



Capítulo 30/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

# TRASTORNO BIPOLAR

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Trastorno bipolar

*Roy H. Perlis, MD, MSc*

*Michael J. Ostacher, MD, MPH, MMSc*

## Puntos clave

### Incidencia

- La prevalencia de los trastornos bipolares a lo largo de la vida es aproximadamente del 2%.

### Epidemiología

- El trastorno bipolar se asocia con una importante morbilidad, incluido un deterioro funcional, así como un riesgo significativo de suicidio.

### Hallazgos clínicos

- El diagnóstico del trastorno bipolar se basa en establecer la aparición de episodios maníacos, hipomaníacos, mixtos o depresivos actuales o previos.

### Opciones terapéuticas

- Entre los tratamientos que han demostrado ser eficaces en la prevención de las recidivas de los episodios de alteración del estado de ánimo asociados al trastorno bipolar se encuentran la utilización del litio, el valproato, la lamotrigina y algunos antipsicóticos atípicos, así como intervenciones psicosociales.

### Complicaciones

- Los episodios depresivos, así como los síntomas depresivos persistentes subumbrales que se producen entre los episodios, contribuyen considerablemente a la morbilidad asociada del trastorno bipolar.

## Perspectiva general

El trastorno bipolar (TBP) es un grupo de enfermedades cerebrales caracterizadas por períodos de estado de ánimo deprimido o exaltado/irritable que duran semanas o años. A veces conocido como enfermedad maníaco-depresiva o trastorno maníaco-depresivo, se considera característicamente una enfermedad recidivante, aunque existe un número cada vez mayor de pruebas científicas que indican que en muchos pacientes los síntomas son crónicos. Las características que definen el TBP son los episodios maníacos o hipomaníacos, pero los síntomas depresivos son los que contribuyen en gran parte a la discapacidad asociada a esta enfermedad.

## Epidemiología y factores de riesgo

La National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R), en el cual se contactó con una muestra aleatoria de aproximadamente 9.000 adultos y se seleccionaron utilizando preguntas basadas en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), 4.a Ed., estimó una prevalencia del 1% a lo largo de la vida del TBP tipo I y del 1,1% del TBP tipo II.<sup>1</sup> Una encuesta poblacional previa que utilizó un cuestionario validado de autorreporte estimó la prevalencia del TBP del 3,4 al 3,7%.<sup>2</sup> En la NCS-R, la prevalencia del TBP «subumbral» –es decir, dos o más rasgos fundamentales de la hipomanía, sin cumplir los criterios de TBP– se estimó en el 2,4%. Con esta definición más general, la prevalencia de todos los trastornos del «espectro bipolar» alcanza el 4,4%.

La prevalencia del TBP es similar entre hombres y mujeres,<sup>3</sup> aunque las diferencias sexuales pueden darse en las características de la enfermedad.<sup>4</sup> El riesgo de padecer un TBP también parece ser similar en todos los grupos raciales y regiones geográficas. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos indican una prevalencia a lo largo de la vida de entre el 0,3% de Taiwán y el 1,5% de Nueva Zelanda.<sup>3</sup> Estudios previos también han sugerido que el TBP podría estar infravalorado entre la población no caucásica, debido a la tendencia a diagnosticar a estos individuos de esquizofrenia. Sin embargo, la encuesta de la NCS-R no encontró diferencias en la prevalencia del TBP en función de la raza/etnia o la situación socioeconómica (definida por los ingresos familiares).<sup>1</sup>

El factor de riesgo mejor establecido del TBP es el antecedente familiar de dicho trastorno. Los individuos con un familiar de primer grado (padre o hermano) con un TBP tienen un riesgo de padecerlo aproximadamente de 5 a 10 veces superior al de la población general (v. apartado sobre genética más adelante en este capítulo). Sin embargo, es importante destacar que también se duplica el riesgo de padecer un trastorno de depresión mayor (TDM); dada la mayor prevalencia de dicho trastorno, significa que los miembros de una familia con individuos bipolares poseen un mayor riesgo de padecer un TDM que un TBP, aunque algunos autores argumentan que muchos de los pacientes diagnosticados de un TDM simplemente no lo han sido aún de un TBP.

Se han descrito varios riesgos aparentes de padecer un TBP,<sup>5</sup> entre los que se encuentran el embarazo y las complicaciones obstétricas, la estación de nacimiento (invierno o primavera, indicando tal vez una causa infecciosa), acontecimientos vitales estresantes, lesiones cerebrales traumáticas y esclerosis múltiple (EM). Por ejemplo, en la EM la prevalencia del TBP casi se duplica,<sup>6</sup> sin que este incremento parezca tener relación con los efectos adversos del tratamiento farmacológico. La prevalencia también puede aumentar entre los individuos con ciertos trastornos neurológicos, como con epilepsia. Otro hallazgo inquietante es la asociación entre el consumo de ácidos grasos  $\omega$ -3 en la dieta y el riesgo de sufrir trastornos del estado de ánimo. En general, la mayoría de los estudios se centran en el estado de ánimo deprimido, aunque un estudio que aporta datos recogidos en 18 países encontró que el mayor consumo de pescado se asociaba a un menor riesgo de TBP.<sup>7,8</sup>

## Contexto histórico

El concepto de trastorno del estado de ánimo se remonta al menos a las observaciones de la antigua Grecia, que reconocían la melancolía (depresión) y la manía. Empezando por los griegos, y continuando a lo largo del siglo XIX, muchos autores han relacionado de forma

independiente los dos estados de ánimo.<sup>9,10</sup> Por ejemplo, el médico francés Jules Baillarger se refirió a «la locura de dos caras», a la alternancia de episodios maníacos y depresivos. De hecho, el concepto de una dicotomía entre el TDM y el TBP no resurgió hasta la década de los sesenta, y sigue siendo objeto de controversia (v. apartado «Enfermedad del espectro bipolar», más adelante en este capítulo).

