < .01$) pero tampoco está relacionada con los síntomas depresivos o maníacos, en tanto que la depresión se asocia en forma independiente a un pobre funcionamiento global ($P < .0001$).

Varios autores consideran que la remisión de los síntomas no se logra en forma completa y los pacientes presentan síntomas residuales a pesar de haberse instaurado un tratamiento farmacológico adecuado. Post y su grupo de colaboradores encontraron en un estudio con 258 pacientes ambulatorios que 2/3 de ellos se mostraban impactados por la enfermedad, dado que el 26.4% estuvieron sintomáticos más de las 3/4 partes del año que duró el estudio y 40.7% presentaron síntomas intermitentes de un episodio afectivo mayor durante el mismo lapso.

COMORBILIDAD

La comorbilidad en el TAB es la regla y no la excepción. Se calcula que el 60% de los pacientes presentan un diagnóstico comórbido, ya sea de tipo psiquiátrico o médico.

El TAB-I se asocia con frecuencia con trastornos de ansiedad, trastornos por déficit de atención, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación. La coexistencia de TAB-I con otro trastorno en eje I complica el diagnóstico y el tratamiento, al mostrar asociación con la aparición precoz de los síntomas bipolares, un curso clínico más severo, pobre adherencia al tratamiento y mayor índice de comportamientos suicidas.

La comorbilidad con los trastornos de ansiedad durante la vida es frecuente y se relaciona con la aparición temprana de los síntomas bipolares, disminución de las cifras de remisión clínica, menor duración de los períodos de eutimia, pobre desempeño, disminución de la calidad de vida y un mayor número de intentos de suicidio. Varios autores, entre ellos SASSON, sugieren que la presencia de ansiedad induce a la manía.

El trastorno de pánico se asocia con frecuencia al TAB y su presencia empeora el curso y el pronóstico, aumenta la frecuencia e intensidad de los síntomas depresivos e incrementa el riesgo de suicidio.

Aunque el trastorno de abuso de sustancias es frecuente en los trastornos de ansiedad no se ha observado un aumento en la prevalencia del

abuso de sustancias en los pacientes con comorbilidad TAB-Ansiedad, hecho que hace suponer que el trastorno de ansiedad se comporta como un factor independiente y deletéreo, que aumenta el riesgo de abuso de sustancias y de suicidio. Estas observaciones indican que es necesario identificar y tratar adecuadamente el componente ansioso para mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir el riesgo de suicidio.

La causa de la alta frecuencia de comorbilidad entre TAB y abuso de sustancias no se ha clarificado pero los datos clínicos sugieren una relación bidireccional.

La existencia de comorbilidad de TAB con abuso de sustancias interfiere con el curso clínico y el pronóstico del trastorno bipolar. En el trabajo de DRAKE y colaboradores se observó mejoría modesta de los síntomas bipolares aún cuando los pacientes mostraban remisión del trastorno de abuso de sustancias (61% se mantuvieron en remisión durante los tres años de la investigación), lograron un buen nivel de autonomía en el diario vivir (239 días en el tercer año), encontraron empleo competitivo (49% en el tercer año), mejoraron los contactos sociales con no abusadores de sustancias (46% en el tercer año), cambios que permitieron al 56% de los individuos estudiados considerar como bueno su nivel de calidad de vida.

La prevalencia de alcoholismo en la vida en los pacientes bipolares es mayor en hombres que en mujeres, como se observa en la población general, pero el riesgo de presentar alcoholismo es mayor en las mujeres que presentan TAB-I que en la población general. FRYE y colaboradores observaron en una muestra de 267 pacientes con TAB-I que el riesgo de alcoholismo en las mujeres con TAB-I es mayor que en la población general (odds ratio=7.35 v.s 2.77) y que el alcoholismo se asocia en las mujeres con abuso de sustancias psicoactivas y en los hombres con antecedentes de historia familiar de TAB.

