

Depresión bipolar: aspectos clínicos y criterios para su diagnóstico precoz

Jorge Téllez-Vargas, MD

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.

Los primeros elementos diagnósticos fueron planteados por Perris y Brockington (1981) quienes consideran 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.

Ojeda et al. (1991) al revisar retrospectivamente los egresos de 100 pacientes que fueron diagnosticados como enfermedad maníaco-depresiva observaron que los diagnósticos dados al primer episodio (depresión simple, depresión delirante, cuadro confusional y manía) no mostraban coherencia, a excepción de los cuadros maníacos, con el cuadro de enfermedad maníaco depresiva que se diagnosticó años más tarde.

Angst et al. (2005) en el seguimiento durante 20 años a 406 pacientes que fueron diagnosticados inicialmente como depresión mayor (estudio de Zurich) observaron que el diagnóstico cambia hacia trastorno afectivo bipolar tipo I (TAB-I) en una proporción del 1% por año y hacia trastorno afectivo bipolar tipo II (TAB-II) un 0.5% cada año.

Estos hallazgos sugieren que el cuadro depresivo inicial no es considerado por el clínico como la primera manifestación del trastorno afectivo bipolar (TAB) porque desconoce las características clínicas de la depresión bipolar o considera al TAB como un padecimiento poco perturbador, o su diagnóstico es difícil o los criterios clínicos para el diagnóstico son insuficientes y poco claros (Téllez-Vargas 2004).

El TAB es una enfermedad crónica e intermitente que si bien se caracteriza por variaciones en el estado de ánimo que conforman síndromes depresivos, maníacos o hipomaníacos, en la evolución clínica son más frecuentes y prolongados los episodios depresivos y los estados mixtos (Post 2005).

La depresión bipolar es recurrente, tiende a la cronicidad y se asocia con alto riesgo de suicidio, disfunción cognoscitiva, incapacidad laboral, abuso de

alcohol y sustancias psicoactivas, que incrementan los costos individuales y económicos. Además, no es diagnosticada correctamente y la respuesta al tratamiento con antidepresivos es pobre y con frecuencia se exacerban los síntomas o vira hacia la manía (Post 2005).

El pasar por alto los elementos de bipolaridad en el diagnóstico de la depresión que aparece por primera vez, especialmente en personas jóvenes, aumenta el sufrimiento del paciente, mengua su calidad de vida, aumenta los costos y pone en franco riesgo su vida.

En el presente capítulo revisaremos las características clínicas y evolutivas de los episodios depresivos, con el fin de identificar los elementos clínicos que puedan ser considerados como posibles predictores de bipolaridad y permitan hacer el diagnóstico temprano de la depresión bipolar, y de esta forma, disminuir el sufrimiento, evitar las complicaciones y la cronicidad y mejorar la calidad de vida del enfermo que padece un TAB.

CLINICA DEL EPISODIO DEPRESIVO

Los criterios diagnósticos para el episodio depresivo son aceptados, en general, por la mayoría de los clínicos. La controversia se ha centrado en la duración y evolución de los síntomas y la presencia de síntomas psicóticos asociados o de síntomas atípicos (somnia, hiperfagia) que han originado toda clase de intentos de clasificación y el acuñamiento de términos como depresión endógena o depresión recurrente que se utilizan en forma indiscriminada o inadecuada, sin tener en cuenta su verdadero significado semiológico.

Depresión endógena

El término endógeno hace referencia a la ausencia de situaciones externas capaces de precipitar el episodio depresivo. Para Ey (1975) se trata de un descenso del humor que se acompaña de inhibición y dolor moral. Corresponde a un cuadro de melancolía que aparece separada de la continuidad de la existencia y en su etiopatogenia es posible identificar antecedentes familiares y factores constitucionales.

La semiología del cuadro clínico se caracteriza por conductas de autoagresión (incluyendo el suicidio), delirios de culpa y sentimientos de depresión vital, que se agrupan en cuatro formas clínicas: simple, estuporosa, ansiosa y delirante, que en criterio del clínico francés expresados en 1955, mejoran con las terapias biológicas, como la terapia electroconvulsiva.

En síntesis, se trata de un episodio depresivo, con antecedentes familiares, que no es reactivo a las vivencias de la vida diaria, caracterizado por ánimo depresivo y síntomas que incluyen inhibición psicomotriz, delirios, confusión mental e intentos de suicidio en cuya etiología son frecuentes los factores hereditarios y neurobiológicos.

Depresión recurrente

Los episodios depresivos que se presentan en forma intermitente, fueron considerados por Kraepelin como integrantes de la Psicosis Maníaco Depresiva, cuadro clínico caracterizado por amencias y cambios en el estado de ánimo.

Años más tarde, Kleist describió las psicosis fásicas simples monofásicas, cuyas formas clínicas de melancolía, melancolía ansiosa y depresión hipocondríaca, correspondían a cuadros depresivos unipolares, no deteriorantes, rasgo que permite diferenciarlas de la esquizofrenia (Barcia 2001).

Se trata de episodios depresivos cíclicos, intermitentes, con variaciones clínicas, que ocasionalmente se acompañan de cuadros de manía. Es decir, corresponden a depresiones unipolares.

La depresión recurrente hace su aparición en forma temprana, antes de los 35 años de edad, y puede presentar 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 estado mixto bipolar.

La depresión recurrente breve con frecuencia es mal diagnosticada y puede ser considerada como un trastorno de Personalidad Límite, debido a los cambios rápidos del humor y su ciclado rápido, especialmente cuando se observa en mujeres (Barrantes et al.2001).

Dunner et al. (1976) describieron el TAB-II para referirse a pacientes hospitalizados con depresión que no presentaban manía pero que al ser entrevistados referían antecedentes de estados de moderada excitación, de proporciones hipomaníacas. Los autores describieron que el 21% de los pacientes con TAB-I o TAB-II tienen antecedentes de hospitalizaciones por cuadros clínicos diagnosticados como depresión unipolar.