El concepto moderno de TBP se atribuye a Emil Kraepelin, cuyo libro describe el principio de los estados de ánimo opuestos y distingue en líneas generales los trastornos afectivos primarios de los trastornos psicóticos primarios, distinción que sigue vigente, a pesar de la creciente evidencia científica de que esta distinción no es absoluta (v. apartado sobre genética, más adelante en este capítulo). La descripción de la fenomenología de Kraepelin, basada en una cuidadosa evaluación longitudinal, fue inmediatamente reconocida por muchos médicos modernos. Sin embargo, algunos de los matices de las descripciones de Kraepelin no se han transmitido a las definiciones modernas. Para citar solo un ejemplo, la descripción (de Weygandt, un estudiante de Kraepelin) de varias categorías de estados mixtos realmente presagia debates modernos sobre la superposición entre el ciclado rápido del estado de ánimo (rapid mood cycling), las presentaciones maníaco-depresivas mixtas, los síntomas del estado de ánimo subumbral y la ansiedad y psicosis asociadas.<sup>11</sup>

## Características clínicas y fenomenología

El TBP se caracteriza por la presencia de episodios de alteración del estado de ánimo —es decir, períodos de cambio del estado de ánimo con síntomas asociados—. Estos episodios de alteración del estado de ánimo se describen como depresivos, hipomaníacos, maníacos o mixtos dependiendo del estado de ánimo predominante y la naturaleza de los síntomas asociados. Los criterios que definen cada estado de ánimo se encuentran en el DSM-5. Los episodios de alteración del estado de ánimo no son por sí solos diagnósticos, sino que constituyen los elementos básicos para el diagnóstico de los trastornos del estado de ánimo. La característica clave para el diagnóstico del TBP es la presencia de al menos un período de exaltación del estado de ánimo o irritabilidad importante que reúna los criterios de un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Estos episodios normalmente recidivan con el tiempo. Véase la [figura 30-1](#) para una ilustración gráfica de la evolución de la enfermedad en un paciente.

Figura 30-1 Evolución normal del trastorno bipolar.

Un episodio maníaco se identifica cuando un paciente experimenta un estado de ánimo exaltado o irritable durante al menos 1 semana, junto con al menos tres síntomas asociados (descritos en el [cuadro 30-1](#)). Un cambio importante en el DSM-5 requiere la presencia de un aumento en la actividad o energía como criterio principal o A, en un intento por mejorar la especificidad diagnóstica. Si el afecto predominante es la irritabilidad, se requieren cuatro síntomas asociados en lugar de tres. Si los síntomas conllevan un ingreso en cualquier momento, no se requiere la presencia de un criterio durante 1 semana —por ejemplo, se considera que un paciente ingresado después de 3 días de síntomas maníacos ha experimentado un episodio maníaco—. Al igual que ocurre con los episodios de depresión mayor, los criterios del DSM-5 también requieren que los síntomas sean importantes para deteriorar de forma significativa la capacidad laboral o social del paciente o estar asociados

a síntomas psicóticos. La fiabilidad del diagnóstico del TBP tipo I fue moderada en estudios de campo del DSM-5, con un  $\kappa$  de 0,56. Los síntomas hipomaniacos son generalmente similares, pero menos graves y menos nocivos que los síntomas maniacos. Los criterios del DSM-5 requieren al menos 4 días de exaltación del estado de ánimo o irritabilidad, junto con síntomas asociados, así como para la manía entre los síntomas principales necesarios ahora se encuentran un aumento de la energía o la actividad. Hay tres aspectos importantes de estos criterios que destacan, pero que a menudo pasan desapercibidos. En primer lugar, los síntomas deben ser observados por otros –es decir, un informe puramente subjetivo de hipomanía no es suficiente para establecer un diagnóstico–. En segundo lugar, los síntomas representan un cambio con respecto a la situación basal del individuo; aquellos que son «siempre» alegres, impulsivos y habladores no se consideran crónicamente hipomaniacos. En tercer lugar, los síntomas por definición no causan un importante deterioro funcional –los síntomas similares a los hipomaniacos que conducen a la pérdida de un trabajo, por ejemplo, podrían considerarse maniacos–. Dado que estos criterios pueden ser difíciles de cumplir, no es de extrañar que la fiabilidad entre los evaluadores de los criterios de hipomanía en los estudios de campo del DSM-5 sea algo menor.<sup>12</sup>

#### Cuadro 30-1 Criterios del DSM-5: episodio maníaco

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.



Nota: Los Criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Reproducido con autorización a partir del Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5, (Copyright 2013). American Psychiatric Association.

Un episodio de depresión mayor se define exactamente igual que en el TDM: la presencia de un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés, la mayor parte del día, la mayoría de los días, con otros síntomas entre los que se encuentran cambios en el sueño o el apetito, baja autoestima, sentimientos de culpa, cansancio, concentración pobre, agitación o enlentecimiento psicomotor y pensamientos de suicidio (v. [capítulo 29](#) para más detalles). En el DSM-IV, cuando se cumplían los criterios para un episodio de depresión mayor y maníaco casi todos los días durante al menos 1 semana, el episodio se categorizaba como un estado mixto. En el DSM-5, se omite este estado de ánimo, pero un ciclador —«con características mixtas»— reconoce la aparición conjunta de rasgos maníacos y depresivos, estableciendo un umbral más bajo que los criterios de los síndromes completos para cada tipo de episodio.

Una vez que se hayan identificado la presencia y el tipo de episodios de alteración del estado de ánimo actual y previo, el médico podrá categorizar el tipo de trastorno del estado de ánimo y hacer un diagnóstico. Estas características diagnósticas se resumen en la [tabla 30-1](#). Se considera que los individuos con al menos un episodio maníaco tienen un TBP tipo I. Aquellos con al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo, pero sin ningún episodio maníaco, se considera que tienen un TBP tipo II. Los individuos que nunca han sufrido un período de hipomanía, manía o estado mixto no tienen un TBP (v. apartado «Enfermedad del espectro bipolar», más adelante en este capítulo). Debe tenerse en cuenta que los individuos con episodios de hipomanía pero sin estados maníacos/mixtos también deben haber tenido por lo menos un episodio depresivo para cumplir los criterios diagnósticos del TBP. En la práctica, la prevalencia de la hipomanía sin un episodio depresivo es bastante rara.

Tabla 30-1

Características diagnósticas de los trastornos del estado del ánimo

	Manía/mixto	Depresión
Trastorno bipolar tipo I	Sí	Normal pero no necesario
Trastorno bipolar tipo II	Solo hipomanía	Sí
TDM	Nunca	Sí
Ciclotimia	Nunca (pero períodos de exaltación)	Síntomas pero no el episodio completo durante los primeros 2 años

TDM, trastorno de depresión mayor.