El tabaquismo muestra mayor prevalencia en los pacientes bipolares si se comparan con la población general, como lo sugiere el estudio de GONZÁLEZ-PINTO y colaboradores realizado en España, país que presenta un alto consumo de tabaco en la población general.

En el estudio llevado a cabo por SCHIAVONE y colaboradores en una muestra de 155 pacientes hospitalizados a quienes se aplicó una entrevista

estructurada se encontró que los pacientes diagnosticados como depresión monopolar mostraron mayor comorbilidad con trastornos de la personalidad *border-line* (31.6%), dependiente (25.2%) y obsesivo-compulsiva (14.2%) trastornos que corresponden al grupo C, en tanto que en los pacientes con depresión bipolar las asociaciones más frecuentes fueron personalidad *border-line* (41%) narcisista (20.5%), dependiente (12.8%) e histriónica (10.3%), trastornos que pertenecen al grupo B.

Algunos autores, como Mc ELROY, no han observado diferencia en las cifras de comorbilidad en el eje I entre el TAB-I y el TAB-II.

KILBOURNE y colaboradores encontraron en una muestra de 4.310 pacientes con TAB comorbilidad con trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial, 35%), endocrinos (hiperlipidemia, 23%; diabetes, 17%), abuso de alcohol (25%), lumbalgia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al comparar las cifras obtenidas con los datos nacionales de prevalencia observaron que la prevalencia de diabetes es mayor en la cohorte de pacientes bipolares (17.2% versus 15.6%; $p = 0.0035$). Además, observaron que la hepatitis C (5.9% versus 1.1%; $p < 0.001$), la lumbalgia (15.4% versus 10.6%; $p < 0.0001$) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10.6% versus 9.4%; $p = 0.005$) son más frecuentes en el grupo de pacientes bipolares que en la población general.

En los pacientes con patología neurológica que presentan episodios maníacos es preciso diferenciar si las crisis son secundarias a la enfermedad neurológica o si se trata de un TAB, dado que el tratamiento es diferente para cada caso.

De otra parte, las enfermedades médicas que se asocian al TAB, por ejemplo, la diabetes, pueden ser exacerbadas por los fármacos empleados para el manejo del TAB.

McELROY considera como un marcador de bipolaridad a la asociación observada en los estudios de comunidades del TAB con trastornos de la conducta que incluye trastornos de la alimentación, de la conducta sexual, déficit de atención e hiperactividad, alteraciones del control de los impulsos, autismo y trastorno de Tourette o con entidades médicas como migraña, trastornos tiroideos, obesidad, diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular, especialmente si se trata de un paciente joven en quien los síntomas clínicos han aparecido tempranamente.

ADLER CM, HOLLAND SK, SCHMITHORST V, TUCHFARBER MJ, STRAKOWSKI SM.

Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004; 6(6): 540-9.

AKISKAL HS, WALTER PW, PUZATIAN VR, et al.

Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115-28.

ANGST J.

The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affective Disord* 1998;50(2):143-51.

ANGST J, GERBERWERDER R, ZUBERBAHLER HU, GAMMA A.

Is bipolar I disorder heterogeneous? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(2): 82-91.

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; 84(2-3): 49-57.

ARNOLD LM.

Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(3): 595-620.

BALANZA-MARTÍNEZ V, TABARES-SEISDEDOS R, SELVA-VERA G, MARTÍNEZ-ARAN A, TORRENT C, SALAZAR-FRAILE J, LEAL-CERCOS C, VIETA E, GÓMEZ-BENEYTO M.

Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74(2): 113-9.

BOTTLENDER R, JAGER M, STRAUSS A, MOLLER HJ.

Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(5): 257-61.

BOWDEN CL.

A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3): 117-25.

BROMET EJ, FINCH SJ, CARLSON GA, FOCHTMANN L, MOJTABAI R, CRAIG TJ, KANG S, YE Q.

Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(2): 106-113.

CARTER TD, MUNDO E, PARIKH SV, KENNEDY JL.

Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37(4):297-303.

CLARK L, GOODWIN GM.

State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(2): 61-8.

CHAUDRON LH, PIES RW.

The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(11): 1284-92.

DAS AK, OLFSO M, GAMEROFF MJ, PILOWSKY DJ, RAZ GROSS C, WEISSMAN M.

Screening for Bipolar Disorder in a Primary Care Practice. *JAMA* 2005; 293(8): 956-63.

DECKERSBACH T, SAVAGE CR, REILLY-HARRINGTON N, CLARK L, SACHS G, RAUCH SL.

Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 233-44.

DIXON T, KRAVARITI E, FRITH C, MURRAY RM, Mc GUIRE PK.

Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34(5): 811-21.

DMDA

National DMDA survey. Disponible en URL <http://www.dbsalliance.org/>

DRAKE RE, XIE H, MCHUGO GJ, SHUMWAY M.

Three-year outcomes of long-term patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *Biol Psychiatry* 2004; 56(10): 749-56.

ERNST CL, GOLDBERG JF.

Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82(1): 21-7.

FLECK DE, SHEAR PK, ZIMMERMAN ME, GETZ GE, COREY KB, STRAKOSWIKI SM.

Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003; 5(5): 375-80.

FREEMAN M, SMITH K, FREEMAN S, Mc ELROY S, et al.

The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 284-7.

FRYE MA, ALTSHULER LL, MCELROY SL, SUPPES T, KECK PE, DENICOFF K, NOLEN WA, KUPKA R, LEVERICH GS, POLLIO C, GRUNZE H, WALDEN J, POST RM.

Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5): 883-9.

FUJI DE, WYLIE AM, NATHAN JH.

Neurocognition and long-term prediction of quality of life in outpatients with severe and persistent mental illness. *Schizophr Res* 2004; 69(1): 67-73.

GARNO JL, GOLDBERG JF, RAMÍREZ PM, RIZTLER B.

Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 121-5.

GONZÁLEZ-PINTO A, GUTIÉRREZ M, EZCURRA J, AIZPURU F, MOSQUERA F, LÓPEZ P, DE LEÓN J.
Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(5): 225-8.

GONZÁLEZ PINTO A, GUTIÉRREZ M, MOSQUERA F, BALLESTEROS J, LÓPEZ P, EZCURRA J, FIGUERIDO JL, DE LEÓN J.

First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50(1): 41-4.

GONZÁLEZ-PINTO A, VAN OS J, PÉREZ DE HEREDIA JL, MOSQUERA F, ALDAMA A, LAGUNA B, GUTIÉRREZ M, MICO JA.

Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003; 61(2-3):157-62.

GONZÁLEZ-PINTO A, BALLESTEROS J, ALDAMA A, PÉREZ DE HEREDIA JL, GUTIERREZ M, MOSQUERA F.

Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003; 76(1-3): 96-102.

GONZÁLEZ-PINTO A, ALDAMA A, PINTO AG, MOSQUERA F, PÉREZ DE HEREDIA JL, BALLETEROS J, GUTIÉRREZ M.

Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *Eur Psychiatry* 2004; 19(5):307-10.

JABLENSKY AV, MORGAN V, ZUBRICK SR, BOWER C, YELLACHICH LA.

Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1): 79-91.

JAIRAM R, SRINATH S, GIRIMAJI SC, SESHADRI SP.

A prospective 4-5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5):386-94.

KENNEDY N, BOYDELL J, KALIDINDI S, FEARON P, JONES PB, VAN OS J, MURRAY RM.

Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005; 162(2): 257-62.

KESSING LV.

Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5): 421-5.

KESSING LV.

Subtypes of manic episodes according to ICD-10-prediction of time to remission and risk of relapse. *J Affect Disord* 2004; 81(3): 279-85.