Akiskal et al. (1983) propusieron 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. Propuso, además, crear una nueva categoría diagnóstica, el TAB tipo III (TAB-III) para incluir en ella a las depresiones recurrentes sin hipomanía, que se observan en individuos con temperamento hipertímico e historia familiar de bipolaridad y a los pacientes deprimidos que presentan síntomas de manía o hipomanía al recibir tratamiento con antidepresivos.

Esta propuesta despertó controversias que aún hoy en día se mantienen. El DSM-IV considera que para hacer el diagnóstico de trastorno depresivo mayor recidivante (recurrente), es necesaria la presentación de dos o más episodios depresivos, sin la presencia de un episodio de manía o que los síntomas similares a la manía, la hipomanía o los estados mixtos hayan sido inducidos

por sustancias o por tratamientos o sean debidos a los efectos fisiológicos directos de la enfermedad médica (APA 2004).

Depresión psicótica

Con relativa frecuencia los cuadros depresivos iniciales tienen comienzo repentino y duración breve, presentan grados variables de confusión mental, presencia de delirios, especialmente de tipo persecutorio, que se acompañan de incongruencia afectiva y experiencias alucinatorias, ansiedad excesiva de tipo no reactivo, sentimientos de felicidad o éxtasis, preocupación por la muerte y cambios frecuentes de humor.

Se trata de psicosis delirantes agudas caracterizadas por la eclosión súbita de un delirio transitorio, generalmente polimorfo en sus temas y manifestaciones, que tienden a la repetición y total recuperación, que parecen cumplir los criterios diagnósticos que el CIE-10 considera para el diagnóstico de los trastornos agudos y transitorios.

Este cuadro clínico fue denominado por Magnan como *Bouffees delirantes* y décadas más tarde, Leonhard lo denominó *psicosis cicloides* y describió tres formas clínicas, la psicosis angustia-felicidad, la psicosis confusional y la psicosis con compromiso de la motilidad. Se trata de cuadros de inicio agudo, cuya clínica sugiere la existencia de bipolaridad y es necesario diferenciarlas de las psicosis esquizoafectivas descritas por Kasanin (Leonhard 1979; Kasanin 1994; Pillmann y Marneros 2003).

Perris y Brokington (1981) han estudiado la clínica de las psicosis cicloides en forma amplia. Han precisado que son más frecuentes en mujeres y en el 40% de los casos se encuentran antecedentes de historia familiar, hechos clínicos que sugieren la presencia de bipolaridad, ya sospechada años atrás por Leonhard (1979).

Depresión atípica

West y Dally (1959) observaron que la iproniazida obtenía mejores resultados clínicos en los pacientes que presentaban un cuadro depresivo donde predominaba la ansiedad, que denominaron “depresión histérica” y años más tarde Sargent y Slater (1972) hicieron énfasis en su carácter exógeno.

Los individuos con depresión atípica presentan la mayoría de los criterios para el diagnóstico de episodio depresivo mayor pero generalmente comen y duermen en exceso, presentan letargia o sentimiento de pesadez física, y una exquisita sensibilidad al rechazo afectivo o social.

La mañana es el mejor momento del día y se va cayendo en la melancolía con el paso de las horas, una tristeza que se mezcla generalmente con la ansiedad que puede presentarse en forma de sentimiento de catástrofe o en aumento de la ingesta de comida o en ambas.

Paykel et al. (1983) distinguen tres subgrupos de depresión atípica: un primer grupo caracterizado por depresión más la presencia de ansiedad intensa y

síntomas fóbicos; un segundo grupo presenta depresión pero con inversión de los cambios funcionales típicos de la depresión endógena, como empeoramiento por las tardes, insomnio de conciliación y aumento del apetito; y un tercer grupo que incluye a las depresiones que no son endógenas.

Durante varios años se consideró que la depresión atípica tenía poca prevalencia pero el estudio de Matza et al. (2003) mostró que el 39% de los pacientes deprimidos en estados Unidos padecían depresión atípica.

Ghaemi et al. (2006) hacen notar que en los pacientes bipolares que presentan síntomas de depresión atípica casi nunca coexisten la somnolencia y la hiperfagia, de tal manera que el paciente experimenta somnolencia y pérdida del apetito o viceversa. Además, para los autores el 90% de los episodios depresivos bipolares cursan con síntomas de atipicidad, especialmente cuando se trata de la letargia o anergia (depresión letárgica o anérgica).

Detré (1972) observó que el 78% de los pacientes con TAB presenta hipersomnía, en tanto que Perugi (1998) observó elementos de bipolaridad en el 72% de los pacientes con depresión atípica, hallazgo que fue corroborado por Aghosti y Stewart (2001).

* * * *

En la práctica diaria resulta casi imposible diferenciar las tres formas clínicas, debido al solapamiento e imbricación de los síntomas, a tal punto que es posible observar una depresión recurrente, endógena con síntomas psicóticos, que no responde al tratamiento con antidepresivos.

Además, los pacientes bipolares solo están en eutimia el 53% de las semanas analizadas y en el 47% cuando están sintomáticos, tienen síntomas depresivos en el 68% del tiempo y solamente manía o hipomanía en el 20% (Judd et al. 2002).

Ante estos hechos, investigadores clínicos como Angst y Cassano (2005) proponen un modelo dimensional que tenga en cuenta la aparición precoz y la duración de los episodios clínicos, su mayor frecuencia en mujeres, la historia familiar de depresiones y su tendencia a desarrollar un TAB, razón por la cual el clínico debe diagnosticarlos en forma adecuada e indagar por la presencia de síntomas hipomaniacos precoces que conforman el TAB-II cuya prevalencia es similar a la depresión mayor. De acuerdo con los autores, cada nuevo episodio depresivo aumenta el riesgo de manía, riesgo que permanece constante a lo largo de la vida.