Otros dos diagnósticos forman parte del espectro bipolar en el DSM-5. Se considera que los individuos con inestabilidad continua del estado de ánimo que nunca cumplen los criterios completos de TBP o TDM tienen ciclotimia, un diagnóstico heterogéneo cuya relación con otras categorías diagnósticas es desconocida. Entre los criterios específicos se encuentran al menos 2 años marcados por períodos de hipomanía, así como períodos de estados de ánimo depresivos y no más de 2 meses sin síntomas. Otros trastornos bipolares específicos y trastornos relacionados pueden ser diagnosticados en individuos con las características del TBP (incluida una exaltación del estado de ánimo o depresión) que no cumplen los criterios para otro diagnóstico bipolar (p. ej., cuando hay muy pocos síntomas de hipomanía).

## **Características de enfermedades asociadas**

### **Trastorno bipolar tipo I frente a tipo II**

La diferencia entre el TBP tipo I y el TBP tipo II se incorporó formalmente al sistema de diagnóstico estadounidense en el DSM-IV y continuó en el DSM-5, aunque se describió inicialmente en 1976,<sup>13</sup> basándose en diferencias aparentemente estables de la evolución de la enfermedad. De hecho, estudios actuales señalan que la transición del TBP tipo II al TBP tipo I entre los pacientes adultos es rara.<sup>14</sup> Algunos estudios indican que los pacientes bipolares II pueden sufrir episodios más frecuentes y un mayor riesgo de ciclado rápido,<sup>15</sup> así como una mayor carga de síntomas depresivos.<sup>16</sup> Estas diferencias contradicen el concepto erróneo común de que el TBP tipo II es menos incapacitante que el TBP tipo I.

### **Psicosis**

La psicosis no está incluida en las características diagnósticas del TBP. Sin embargo, los síntomas psicóticos son frecuentes durante los episodios maníacos/mixtos y depresivos. Un estudio poblacional finlandés encontró una prevalencia del 0,24% del trastorno psicótico bipolar tipo I.<sup>17</sup> La prevalencia de síntomas psicóticos a lo largo de la vida en una cohorte de pacientes bipolares fue de aproximadamente el 40%.<sup>18</sup> Se observan frecuentemente síntomas psicóticos denominados «congruentes con el estado de ánimo», por ejemplo, delirios de grandeza durante la fase maníaca o delirios de desintegración y muerte durante la depresión. Normalmente, la psicosis se resuelve junto con los síntomas de alteración del estado de ánimo, aunque los criterios diagnósticos reconocen que los síntomas psicóticos pueden permanecer más tiempo que el episodio anímico.

### **Suicidio**

No se requieren pensamientos e intentos de suicidio para un diagnóstico de TBP, aunque se encuentran entre los criterios diagnósticos de un episodio depresivo. En una gran cohorte de pacientes con TBP tipos I y II, entre el 25 y el 50% informaron de al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida.<sup>18</sup> En estudios poblacionales, el riesgo de muerte por suicidio entre pacientes bipolares se estima entre 10 y 25 veces superior al de la población general,<sup>19,20</sup> similar al observado en el TDM.<sup>20</sup>

### **Síntomas cognitivos**

Cada vez con mayor frecuencia, se reconoce un subgrupo de pacientes con TBP que sufren un deterioro cognitivo, tanto durante como fuera de los episodios de estado de ánimo alterado.<sup>21</sup> Dicho deterioro ha sido difícil de caracterizar porque es probable que sea multifactorial, pero claramente contribuye a las profundas alteraciones funcionales que padecen muchos pacientes bipolares.<sup>21</sup> Muchos tratamientos farmacológicos de uso habitual (incluidos el litio y los anticonvulsivos) pueden afectar a la cognición. Del mismo modo, los síntomas residuales del estado de ánimo, tanto depresivos como maníacos, pueden afectar a la capacidad cognitiva –por ejemplo, pueden presentarse dificultades en la concentración o distracciones–. También se ha indicado que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es frecuente en pacientes con TBP. Este hallazgo puede representar un TDAH «verdadero» o simplemente una superposición en los criterios diagnósticos de estos procesos.

Independientemente de los posibles efectos de confusión, estudios rigurosos que incorporan pruebas neuropsicológicas en pacientes relativamente eutímicos indican una plétora de quejas cognitivas.<sup>21</sup> Debido a que estos estudios a menudo utilizan diferentes baterías cognitivas entre un número relativamente pequeño de pacientes, es difícil llegar a un perfil cognitivo único que sea característico del TBP. Entre los hallazgos típicos de las pruebas neuropsicológicas se encuentran el deterioro de la atención y la función ejecutiva y, en algunos estudios, déficits en la memoria operativa o verbal.

## **Características de la evolución longitudinal**

### **Edad de inicio y pródromos**

Estudios más recientes indican que la edad de inicio del TBP puede ser más precoz de lo apreciado previamente. En un gran estudio de cohortes con adultos con TBP, casi un tercio de los individuos informaron del inicio de los síntomas antes de los 13 años, y otro tercio se hicieron sintomáticos entre los 13 y los 18 años.<sup>18</sup> En este estudio, el inicio precoz se asoció con una evolución más crónica y recidivante, un mayor deterioro funcional y una mayor morbilidad asociada del eje I. Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios son retrospectivos y, con frecuencia, no distinguen entre el inicio de los síntomas de alteración del estado de ánimo y el inicio de un episodio de ánimo síndromico. En la NCS-R, la edad media de inicio del TBP tipo I fue de 18,2 años, y la del TBP tipo II, de 20,3 años.<sup>1</sup>

### **Episodios de alteración del estado de ánimo y cronicidad**

El énfasis tradicional en la estructura episódica del TBP se ha complementado con el reconocimiento de que, para muchos pacientes, los síntomas pueden ser crónicos y persistir durante más tiempo que los episodios normales (v. [fig. 30-1](#)). De hecho, estos síntomas probablemente contribuyen de forma importante a la discapacidad asociada con el TBP, estimada como una de las diez mayores causas médicas de discapacidad en todo el mundo.<sup>22</sup> En general, mientras que la hipomanía y la manía son consideradas características que definen el TBP, los pacientes se pasan la mayor parte del tiempo enfermos –aproximadamente dos tercios de su vida, según un estudio longitudinal<sup>23</sup>– con síntomas depresivos. En general, la persistencia de síntomas subsindrómicos suele ser frecuente,<sup>24</sup> lo que puede explicar en parte también la persistencia del deterioro funcional.<sup>25</sup>