KESSING LV, AGERBO E, MORTENSEN PB.

Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord* 2004; 6(2): 122-9.

KESSING LV, ANDERSEN PK.

Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1662-6.

KESSLER R, Mc GONAGLE K, ZHAO S, NELSON CB, et al.

Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Study. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1): 8-19.

KOGAN J, OTTO M, BAUER M, DENNEHY E, MIKLOWITZ D, THASE M, CALABRESE J, SACHS G, et al.

Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Dis* 2005; 6(6): 460-9.

KUPFER D, FRANK E, GRICHOCINSKI V, CLUSS P, *et al.*

Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 120-5.

LÓPEZ P, MOSQUERA F, DE LEÓN J, GUTIÉRREZ M, EZCURRA J, RAMÍREZ F, GONZÁLEZ-PINTO A. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(12): 963-6.

MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F, TORRENT C, SÁNCHEZ-MORENO J, REINARES M, BENABERRE A, GOIKOLEA JM, SALAMERO M.

Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 224-32.

Mc ELROY SL.

Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 15):35-44.

Mc ELROY SL.

Bipolar disorders: special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spect* 2004; 9(8 Suppl 7): 5-18.

Mc ENANY GW.

Psychobiological indices of bipolar mood disorder: future trends in nursing care. *Arch Psychiatr Nurs* 1990; 4(1): 29-38.

Mc KINNON DE, ZANDI PP, GERSHON E, NURNBERGER JR, *et al.*

Rapid Switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(9): 921-8.

MITCHELL PB, MALHI GS.

Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004; 6(6): 530-9.

MORRIS CD, MIKLOWITZ DJ, WISNIEWSKI SR, GIESE AA, THOMAS MR, ALLEN MH.

Care satisfaction, hope, and life functioning among adults with bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program.

PERLIS RH, MIYAHARA S, MARANGELL LB, WISNIEWSKI SR, OSTACHER M, DELBELLO MP, BOWDEN CL, SACHS GS, NIERENMERG AA.

Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55(9): 875-81.

PERRIS C, BROCKINGTON JF.

Cycloid Psychosis and their relation to the mayor psychosis. En: Biological Psychiatry. Perris C (Ed). Elsevier, 1981.

RASGON N, BAUER M, GROF P, GYULAI L, ELMAN S, GLENN T, WHYBROW PC.

Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39(1): 77-83.

ROBLING SA, PAYKEL ES, DUNN VJ, ABBOTT R, KATONA C.

Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med* 2000; 30(6): 1263-71.

SASSON Y, CHOPRA M, HARRARI E, AMITAI K, ZOHAR J.

Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(2): 139-44.

SHASTRY BS.

Bipolar disorder: an update. *Neurochem Int* 2005; 46(4): 273-9.

SIMON NM, OTTO MW, WISNIEWSKI SR, FOSSEY M, SAGDUYU K, FRANK E, SACHS GS, THASE ME, POLLACK MH.

Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder Patients: Data From the First 500 Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-9.

SMITH DJ, HARRISON N, MUIR W, BLACKWOOD DH.

The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *J Affect Disord* 2005; 84(2-3):167-78.

TÉLLEZ-VARGAS J.

Criterios para el diagnóstico precoz de la depresión bipolar. En: *Avances en Psiquiatría Biológica*, vol. 5. Téllez-Vargas J, Yepes LE, Alarcón R. (eds.) Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogotá, 2004.

THOMAS P.

The many forms of bipolar disorder: a modern look at an old illness. *J Affect Disord* 2004; 79 Suppl 1:S3-8.

THOMPSON JM, CALLAGHER P, HUGHES JH, WATSON S, GRAY JM, FERRIER IN, YOUNG AH.

Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186(1): 32-40.

WINOKUR G, CORYELL W, ENDICOTT J, AKISKAL H.

Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 1993; 150(8): 1176-81.