CRITERIOS DE BIPOLARIDAD.

El considerar al TAB como un trastorno afectivo en donde alternan episodios de depresión y manía permite suponer que el criterio principal para el diagnóstico de TAB es la presencia de manía (TAB-I) o de hipomanía (TAB-II), sin tener en cuenta que generalmente la depresión aparece primero. Como lo afirma Akiskal (1983) la aparición del primer episodio de manía o hipomanía es tardío

y aparece, en promedio, 6.4 años después de la eclosión del primer episodio depresivo y que solo en pocas ocasiones el primer episodio de un TAB es de tipo maníaco.

La mayoría de los episodios depresivos que aparecen en menores de 18 años de edad no son puros y en ellos coexisten síntomas maniacos e hipomaníacos que conforman los estados bipolares mixtos, que con frecuencia son mal diagnosticados y tratados en forma inadecuada (Patel et al.2006).

Al considerar al episodio maníaco como el principal criterio diagnóstico para el TAB hace que el clínico no valore otros síntomas que tienen importancia clínica como los cambios leves en el estado de ánimo, la motivación y la autoestima, los síntomas neurovegetativos y las distorsiones cognoscitivas que hacen parte de la diátesis maníaca (Angst y Cassano 2005).

En el estudio *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 aparición temprana de los síntomas depresivos, historia de abuso de sustancias, interrupción de la vida académica y 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 rasgo (86%) permitió que fuera identificado como un predictor específico de bipolaridad (Rice et al.1989).

Como se comentó anteriormente, son frecuentes los estados mixtos en los primeros episodios del TAB y sus manifestaciones leves pueden ser consideradas simplemente como rasgos comportamentales (irritabilidad y hostilidad) y no ser tenidas en cuenta en el diagnóstico de bipolaridad (Angst y Cassano 2005).

En un estudio retrospectivo con 718 pacientes con enfermedad bipolar, McKinnon et al. (2003) encontraron que el viraje a la manía es frecuente (44%) y está relacionado con la aparición temprana del episodio depresivo, comorbidad con ansiedad o abuso de sustancias, intentos de suicidio e historia de manías producidas por los antidepresivos.

Cuando la hipomanía es desencadenada por los antidepresivos (*switching*) de acuerdo con los criterios del DSM-IV y del CIE-10 no puede ser considerada como parte del TAB II. Sin embargo, al evaluar 493 pacientes diagnosticados con episodio depresivo mayor 144 de ellos (29.2%) llenaron los criterios para el TAB-II y 52 (10.5%) habían presentado hipomanía desencadenada por el tratamiento con antidepresivos (Akiskal et al.2003).

Son varias las razones por las cuales no se reconocen los síntomas maniacos o hipomaníacos: su egosintonía, el no ocasionar sufrimiento al paciente ni limitar su productividad, su asociación con los ritmos circadianos o estaciones y el estereotipo de manía que posee el psiquiatra, quien solo considera como maniacos los niveles altos de agitación psicomotriz. (Angst y Cassano 2005; Ghaemi et al. 2006).

De otro lado, el DSM-IV considera que la agitación debe durar como mínimo cuatro días para poder ser diagnosticada como hipomanía, criterio que no permite incluir a los estados mixtos en el espectro de la bipolaridad, a pesar de su alta frecuencia de presentación. Para obviar esta situación, varios autores proponen un criterio menos rígido y consideran que dos días de alteración afectiva son suficientes para diagnosticar la hipomanía. (Angst y Cassano 2005)

Para evitar estas consecuencias, Akiskal et al. (1983) proponen una serie de factores que pueden predecir la existencia de bipolaridad: inicio precoz del episodio depresivo (generalmente en mujeres menores de 25 años), episodio depresivo con inhibición psicomotriz e hipersomnias, historia familiar de TAB, antecedente de depresión posparto (con frecuencia son episodios maníacos y es el primer episodio maníaco) y antecedente de hipomanía al ser tratados con antidepresivos.

Como corolario de las anteriores observaciones, se puede concluir en primer lugar, que la bipolaridad se inicia antes que aparezca el cuadro de manía o de hipomanía y en segundo lugar, que es necesario indagar por estos síntomas en todo cuadro depresivo.

LA DEPRESION 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 posee diferentes formas clínicas: depresión subsindromática, distimia, episodio depresivo mayor y 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 (Malhi y Mitchel 2004).

Los episodios depresivos que se presentan en forma intermitente, *depresión recurrente*, fueron considerados por Kraepelin como integrantes de la Psicosis Maníaco Depresiva, cuadro clínico que de acuerdo con el psiquiatra alemán se caracterizaba por amencias y cambios en el estado de ánimo. Se trata de episodios depresivos cíclicos, intermitentes, con variaciones clínicas, que ocasionalmente se acompañan de cuadros de manía. Es decir, corresponden a depresiones unipolares (Téllez-Vargas 2004).

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 ciclados rápidos o sin él, lo cual sugiere que el

ciclado rápido es consecuencia de la inestabilidad del humor y no de los síntomas de psicosis (Ernst y Goldberg 2004).

Las ideas suicidas, los intentos y los suicidios consumados son frecuentes durante la fase depresiva del TAB. 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 (Leverich et al. 2003; Oquendo et al. 2006).

Los estados depresivos mixtos descritos por Kraepelin se diagnostican frecuentemente en los pacientes con depresión que asisten a consulta externa y corresponden, según el clínico alemán, a un estado de transición entre el período de depresión y la hipomanía. Las investigaciones recientes no confirman la hipótesis de Kraepelin pero corroboran que los estados depresivos mixtos hacen parte del espectro del TAB-1 (Benazzi 2004).

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 (Benazzi 2004).