Hasta el 40% de los pacientes con un TBP tipo I padecen un estado mixto en algún momento de la evolución de su enfermedad.<sup>26</sup> Recientemente, el concepto de estados mixtos subumbrales ha recibido cada vez más atención: los pacientes que no cumplen los criterios estrictos para un estado mixto (que no cumplen criterios completos para un episodio maníaco y un episodio depresivo simultáneamente), pero sin embargo tienen en cierta medida ambos tipos de síntomas. Los síntomas depresivos son frecuentes durante los episodios maníacos o hipomaníacos, subrayando la importancia de preguntar sobre ambos polos. Por el contrario, durante los episodios depresivos, los pacientes pueden padecer en cierta medida síntomas hipomaníacos, como pensamiento acelerado. Las implicaciones pronósticas, si las hay, de estos estados mixtos subumbrales no han sido bien estudiadas. Sin embargo, el cambio en el DSM-5 para incorporar los síntomas mixtos como modificadores de un episodio maníaco o depresivo en lugar de estados distintos es un esfuerzo para identificar mejor estos síntomas.

### **Ciclado rápido**

Los criterios del DSM-IV-TR describen el ciclado rápido como un indicador de la evolución del TBP –es decir, una característica de la enfermedad que puede estar presente a veces, pero no necesariamente a lo largo de su evolución–. Específicamente, se considera que los individuos con al menos cuatro episodios del estado de ánimo sindrómico en solo 1 año, separados por períodos de recuperación completa o un cambio al polo opuesto, son cicladores rápidos. En una cohorte de pacientes bipolares, la prevalencia de ciclado rápido fue evaluada retrospectivamente en el 20%<sup>27</sup> y se asoció con una mayor gravedad y cronicidad de la enfermedad.

### **Manía/hipomanía inducida por antidepresivos**

Un pequeño número de pacientes experimentan la aparición de manía o hipomanía después del inicio del tratamiento con antidepresivos, quienes según el DSM-5 se considera que presentan un TBP. La verdadera prevalencia y evolución temporal de este fenómeno es difícil de estimar, en particular por el viraje a hipomanía, ya que en la práctica clínica, así como en los estudios controlados aleatorizados (ECA), dichos síntomas de estado de ánimo elevado no pueden ser evaluados de forma agresiva. Un paciente que visita a su médico, 2 semanas después de iniciar un tratamiento antidepresivo, diciendo sentirse «genial», y que felicita a su médico por sus excelentes habilidades clínicas precisaría de un cuidadoso interrogatorio en busca de síntomas maníacos/hipomaníacos, y sin embargo será más a menudo felicitado a su vez por su excelente respuesta antidepresiva. En uno de los mayores estudios prospectivos realizados hasta la fecha administrando tratamiento antidepresivo en pacientes con un TDM,<sup>28</sup> hubo poca o ninguna evidencia científica de la exaltación del estado de ánimo inducida por antidepresivos. Del mismo modo, la mayoría de los estudios aleatorizados en el TDM muestran tasas de viraje inferior al 1%. En un estudio de cohortes del TBP, aproximadamente el 20% de los sujetos pasaron directamente de la depresión a la manía/hipomanía. Sin embargo, es importante destacar que esta tasa fue similar independientemente de la exposición al tratamiento antidepresivo, destacando que estas transiciones no suelen estar asociadas con el tratamiento antidepresivo y pueden representar parte de la evolución natural del trastorno.

Estos virajes son normalmente precoces (a menudo en un período de 2 semanas) y abruptos, aunque su evolución no se ha establecido y es posible que los pacientes «viren» después de una administración prolongada de antidepresivos e incluso después de la interrupción del tratamiento antidepresivo. Algunas definiciones consideran que cualquier transición dentro de las 8 o 12 semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo representa un viraje. Algunos pacientes describen colores más vivos o tener un impulso imperioso de emprender nuevos proyectos. Es importante destacar que el viraje debe ser diferenciado del inmenso alivio que muchos pacientes sienten al resolverse sus síntomas depresivos. No representa simplemente la ausencia de síntomas depresivos sino la presencia de síntomas hipomaníacos/maníacos. De nuevo, puede ser necesario un seguimiento longitudinal muy estrecho para aclarar el diagnóstico.

Debido a su relativa rareza, se desconoce el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes que solo presentan hipomanía o manía después de iniciar el tratamiento antidepresivo. Incluso en pacientes con TBP, la inducción de un viraje con un antidepresivo no implica necesariamente la inducción de este con otro fármaco. Además, en general, los pacientes con una exaltación del estado de ánimo inducida por antidepresivos requieren tratamiento con fármacos estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento y la prevención de futuros episodios depresivos.

## **Estacionalidad y clima**

Se ha informado de una relación entre la estación y la evolución de la enfermedad bipolar, pero su naturaleza exacta sigue siendo incierta. Numerosos estudios indican picos en los ingresos por manía, que generalmente ocurren al final de la primavera/verano.<sup>29-31</sup> Un estudio señala que la mayoría de los pacientes bipolares siguen uno de estos dos patrones: depresión en otoño o invierno, con exaltación en primavera/verano, o depresión en primavera-verano, con manía en otoño/invierno.<sup>32</sup> Más recientemente, un gran estudio de cohortes encontró picos de depresión en febrero y julio, pero solo en el TBP-II.<sup>33</sup> Demostraron que la depresión era más frecuente en pacientes con TBP en las regiones más septentrionales de EE. UU.

## **Cambios en la frecuencia de los episodios**

Una creencia constante sobre el TBP, que se remonta a las descripciones de Kraepelin, ha sido que el intervalo entre los episodios disminuye con el tiempo, al menos en los primeros episodios. Esta aparente observación contribuyó en parte a reafirmar hipótesis anteriores que postulaban un efecto «detonante» en el que unos episodios desencadenaban episodios posteriores. Sin embargo, en realidad, esto puede ser el resultado, al menos en parte, de un sesgo estadístico descrito por primera vez hace más de 70 años y denominado «falacia de Slater».<sup>34</sup> De hecho, análisis más recientes indican que este empeoramiento con el tiempo no es el caso de muchos pacientes.<sup>35</sup>

## **Neurobiología y fisiopatología**

### **Hipótesis**

Una serie de hipótesis solapadas orientan la investigación actual sobre la neurobiología del TBP. Un conjunto de observaciones relativas al mecanismo de acción del litio reconocen que este es un tratamiento eficaz del TBP (v. [capítulo 47](#)). Aunque se desconoce su mecanismo terapéutico, interactúa con dos vías clave en la señalización celular: la vía dependiente del inositol trifosfato (IP3) y la vía Wnt, esta última porque inhibe la síntesis de glucógeno cinasa 3  $\beta$  (GSK3B). La vía Wnt/GSK3 representa un área de particular interés en el TBP porque es un lugar donde convergen la acción de múltiples psicotrónicos, no solo del litio, y porque algunos genes responsables de la esquizofrenia y el TBP influyen en esta vía.<sup>36</sup> Otras hipótesis clínicas de interés actual incorporan el papel de la interrupción del ritmo circadiano, debido a su prevalencia en el TBP, y modelos de respuesta al estrés.

## **Modelos animales**

La investigación sobre la fisiopatología del TBP se ha visto obstaculizada por la falta de un modelo animal convincente.<sup>37</sup> Quizás el modelo mejor estudiado es el modelo de hiperactividad inducida con anfetaminas en ratones, que pretende imitar la manía (o algunas veces la psicosis), al menos con objeto de inducir agitación psicomotora. Otro posible modelo de manía en ratones se creó al trastocar un gen importante de los ritmos circadianos, CLOCK.<sup>38</sup> Entre las características similares a la manía en ratones se encuentran una marcada disminución del sueño y un aumento de la actividad, así como un aumento de los efectos «gratificantes» de la cocaína, que curiosamente son cambios que se normalizan con la administración de litio. Las alteraciones del ritmo circadiano han sido un foco de investigación porque se observan clínicamente con frecuencia en individuos con TBP.<sup>39</sup> Recientemente, se han reportado otros modelos animales basados en la investigación genética, con síntomas tanto depresivos como maníacos. En general, los resultados de los modelos animales de TBP ponen de relieve las limitaciones del uso de roedores para estudiar esta enfermedad afectiva.

## **Estudios post mortem**

Otro abordaje al estudio del TBP se basa en estudios post mortem de cerebros de pacientes bipolares. Los estudios neuropatológicos indican una disminución de la densidad o morfología de los oligodendrocitos.<sup>40</sup> Otros estudios evalúan cambios en la expresión genética. Entre las principales advertencias con este abordaje figuran la sensibilidad de estos estudios a la manipulación post mortem de las muestras y la forma de morir (p. ej., duración del período de agonía), así como la dificultad para distinguir los efectos de los fármacos de aquellos debidos a la enfermedad primaria. Sin embargo, estos estudios muestran diferencias entre los cerebros de pacientes bipolares y los de los controles normales. Por ejemplo, un pequeño estudio encontró una regulación negativa de genes relacionados con la mielinización y oligodendrocitos similares a los observados en los cerebros de pacientes con esquizofrenia.<sup>41</sup> Otros datos post mortem recientes indican cambios en la acetilación de las histonas en algunos individuos con TBP.<sup>42</sup>

## **Estudios de neuroimagen**

Las imágenes estructurales del cerebro han identificado diferencias regionales en múltiples estructuras cerebrales en pacientes bipolares, principalmente en áreas corticales y subcorticales relacionadas con los circuitos límbicos. Mientras que los estudios de la corteza prefrontal en su conjunto no fueron concluyentes, una serie de casos clínicos encontró una disminución del volumen en determinadas regiones en pacientes bipolares (revisado por Strakowski et al.<sup>43</sup>). Entre las estructuras subcorticales, quizás los hallazgos más constantes son el volumen aumentado del estriado y la amígdala. Cabe destacar que los datos de cohortes de gemelos y pacientes con inicio precoz de la enfermedad indican que los cambios en el núcleo estriado pueden representar un marcador de «rasgo» de bipolaridad, presentes de forma temprana en el proceso de la enfermedad.

Las imágenes funcionales en el TBP se complican por la necesidad de tener en cuenta los cambios en los estados de ánimo, y particularmente por las dificultades prácticas para la obtención de imágenes en pacientes verdaderamente maníacos. Se han observado diferencias regionales relacionadas con el estado de ánimo en áreas de la corteza prefrontal; por ejemplo, un estudio encontró una disminución de la perfusión de la corteza prefrontal subgenual durante la depresión y un aumento de su perfusión durante la manía.<sup>44</sup> Se han observado incrementos similares en la perfusión de los ganglios basales en los pacientes maníacos.<sup>45</sup> El estudio de pacientes bipolares eutímicos brinda la posibilidad para elucidar posibles marcadores de rasgos de bipolaridad. En uno de esos estudios, con pacientes bipolares sometidos a una terapia cognitiva, mostraron una mayor activación que los controles sanos en regiones como la corteza prefrontal ventrolateral y la amígdala.<sup>46</sup>

Entre los estudios neuroquímicos aplicados al TBP se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM). Hasta la actualidad, no se han identificado de forma constante patrones reproducibles para vincular ligandos serotoninérgicos o dopaminérgicos (revisado por Strakowski et al.<sup>43</sup>). Varios estudios con ERM han mostrado una disminución de la concentración de N-acetil aspartato (NAA), considerada una medida de la salud neuronal, en la corteza prefrontal.<sup>47</sup> Asimismo, se han identificado, en los ganglios basales y cíngulo anterior, aumentos de colina (considerada un marcador de la integridad de la membrana celular).<sup>48</sup> Finalmente, también se han descrito cambios regionales en otros metabolitos (p. ej., lactato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA]/glutamato).<sup>49</sup> En conjunto, estos resultados describen un nuevo patrón de anomalías metabólicas, aunque su naturaleza precisa aún es incierta.

## **Estudios genéticos**

La relación familiar del TBP fue establecida en numerosos estudios que indicaban que, entre los miembros de la familia de primer grado de individuos con TBP, el riesgo de TBP era entre 7 y 10 veces superior al encontrado en la población general.<sup>50</sup> Cabe destacar que el riesgo de TDM también se incrementaba aproximadamente el doble. Los estudios con gemelos indican que se hereda hasta el 80% del riesgo de padecer un TBP. Los estudios familiares y de gemelos también indican una superposición del riesgo de esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo (v. [capítulo 63](#)). Estudios recientes utilizan datos del genoma completo para calcular el porcentaje de riesgo de TBP explicado por la frecuente variación genética (hasta del 30%) y proporcionan más apoyo que explica la superposición genética del TBP con la esquizofrenia, el TDM y otras enfermedades psiquiátricas.