En el estudio colaborativo realizado durante cinco años por Winokur et al. (1993) se observó que en los pacientes bipolares, comparados con los monopolares, 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 hipersomnias, retardo psicomotor, labilidad emocional, aparición precoz e historia familiar de TAB (Bowden 2005). (Tabla 1)

Akiskal et al. (1983) proponen los siguientes factores como predictores de bipolaridad: inicio precoz del episodio depresivo (generalmente en mujeres menores de 25 años), episodio depresivo con inhibición psicomotor e hipersomnia, historia familiar de TB, antecedente de depresión posparto (con frecuencia son episodios maníacos y es el primer episodio maníaco) y antecedente de hipomanía al iniciar tratamiento con los antidepresivos. Años más tarde (1995) en un estudio liderado por Akiskal, denominado *NIMH Collaborative Study in Depression* identificó otros factores: edad temprana de aparición de los síntomas depresivos, historia de abuso de sustancias, interrupción de la vida académica y 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 rasgo (86%) hace que sea considerado como un predictor específico de bipolaridad.

TABLA 1**Diferencia entre los trastornos bipolares y unipolares. (Modificado de Reinares et al. 2004)**

	Depresión bipolar	Depresión unipolar
Historia de manía o hipomanía	Si	No
Curso		
• Edad de inicio	Temprana	Más tardía
• Número de episodios	Menor	Mayor
• Duración del ciclo	Menos cortos	Más prolongados
• Desencadenantes	Importantes al inicio	Siempre importantes
• Inicio en el posparto	Frecuentemente	Ocasionalmente
• Biografía	Más accidentada	Menos accidentada
Epidemiología		
• Prevalencia en la vida	1-1.6%	5.0%
• Abuso de sustancias	Frecuente y precoz	Menos frecuente
• Suicidio	Frecuente y precoz	Tardío
Clínica		
• Síntomas psicóticos	Frecuentes	Menos frecuentes
• Síntomas atípicos	Frecuentes	Menos frecuentes
• Síntomas catatónicos	Frecuentes	Menos frecuentes
Genética		
• Concordancia en monozigotos	Mayor	Menor
• Antecedentes familiares de TAB	Mayor	Menor
Terapéutica		
• Eficacia antidepressiva del litio	Mayor	Menor
• Hipomanía por antidepressivos	Frecuente	Menos frecuente
• Eficacia profiláctica de antidepressivos	Menor	Mayor

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA DEPRESION BIPOLAR

La mayoría de los clínicos acepta que es difícil asegurar si un primer episodio depresivo puede corresponder a un cuadro unipolar o al espectro de la bipolaridad. Sin embargo, es preciso intentarlo, teniendo en cuenta los diferentes elementos semiológicos, clínicos y evolutivos que se relacionan con cada una de las formas clínicas que permiten establecer un diagnóstico diferencial, siempre y cuando se realice un enfoque longitudinal y no se limite a una observación de corte transversal.

En general, se acepta que la depresión unipolar corresponde a un episodio depresivo caracterizado por la presencia de ideas intensas y frecuentes de suicidio, insomnio inicial, pérdida de peso, preocupaciones somáticas y lentitud psicomotriz, que pueden acompañarse de grados variables de agitación, ansiedad y confusión mental.

Los pacientes con depresión unipolar presentan reducción de la latencia del sueño, densidad alta del REM y mayores períodos de sueño REM, especialmente en las primeras horas de la noche, comparados con los pacientes con depresión bipolar, que muestran una mayor frecuencia de estado 1 del período no-REM y disminución de la fase 4 no-REM.

Los pacientes con depresión unipolar responden bien a la terapia con antidepresivos.

Los criterios diagnósticos que hacen sospechar un componente de bipolaridad, aún en un primer episodio que aparece en la adolescencia o en la adultez temprana son múltiples y variables, pero si el clínico no los tiene en mente, pasarán desapercibidos y el paciente no será diagnosticado en forma correcta ni recibirá el tratamiento adecuado y correrá el riesgo de nuevas recaídas, cronicidad y disminución de la calidad de vida.

Gassab et al. (2002) en un estudio retrospectivo y comparativo estudiaron 155 pacientes hospitalizados, que fueron divididos en dos grupos de acuerdo con los criterios del DSM-IV para depresión unipolar (59 pacientes) y depresión bipolar (96 pacientes), en quienes se compararon los datos sociodemográficos, los eventos vitales en la infancia, la historia familiar y personal, las características clínicas y evolutivas del episodio depresivo y los factores predictores de bipolaridad propuestos por Akiskal. Los resultados mostraron que estaban altamente correlacionados con la bipolaridad las altas tasas de separación o divorcio (17.7% versus 5.1%; $p=0.02$), la historia familiar de trastornos psiquiátricos (56.3% versus 35.6%; $p=0.012$), especialmente si existían antecedentes de bipolaridad (29.2% versus 3.4%; $p=0.00008$), el inicio temprano del episodio (edad promedio: 24.8 ± 8.2 años versus 34.1 ± 12.6 ; $p=0.000004$) el número de episodios afectivos previos (promedio 3.6 versus 2.5; $p=0.03$), la aparición súbita del episodio depresivo (44.8% versus 15.9%; $p=0.0003$), los síntomas catatónicos (37.3% versus 20.3%, $p=0.03$), somnolencia (51% versus 20.3%; $p=0.03$) y la inhibición psicomotriz (83.3% versus 42.4%; $p=0.00007$).

En forma negativa correlacionaron la comorbidad somática como diabetes, hipertensión arterial y enfermedad reumática (12.5% versus 28.8%; $p=0.012$) y la presencia de trastorno distímico (2.2% versus 12.1%; $p=0.029$). Los eventos vitales en la infancia, el abuso de alcohol y los intentos de suicidio no mostraron correlación con la bipolaridad.