Hasta la fecha, al menos seis áreas del genoma han sido identificadas por su implicación en el riesgo de TBP, incluidas una subunidad de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. Otros estudios de deleciones o duplicaciones cromosómicas más raras aún no han identificado de manera constante áreas de riesgo.

Un área de investigación relacionada es el papel de los cambios epigenéticos en el TBP —en particular, modificaciones de la cromatina—. La adversidad temprana puede aumentar el riesgo de TBP,<sup>51</sup> y tanto el estrés agudo como el crónico pueden ejercer efectos epigenéticos.<sup>52</sup> Curiosamente, algunos psicotrópicos, como la clozapina, parecen influir en la expresión de las enzimas modificadoras de la cromatina.<sup>53</sup>

## **Evaluación, y pruebas diagnósticas y analíticas**

### **Diagnóstico del trastorno bipolar**

El diagnóstico del TBP se basa en una cuidadosa evaluación clínica para identificar episodios maníacos, hipomaníacos, mixtos o depresivos mayores actuales o previos. Un estudio señala que muchos pacientes esperan 10 años o más para un diagnóstico «correcto» de TBP, aunque esta cifra puede aumentar si se incluyen los pacientes cuyo episodio inicial es depresivo.<sup>54</sup> Se han desarrollado varias herramientas para facilitar el diagnóstico, pero ninguna sustituye a la detallada anamnesis sobre el estado de ánimo y los síntomas asociados de cada tipo de episodio.

Un aspecto crucial e inadvertido del diagnóstico del TBP es la importancia de la evaluación longitudinal. A pesar de una cuidadosa recogida de la historia clínica, en el contexto de un episodio agudo puede ser a veces difícil llegar a un diagnóstico definitivo. Por ejemplo, un paciente deprimido puede decir que «siempre» está deprimido y olvidarse de los períodos de exaltación del estado de ánimo relacionados con la hipomanía.

### **Diagnóstico diferencial**

Varios trastornos de los ejes I y II pueden imitar el TBP; enfermedades médicas habituales también pueden producir síntomas de un trastorno del estado de ánimo. Los siguientes apartados revisan los diagnósticos específicos que deben considerarse en el diagnóstico diferencial, pero se aplican en muchos casos varios principios. En primer lugar, el diagnóstico requiere la identificación de trastornos del estado de ánimo, no simplemente síntomas aislados de manía o depresión. Así, el paciente que consume drogas y manifiesta «cambios en su estado de ánimo» no necesariamente será diagnosticado de un TBP. En segundo lugar, el seguimiento longitudinal es a menudo la clave para aclarar el diagnóstico. Aunque resulta difícil de aplicar en la práctica clínica, la voluntad del médico de llegar a un diagnóstico provisional y de volver a visitar al paciente una vez que se han recogido otros datos evita, en parte, la presión inadecuada de hacer un diagnóstico inmediato con datos incorrectos.

### **Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo**

Mientras que la psicosis es frecuente en pacientes bipolares, la característica clave que distingue la esquizofrenia del TBP es la presencia de síntomas psicóticos fuera de los episodios de alteración del estado de ánimo, lo que no se observa en el TBP. En pacientes



psicóticos y agitados de forma aguda, puede ser difícil distinguir un episodio psicótico esquizofrénico de un estado mixto bipolar. En estos casos, será necesario un seguimiento longitudinal para esclarecer el diagnóstico: en un paciente bipolar, los síntomas psicóticos deben resolverse junto con los síntomas relacionados con la alteración del estado de ánimo. Los pacientes esquizoafectivos, como los pacientes bipolares, pueden sufrir episodios depresivos y maníacos. Sin embargo, una vez más la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de un episodio de alteración del estado de ánimo define el diagnóstico como un trastorno psicótico primario más que como uno afectivo, es decir, se trataría de un trastorno esquizoafectivo en lugar de un TBP.

### **Trastorno de depresión mayor**

Para distinguir un TDM de un TBP será necesaria una detallada anamnesis para excluir síntomas mixtos y episodios previos de exaltación del estado de ánimo. Para la evaluación transversal, como es el caso de un paciente que tiene un primer episodio, no hay una única característica (aparte de identificar un episodio previo) que distinga la depresión bipolar del TDM. El problema del primer episodio es particularmente importante dado que hasta dos tercios de los pacientes con TBP recuerdan un episodio depresivo que precede a un episodio maníaco. Hay, sin embargo, unas características que pueden ayudar a estratificar el riesgo, entre las que se encuentran los síntomas actuales y factores sociodemográficos/longitudinales.

Entre los síntomas actuales, los correspondientes a la depresión atípica –es decir, los signos neurovegetativos «inversos» (como el aumento del apetito o el deseo de ingerir hidratos de carbono y la hipersomnia)– se han asociado con la depresión bipolar. Sin embargo, las características depresivas atípicas son también frecuentes en individuos con un TDM, y se ha cuestionado la coherencia de la depresión atípica en sí. Del mismo modo, algunos autores señalan que la irritabilidad durante un episodio depresivo es un marcador de bipolaridad. Desde luego, la irritabilidad debe conllevar una nueva anamnesis en busca de síntomas mixtos/maníacos, pero la alta prevalencia de irritabilidad durante los episodios depresivos obliga nuevamente a que no se utilice esta para hacer un diagnóstico. Las características psicóticas pueden verse más frecuentemente en el TBP que en el TDM, aunque aquí tampoco son diagnósticas. Por último, una comparación de individuos con TDM o TBP que participan en ECA encontró que la gravedad de la depresión en general fue mayor entre los sujetos bipolares, siendo en este grupo más frecuente la ansiedad psíquica que los síntomas somáticos.

Entre otros factores de riesgo, quizás el mejor descrito sean los antecedentes familiares (v. apartado sobre factores de riesgo, anteriormente en este capítulo). Otro factor de riesgo suficientemente investigado es el inicio de la enfermedad a una edad precoz. En general, la edad media de inicio del TDM es posterior a la del TBP. Por tanto, las personas con síntomas del estado de ánimo más precoces –especialmente en la infancia o en la adolescencia– deben seguirse estrechamente en busca de un posible TBP. La mayor recidiva de los episodios depresivos también se ha asociado con el TBP.

### **Trastornos de ansiedad**

Distinguir la ansiedad del TBP se complica por la alta tasa de morbilidad asociada: la identificación de un trastorno no excluye el otro. El 85-90% de los individuos que

respondieron a una encuesta informaron de al menos un trastorno de ansiedad asociado;<sup>1</sup> y un gran estudio de cohortes de pacientes con TBP mostró una morbilidad asociada de alrededor del 60%.<sup>18</sup> Entre los procesos mórbidos asociados más frecuentes pueden encontrarse las fobias sociales, la ansiedad generalizada, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno de angustia. Una consideración infravalorada es que los pacientes con ansiedad grave pueden presentar síntomas sugestivos de manía o hipomanía. En particular, muchos pacientes ansiosos manifiestan tener pensamientos acelerados o padecer agitación psicomotora. Estos síntomas son a menudo intermitentes y empeoran cuando los pacientes están más ansiosos, lo que puede ayudar a distinguirlos de aquellos pacientes con un TBP.

### **Trastorno por consumo de drogas**

Al igual que con la ansiedad, las tasas de aparición simultánea de los trastornos por consumo de drogas y el TBP son bastante elevadas; determinar que un paciente tiene un trastorno por consumo de drogas no descarta la necesidad de detectar un TBP, y viceversa. Entre el 40 y el 60% de los pacientes con TBP manifiestan un trastorno por consumo de drogas a lo largo de su vida, siendo el consumo de alcohol el más frecuente.<sup>1,18</sup> El reconocimiento del TBP se complica dado que las sustancias consumidas pueden causar síntomas que imitan tanto la depresión y la manía como los estados mixtos. Por ejemplo, el consumo excesivo de cocaína no solo conduce a una conducta insensata/arriesgada, sino que a menudo se asocia con una disminución de la necesidad de dormir, un lenguaje verborreico o una conducta social aumentada y un aumento de la impulsividad en otros dominios. Del mismo modo, la impulsividad experimentada durante un período de exaltación del estado de ánimo puede aumentar la probabilidad del consumo de drogas.

La enseñanza tradicional sostiene que el TBP puede reconocerse en pacientes con un trastorno por consumo de drogas mediante la identificación de episodios de alteración de su estado de ánimo durante los períodos de sobriedad. Sin embargo, esto no tiene en cuenta el frecuente fenómeno de los síntomas depresivos que se producen al inicio del período de sobriedad, así como el hecho de que muchos pacientes no logran alcanzar un período prolongado de sobriedad durante el cual un episodio de alteración de su estado de ánimo pueda ser detectado. Puede ser más útil considerar que los síntomas del estado de ánimo alterado entre los individuos no bipolares suelen limitarse e ir en paralelo a los períodos de intoxicación o abstinencia de la droga. Así, por ejemplo, un paciente puede mostrarse impulsivo, agitado y eufórico tras un consumo excesivo de cocaína, pero estos síntomas deben ser simultáneos al curso de la intoxicación y es poco probable que persistan días después del último consumo de cocaína. En la práctica, puede resultar complicada la identificación definitiva de un TBP en un paciente con consumo frecuente y abundante de drogas.

### **Trastorno de la personalidad límite**

Se solapan muchos síntomas entre las definiciones del DSM-5 del TBP y el trastorno de la personalidad límite.<sup>55</sup> Entre las características comunes destacadas se encuentran la irritabilidad, la labilidad, la impulsividad y el suicidio. Estas características pueden ser particularmente difíciles de distinguir en un paciente en el que se sospecha un ciclado rápido actual,<sup>56</sup> con rápidas fluctuaciones de su estado de ánimo. Sin embargo, deben tenerse en cuenta varios aspectos de la presentación. En primer lugar, los síntomas de los trastornos de

la personalidad suelen ser más generalizados y menos episódicos, y, aunque pueden mejorar y recidivar con el tiempo, normalmente no «remiten» como lo hace un episodio de alteración del estado de ánimo. En segundo lugar, mientras que los pacientes límite probablemente cumplen múltiples criterios maníacos o depresivos, no se espera que cumplan los criterios completos en un momento dado –es decir, sufrir un episodio hipomaníaco o maníaco completo–.

### **Manía secundaria**

En 1978, un grupo de médicos describieron una pequeña cohorte de pacientes que desarrollaban síntomas maníacos en el contexto de una enfermedad médica, especialmente después de la toma de ciertos fármacos, como los corticoesteroides.<sup>57</sup> Normalmente, en estos casos otras pistas nos indican que el culpable no es un TBP per se: un inicio tardío en un paciente sin síntomas de alteración de su estado de ánimo previos, una correlación temporal estrecha con una medicación previamente administrada, o la presencia de otros síntomas neurológicos o sistémicos. Como se señalará más adelante, a menudo se justifica un tratamiento médico adicional cuando estas características están presentes.

### **Enfermedad del espectro bipolar**

Los síntomas habituales del TBP, incluidas la irritabilidad, la labilidad emocional y la impulsividad, también se observan en otros muchos trastornos psiquiátricos. Esta observación ha llevado a algunos autores a especular sobre el concepto de un espectro bipolar: es decir, los tipos I y II del TBP formarían un continuo con otros trastornos (como el consumo de drogas y los trastornos por atracón).<sup>58</sup>

El concepto de espectro bipolar se invoca a menudo en individuos con un TDM recidivante, particularmente en aquellos con características clínicas sugestivas de TBP: por ejemplo, en pacientes con irritabilidad o enfermedad muy recidivante.<sup>59</sup> En estos casos se justifica por analogía el empleo de tratamientos farmacológicos bipolares, al suponer que el TDM recidivante que no responde a los antidepresivos podría responder a un fármaco como el litio. Hasta la actualidad, si bien el espectro bipolar es un concepto atractivo, no está claro que sea científicamente útil. En particular, investigaciones recientes indican que la enfermedad del espectro bipolar, tal como se aplica habitualmente, tiene poca o ninguna validez predictiva.<sup>60</sup>

## **Consecuencias de un diagnóstico erróneo**

Con la creciente atención puesta en reconocer el TBP, también deben tenerse en cuenta las consecuencias de su diagnóstico erróneo. Algunos tratamientos farmacológicos bipolares pueden ser eficaces en el tratamiento de otros trastornos, pero en general un paciente diagnosticado incorrectamente que presenta un TBP probablemente no recibirá un tratamiento adecuado. Además, estos tratamientos conllevan cierto grado de toxicidad, a la que estos pacientes pueden ser expuestos innecesariamente.