Los predictores de bipolaridad propuestos por Akiskal mostraron los siguientes grados de validez: historia familiar de bipolaridad (sensibilidad: 29.2%, especificidad 96.6%, valor de predicción positiva: 93%), somnolencia (sensibilidad: 51%, especificidad 80%, valor de predicción positiva: 80%), aparición del episodio depresivo antes de los 25 años de edad (sensibilidad: 62.5%, especificidad 70%, valor de predicción positiva: 77%), inhibición psicomotriz (sensibilidad: 83.3%, especificidad 58%, valor de predicción positiva: 76%) y características psicóticas (sensibilidad: 69.8%, especificidad 62.7%, Valor de predicción positiva: 75%). En resumen, en este

estudio el mayor valor predictor de bipolaridad lo tiene la historia familiar de episodios bipolares y la presencia de somnolencia e inhibición psicomotriz.

Los hechos clínicos que sugieren presencia de bipolaridad pueden ser detectados en: (Tabla 2)

Antecedentes

El de mayor importancia es la historia familiar de bipolaridad.

En la historia personal, con frecuencia los pacientes con bipolaridad han presentado en la infancia crisis de explosividad e irritabilidad o historia de trastorno de déficit de atención e interrupción de la vida académica.

También se ha observado correlación entre el abuso sexual en la infancia y la presencia de bipolaridad (Hyun et al.2002; Hammersley et al.2003).

En resumen:

- Historia familiar de bipolaridad
- Crisis de explosividad o trastorno de atención en la infancia
- Abuso sexual en la infancia
- Interrupción de la vida académica

Edad de aparición

Con frecuencia los primeros episodios de depresión bipolar se presentan en la adolescencia y no es infrecuente observarlos en la infancia (Post et al. 2001). Las depresiones unipolares hacen eclosión en una edad más tardía pero aún cuando se trate de un primer episodio depresivo en un paciente mayor de cincuenta años es necesario tener en mente el diagnóstico de bipolaridad, que aunque menos frecuente puede presentarse en adultos mayores.

La eclosión temprana de los síntomas se caracteriza por una historia positiva de antecedentes familiares de bipolaridad y asociarse con altas tasas de comorbilidad con síntomas psicóticos durante los episodios afectivos, especialmente si se trata de un paciente femenino, comorbilidad con trastorno de pánico, trastornos del comportamiento, abuso de alcohol y sustancias psicoactivas y mayor frecuencia de comportamientos suicidas (Leboyer et al. 2005).

La aparición temprana del trastorno se asocia mayor severidad de los síntomas, tendencia a la cronicidad, pobre respuesta al tratamiento con antirrecurrenciales y mayores índices de comorbilidad (Leboyer et al. 2005).

Si se presenta en la infancia o adolescencia produce francas alteraciones en el desarrollo y crecimiento emocional y se asocia con mayor índice de comportamientos suicidas, fallas académicas, abuso de sustancias, alteración en las relaciones interpersonales y múltiples hospitalizaciones (Carlson y Kelly 1998).

No se han observado diferencias de género (Kawa et al.2005)

En resumen:

- Aparición súbita y temprana del episodio

Elementos clínicos y semiológicos

El cuadro clínico de la depresión bipolar se caracteriza por un inicio precoz y súbito, en donde la crisis depresiva aparece separada de la experiencia existencial. El paciente exhibe un ánimo depresivo que puede acompañarse de los llamados síntomas atípicos de la depresión (hipersomnia, hiperfagia y aumento de peso) que parece ser mas frecuentes en mujeres, o de síntomas psicóticos como ideas delirantes (persecutorias o nihilistas) no congruentes con el estado afectivo.

Es frecuente observar pacientes con agitación psicomotriz que puede conducir al diagnóstico errado de depresión-ansiosa y no considerad a este síntoma como un componente de la hipomanía.

Con menor frecuencia, los pacientes con depresión bipolar presentan confusión mental, inhibición psicomotriz, anergia, somatización y ansiedad, que pueden conformar un estado mixto bipolar.

Los síntomas de la depresión bipolar son más intensos en la mañana y los episodios depresivos son más cortos, que los observados en la depresión unipolar.

También se han identificado síntomas prodrómicos como el ánimo depresivo y la dificultad para concentrarse, que son consistentes en cada paciente, es decir que siempre son los mismos en cada episodio depresivo que padece el enfermo.

En los pacientes con depresión bipolar o estados mixtos son frecuentes los intentos de suicidio y la crisis de autoagresión.

La hipomanía. Es un rasgo frecuente y el mayor indicador de bipolaridad (Dunner y Kay-Tay 1993). Puede observarse desde la infancia pero su carácter egosintónico, asociado a la aceptación y admiración que la comunidad tiene por las personas seguras, productivas y líderes hace que el paciente casi nunca consulta por este síntoma (Bauer 2001;Angst y Cassano 2005).

La hipomanía posee un componente dual: en primer lugar la euforia, y en segundo lugar la irritabilidad y la tendencia a correr altos riesgos. Este último componente parecer ser el más frecuente en los pacientes con TAB-II y con frecuencia pasa desapercibido para el clínico. (Hantouche et al. 2003).

Con frecuencia el paciente no reporta los síntomas porque los vivencia en forma egosintónica o no los recuerda. Para precisar la presencia de rasgos hipomaniacos es necesario entrevistar a los allegados del paciente por episodios de productividad exagerada y pocas horas de sueño que se

acompañen de irritabilidad y alteración de las relaciones interpersonales. Estos dos últimos síntomas constituyen las quejas más frecuentes en familiares y allegados frente al episodio hipomaníaco.

La disforia. Es otro síntoma cardinal en el diagnóstico de la bipolaridad.

Risco y Herane (2006) la definen como un incómodo humor provocado por una mezcla de angustia apremiante, rabia impulsiva e irritabilidad. Dayer et al. (2000) identifican los siguientes componentes de la disforia: una sensación global de tensión, irritabilidad u hostilidad reactivas a estímulos externos, suspicacia y comportamientos agresivos y destructivos y la consideran como una tercera dimensión afectiva que debe ser tomada en cuenta, conjuntamente con la depresión y la manía, al diagnosticar los diferentes cuadros clínicos de la bipolaridad.

Es más frecuente en mujeres jóvenes, se asocia con comportamientos suicidas y abuso de sustancias.

En resumen:

- Crisis depresiva separada de la experiencia existencial
- Hipomanía
- Disforia
- Síntomas de atipicidad: somnolencia, hiperfagia
- Delirio no congruente con el estado afectivo
- Comportamiento suicida o crisis de autoagresión
- Cuadros de confusión mental
- Agitación psicomotriz
- Síntomas más intensos en la mañana

Comorbilidad

En los pacientes con depresión bipolar es frecuente encontrar la presencia del temperamento ciclotímico, descrito por Akiskal, o rasgos de personalidad límite e historia de abuso de sustancias psicoactivas o alcohol, con frecuencia utilizadas por el paciente en un intento de automedicación para disminuir la ansiedad o la distimia.

La comorbilidad con abuso de alcohol o cannabis y con juego patológico es tres veces mayor en varones pero los trastornos del comportamiento alimentario son diez veces más frecuentes en mujeres (Kawa et al. 2005).

Carter et al. (2003) observaron que en los pacientes en quienes el episodio de TAB-I o TAB-II se inició antes de los 18 años de edad hay 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.

Los resultados del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) muestran altas tasas de comorbilidad de los trastornos de

ansiedad y el TAB: trastorno de pánico (10.6-62.5%), trastorno de ansiedad social (7.8-47.2%), trastorno obsesivo compulsivo (3.2-35%), trastorno de estrés postraumático (7-38.8%) y trastorno de ansiedad generalizada (7-32%) cifras que son mayores a las observadas en la población general (Angst y Cassano 2005).

En resumen:

- Temperamento ciclotímico
- Trastornos de ansiedad
- Abuso precoz de alcohol o sustancias psicoactivas (cannabis)
- Trastornos del comportamiento alimentario
- Juego patológico
- Rasgos de personalidad límite

Factores evolutivos

En los pacientes con depresión bipolar se encuentran antecedentes de respuestas “rápidas” a los antidepresivos (switching) depresión posparto y labilidad emocional (disforia) en los períodos intercríticos (Correa y Holmgren 2006).

Kraepelin describió que tanto la manía como la melancolía son frecuentes en el embarazo. Freeman et al. (2002) afirman que el 50% de las mujeres bipolares se tornan sintomáticas durante el embarazo e incluso, con relativa frecuencia el primer episodio depresivo bipolar se presenta en el primer puerperio, formando parte de un cuadro de depresión posparto casi siempre con tintes psicóticos o conformando un estado mixto bipolar.

Algunas mujeres presentan alteraciones anímicas durante las fases luteicas tardías, siendo más frecuente la sintomatología depresiva y mixta que forman parte del trastorno disfórico premenstrual (Correa y Holmgren 2005).

Las mujeres con depresión bipolar presentan precoces y más frecuentes irregularidades menstruales (Joffe et al. 2006).

En resumen:

- Antecedentes de respuestas “rápidas” a los antidepresivos
- Depresión posparto
- Trastorno disfórico premenstrual
- Labilidad emocional en los períodos intercríticos

Respuesta terapéutica

La respuesta terapéutica a los antidepresivos es pobre y con relativa frecuencia el uso de antidepresivos desencadena crisis de manía.

Los pacientes con depresión bipolar responden mejor al litio, a los estabilizadores del ánimo y a los antipsicóticos atípicos.

En resumen:

- Viraje a manía con antidepresivos
- Pobre respuesta a los antidepresivos
- Buena respuesta al litio y a estabilizadores del ánimo

TRATAMIENTO

La depresión bipolar solo ha sido reconocida como una entidad diferente del episodio depresivo unipolar en los últimos años, razón por la cual su abordaje terapéutico se ha hecho basado en los esquemas utilizados para tratar la depresión monopolar sin tener en cuenta las características clínicas propias del trastorno bipolar.

La respuesta de la depresión bipolar a los antidepresivos es muy variable y no alcanza los niveles observados en el episodio monopolar y con frecuencia producen viraje a la manía.

Los antidepresivos tricíclicos son menos eficaces para tratar el cuadro depresivo bipolar, en tanto que los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), el bupropion y los llamados antidepresivos duales (venlafaxina, mirtazapina) han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la crisis depresiva, pero parece no prevenir las recaídas y con menor frecuencia, desencadenan viraje a las manías (Malhi et al. 2003; Ámsterdam et al. 2004; Thase 2005; Thase 2006).

Las guías actuales para el tratamiento del TAB-II sugieren el empleo de la medicación antidepresiva, sola o combinada con estabilizadores del estado de ánimo (Gyulai et al. 2003; Strejilevich 2006).

Los pacientes con depresión bipolar responden bien al litio y a los estabilizadores del ánimo o antirrecurrenciales, especialmente al valproato (Leboyer et al. 2005) pero en los pacientes con aparición precoz de los síntomas bipolares se ha observado resistencia al tratamiento con litio (Strober et al. (1998). Recientemente, ha aumentado la evidencia de respuesta clínica a la lamotrigina, que ha mostrado ser eficaz en la prevención de las recurrencias de los episodios depresivos bipolares (Malhi et al. 2003).

Los antipsicóticos atípicos, específicamente la olanzapina y la quetiapina, han mostrado ser útiles en el tratamiento de los estados mixtos, especialmente en el TAB-II y en la depresión bipolar (Vieta y Torrent 2001; Vieta 2005; Thase 2005).

Tabla 2
Características clínicas de la depresión bipolar

Antecedentes

- Historia familiar de bipolaridad
- Historia de abuso sexual
- Explosividad e irritabilidad en la infancia
- Antecedente de trastorno de déficit de atención
- Interrupción de la vida académica

Edad de aparición

- Aparición súbita y temprana del episodio

Cuadro clínico

- Hipomanía o manía
- Disforia
- Crisis depresiva separada de la experiencia existencial
- Hipersomnia, hiperfagia y aumento de peso
- Delirio no congruente con el estado afectivo
- Comportamiento suicida o episodios de autoagresión
- Confusión mental
- Agitación psicomotriz
- Estado mixto bipolar
- Síntomas más intensos en la mañana
- Síntomas prodrómicos consistentes en cada paciente
- Cambios en la polisomnografía

Comorbilidad

- Temperamento ciclotímico
- Trastornos de ansiedad
- Abuso de sustancias psicoactivas o alcohol
- Juego patológico
- Trastornos del comportamiento alimentario
- Rasgos de personalidad límite

Factores evolutivos

- Antecedente de respuestas “rápidas” a los antidepresivos
- Antecedente de depresión posparto
- Trastorno disfórico premenstrual
- Labilidad emocional en los períodos intercríticos

Factores terapéuticos:

- Buena respuesta con los estabilizadores de ánimo
- Buena respuesta con los antipsicóticos

Actualmente, la controversia está planteada en si se inicia el tratamiento con un estabilizador del ánimo en monoterapia, la lamotrigina por ejemplo, o si se prescribe un antidepresivo acompañado de un antirrecurrential. En lo que si parece existir consenso, es en evitar prescribir los antidepresivos en monoterapia (Malhi et al. 2005; Strejilevich 2006).

En resumen, de acuerdo con Sachs (2005) los psicofármacos que poseen evidencia tipo A en el tratamiento de la depresión bipolar son olanzapina en monoterapia o combinada con fluoxetina, lamotrigina, quetiapina y los que poseen categoría B son imipramina, fluoxetina, bupropion, paroxetina, sertralina, litio y valproato.

La terapia electroconvulsiva está indicada para los casos en los cuales no se ha logrado obtener una buena respuesta clínica después de combinar antirrecurrentiales o realizar estrategias de potenciación (augmentation) (Thase 2005).

CONCLUSIONES

Aunque resulta difícil diferenciar un episodio depresivo unipolar de una depresión bipolar, es claro que ésta última posee características clínicas, evolutivas y terapéuticas específicas que la identifican, siempre y cuando se realice un enfoque longitudinal y no se limite a una observación de corte transversal.

Este último enfoque permite el análisis de la evolución del síntoma, la identificación de los síntomas prodrómicos y residuales, factores que son de especial importancia en la evolución clínica y la instauración del tratamiento y que están íntimamente relacionados con la posibilidad de recaídas, tendencia a la cronicidad, deterioro psicosocial y disminución de la calidad de vida.

Se ha observado que los síntomas residuales son predictores de recaídas, lo cual significa que es necesario reevaluar el concepto de recuperación clínica y encaminar las estrategias terapéuticas para yugular las crisis y a disminuir los síntomas subclínicos.

Como lo afirman Ghaemi et al. (2006) "el diagnóstico es pronóstico", razón por la cual, es preciso evaluar adecuadamente el curso longitudinal de la enfermedad (depresión bipolar) y valorar los signos y síntomas (depresión, hipomanía, rasgos bipolares), diferenciarla de otras entidades (depresión monopolar), evaluar el curso clínico (recurrencia, comorbilidad), evaluar la historia familiar (antecedentes de bipolaridad en la familia) y la respuesta al tratamiento (pobre respuesta a los antidepresivos, mejores resultados con litio o anticonvulsivantes).

En resumen, el clínico debe tener en mente el concepto de bipolaridad en el momento de evaluar un episodio depresivo, sea único o recurrente, aunque no exista en el paciente el antecedente de un episodio de manía. Es necesario

diagnosticar en forma temprana la depresión bipolar para evitar en el paciente la cronicidad, el deterioro, el sufrimiento injustificado y la disminución de la calidad de vida.

REFERENCIAS

Agosti V, Stewart JW. (2001) Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity, and demographic features. *J Affect Disord* 65:75-79

Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. (2005) Diagnostic conversión from depresión to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84(2-3):149-157

Angst J, Cassano G. (2005) The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(suppl 4):4.12

Akiskal HS, Walter PW, Puzantian VR, et al. (1983) Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115-128

Akiskal HS, Pinto O. (1999) The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Clin Psych North Am* 22(3):517-34

Akiskal HS, Hantouche EG, Alillaire JF, Sechter D, Biourgeois ML, et al. (2003) Validating antidepressant-associated hypomanía (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 73(1-2):65-74

Akiskal HS, Akiskal KK, Lancreon S, Hantouche E. (2006) Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II ½. *J Affect Disord* 96(3):207-213

Amsterdam JD, Shultz J, Brunswick DJ, Hundert M. (2004) Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS mayor depression- low manic switch rate. *Bipolar Dis* 6:75-81

Asociación Americana de Psiquiatría. (1994) *Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos mentales. DSM-IV* Cuarta Edición. Masson, Barcelona.

Barcia D. (2001) Psicosis cicloides. En: *Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos*. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

Barrantes N, Colom F, Claridge G. (2001) *Temperamento y personalidad en los trastornos bipolares*. En: *Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos*. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

Bauer MS.(2001) An evidence-based review of psychosocial treatments for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 35(3):109-34

Benazzi F. (2004) Anger in depressive mixed states. *J Clin Psychiatry* 65(11):1578-9

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

Carlson GAS, Kelly KL. (1998) Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children-what do they mean? *J Affect Disord* 51:123-135

Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. (2003) Early age of onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatry Res* 37(4):297-303

- Correa E, Holmgren D. (2005) *Trastorno bipolar en el período reproductivo*. En: En: Avances Volumen 6. Téllez-Vargas J, Yepes LE, Alarcón R. (Eds) Bogotá: Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. pp 32-48
- Correa E, Holmgren D. (2006) *Bipolaridad y género*. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (editores). Mediterráneo. Santiago de Chile. pp 293-313
- Dayer A, Aubry JM, Roth L, et al. (2000) A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2:316-324
- Detre T, Himmelhoch J, Swartzburg M, et al. (1972) Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry* 128:1303-1305
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK.(1976) Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 11:31-42
- Dunner DL, Kai Tay L. (1993) Diagnostic reliability of the history of hypomania in bipolar II patients with major depression. *Compr Psychiatry* 34:303-307
- Ernst CL, Goldberg JF. (2004) Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 82(1):21-7
- Ey H, Bernard P, Bresset CH. (1975) *Tratado de Psiquiatría*. Toray-Masson, Barcelona, Séptima edición.
- Freeman M, Smith KW, Freeman S, McElroy SL, et al. (2002) The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 63:284-87
- Gassab L, Mechri A, Gaha L, Khiari G, Zaafrane F, et al. (2002) Bipolarity correlated factors in major depression: about 155 Tunisian inpatients. *Encephale* 28(4):283-9
- Ghaemi SN, Saggese J, Goodwin FK. (2006) *Diagnosis of bipolar depression*. En: Bipolar Depression. A comprehensive guide. El-Mallakh RS, Ghaemi SN (Eds) American Psychiatric Publishing Inc. Washington.
- Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, et al. (2003) Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacol* 28(7):1374-82
- Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, et al.(2003) Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *Br J Psychiatry* 182:543-7
- Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. (2003) Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord* 73(1-2):39-47
- Hyun M, Friedman SD, Dunner DL.(2000) Relationship of childhood physical and sexual abuse to adult bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2(2):131-5
- Joffe H, Kim DR, Foris JM, Baldassano CF, Gyulai L, et al. (2006) Menstrual dysfunction prior to onset of psychiatric illness is reported more commonly by women with bipolar disorder than by women with unipolar depression and healthy controls. *J Clin Psychiatry* 67(2):297-304
- Judd L, Akiskal HS, Schettler P, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59(6):530-537
- Kasanin J. The syndrome of episodic confusions.(1994) *Am J Psychiatry* 93(3).625-638

Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, et al. (2005) Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity and symptom presentation. *Bipolar Disord* 7: 119-125

Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot M-L, Bellivier F. (2005) Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7:111-118

Leonhard K. (1979) *The classification of endogenous psychoses*. John Wiley & sons, New York

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, et al. (2003) Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 64(5):506-15.

Malhi GS, Mitchell PB, Salim S.(2003) Bipolar depression: management options. *CNS Drugs* 2003;17(1):9-25

Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, et al. (2003) Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 60:817-826

McKinnon DF, Zandi PP, Gershon E, Nurnberger JI Jr, et al. (2003) Rapid Switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(9):921-8

Möller HJ, Curtis VA. (2004) The bipolar spectrum: diagnostic and pharmacologic considerations. *Expt Rev Neurother* 4(suppl 2):S3-S8

Ojeda C, Cabrera J, Silva H, Leiva F.(1991) *La depresión bipolar*. Ediciones Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neuropsiquiatría. Santiago de Chile.

Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. (2006) Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive factors? *Acta Psychiatr Scand* 114(3):151-158

Patel NC, DellBello MP, Keck PR, Strakowski SM. (2006) Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord* 8:91-94

Paykel ES, Parker RR, Rowan PR, Rao BM, Taylor CN. (1983) Nosology of atypical depression. *Psychol med* 13(1):131-139

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

Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 39:63-71

Pillmann F, Marneros A. (2003) Brief and acute psychosis: the development of concepts. *Hist Psychiatry* 14(54 Pt 2):161-77.

Post RM, Leverich GS, Xing G, Weiss RB. (2001) Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 13(3):581-98

Post RM. (2005) The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(suppl 5):5-10

Reinares M, Goikolea J, Vieta E. (2004) Aspectos críticos del diagnóstico en el trastorno bipolar. En: Aspectos clínicos y terapéuticos en el trastorno bipolar. Vieta E (Ed). Ediciones Masson, Barcelona.

Rice J, Andreasen NC, Coryell W, Endicott J, Fawcett J, Hirschfeld RM, Keller MB, et al. (1989) NIMH Collaborative program on the psychobiology of depression: clinical.

Genet Epidemiol 6(1):179-182

Risco L, Herane A. (2006) *Estados mixtos*. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (editores). Mediterráneo. Santiago de Chile. pp 151-164

Sachs G. (2005) *Treatment of acute depression in bipolar disorder*. En: Advances in treatment of bipolar disorder. Ketter TA (ed). American Psychiatric Press Inc, Washington, USA. pp 57-102

Sargant WW, Slater E. (1972) *An introduction to physical methods of treatment in Psychiatry*. Science House, New York.

Strejilevich S. (2006) *Depresión bipolar: el lado oscuro de los trastornos bipolares*. En: Trastornos bipolares. Correa E, Silva H, Risco L. (editores). Mediterráneo. Santiago de Chile. pp 165-193

Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. (1998) A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 15:255-268

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

Thase ME. (2005) Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 13(5):257-271

Thase ME. (2006) Bipolar depression: diagnostic and treatment. considerations. *Dev Psychopathol* 18(4):1223-30

Vieta E, Torrent C. (2001) Los antipsicóticos atípicos en el tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno bipolar. En: *Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos*. Editorial Médica Panamericana. Madrid pp

Vieta E. (2005) The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry* 20(2):96-100

West ED, Rally PJ. (1959) Effects of iproniazida in depressive síndromes. *Br Med J* 1:1491-1494