## **Papel de las pruebas diagnósticas (incluidos la neuroimagen y otros biomarcadores)**

En la actualidad, no hay una prueba útil que permita diagnosticar el TBP ni tampoco un indicador pronóstico. Un estudio de los hallazgos radiográficos de pacientes psiquiátricos subrayó la falta de utilidad de la obtención de imágenes cerebrales en poblaciones no seleccionadas. Sin embargo, estas pruebas pueden ser útiles en el contexto diagnóstico adecuado, para descartar enfermedades médicas sistémicas que contribuyen a la denominada manía secundaria u otros síntomas de alteración del estado de ánimo. El tratamiento médico debe considerarse en las presentaciones del TBP que parecen ser atípicas (p. ej., con un inicio tardío de la enfermedad, asociado a signos neurológicos o en presencia de otras enfermedades sistémicas). Para el tratamiento de los síntomas depresivos, véase el [capítulo 29](#). Para los síntomas maníacos/hipomaníacos, la resonancia magnética (RM) ayuda a descartar un accidente cerebrovascular o un tumor; un electroencefalograma (EEG) rara vez es útil (debido a su escasa sensibilidad) para descartar una epilepsia del lóbulo temporal.

## Herramientas para la detección, el diagnóstico y el seguimiento

De manera sorprendente, no ha sido validada de forma convincente ninguna prueba de detección del TBP en poblaciones clínicas. Uno de los instrumentos frecuentemente recomendados para mejorar el diagnóstico del TBP es el cuestionario de trastornos del estado de ánimo (MDQ, Mood Disorder Questionnaire).<sup>61</sup> Este cuestionario cumplimentado por el paciente incorpora esencialmente los criterios del DSM de la manía y la depresión. Un estudio poblacional de validación en el que los resultados del MDQ se compararon con los criterios de la entrevista clínica estructurada para el diagnóstico (SCID, Structured Clinical Interview for Diagnosis) indicaban que su sensibilidad era escasa (28%) y su especificidad, del 97%. Una herramienta similar es la escala diagnóstica del espectro bipolar,<sup>62</sup> que también utiliza el autorreporte para su detección. Al igual que con cualquier medida de detección, su validez depende de la prevalencia del trastorno en la población evaluada. En general, ambas medidas son adecuadas para descartar el TBP cuando la probabilidad previa es baja (aproximadamente un 10% de prevalencia, como pudo observarse en una cohorte de pacientes deprimidos), con un valor predictivo negativo del 92 al 97%, pero no son útiles para confirmar el diagnóstico, con un valor predictivo positivo de solo el 16% –es decir, la tasa de falsos positivos es extremadamente alta–. Por tanto, ninguna de estas dos medidas puede sustituir la anamnesis, incluida una correcta recogida de la historia clínica. Pueden ser más útiles al iniciar el diagnóstico del TBP, por ejemplo, cuando los pacientes los cumplimentan en la sala de espera de una consulta.

La mayoría de las herramientas de evaluación en la investigación del TBP se basan en criterios del DSM. Aunque son engorrosas de usar en su totalidad en la práctica clínica habitual, los módulos del estado de ánimo y psicosis de la SCID requieren relativamente poco entrenamiento para usarse y son útiles para asegurar la evaluación completa de los episodios de alteración del estado de ánimo.

Para evaluar los síntomas depresivos se dispone de medidas validadas de autorreporte (Beck Depression Inventory, Quick Inventory of Depressive Symptoms) y escalas de evaluación médica (Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D], Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]). Cabe destacar que ni la MADRS ni los 17 puntos de la HAM-D incorporan los signos neurovegetativos inversos, y en la última escala el insomnio destaca de forma importante, lo que parece limitar su aplicación en la depresión bipolar. Las medidas

de autorreporte han sido menos correctamente validadas para el TBP, aunque no hay ninguna razón para pensar que tendrían un rendimiento diferente en esta población. Por último, se ha adaptado la escala de 7 puntos de la Clinical Global Impression (CGI) al TBP, con un estudio que indica que puede detectar la mejoría clínica en estudios aleatorizados que no se detecta con otras escalas de evaluación.<sup>63</sup> Las medidas de autorreporte de la depresión pueden ser aplicadas para controlar clínicamente la respuesta al tratamiento o describir los síntomas residuales.

Los síntomas maníacos se caracterizan normalmente con la Young Mania Rating Scale (YMRS), una escala de evaluación médica, o por la Mania Rating Scale, dirigida a estudiar la manía derivada del trastorno de ansiedad social (TAS). Aunque se ha desarrollado un modelo de autorreporte de la YMRS, debido a que la percepción del paciente de sus síntomas puede estar afectada<sup>64</sup> y los pacientes pueden tender a minimizar sus síntomas durante los episodios de hipomanía/manía, su utilidad podría ser limitada, particularmente entre los pacientes gravemente enfermos.

En algunos casos, pueden realizarse gráficos diarios del estado de ánimo ([fig. 30-2](#)) para cuantificar el grado de exaltación o depresión del estado de ánimo. En este enfoque, los pacientes valoran la extensión de sus síntomas maníacos y depresivos cada día, junto con otros detalles, como el cumplimiento terapéutico y el horario del sueño. Más allá de los gráficos en papel, una serie de diarios electrónicos del estado de ánimo ahora hacen posible que su control sea relativamente simple. El valor de estos gráficos es principalmente el de la medición de los cambios sintomáticos a lo largo del tiempo en respuesta a diferentes intervenciones o el de la identificación del ciclado del estado de ánimo.

Figura 30-2 Gráfico del estado de ánimo. DLN, dentro de los límites normales. (Fuente: [www.manicdepressive.org/images/moodchart.pdf](http://www.manicdepressive.org/images/moodchart.pdf). © G.S. Sachs, MD, 1993.)

## Tratamiento

Entre los objetivos del tratamiento del TBP se encuentran la remisión de los episodios agudos y la prevención de las recidivas.<sup>65</sup> Menos obvio, pero también fundamental, dada la posible cronicidad de los síntomas y la cantidad de efectos secundarios de muchos fármacos, el tratamiento tiene como objetivo prevenir las consecuencias del TBP, incluidos el deterioro funcional<sup>21</sup> y el suicidio.

### Determinación del estado de ánimo y de la gravedad de los síntomas

No puede dejar de enfatizarse la importancia de caracterizar el estado de ánimo antes de iniciar el tratamiento. Por ejemplo, los pacientes en estado mixto pueden padecer un estado de ánimo depresivo y la falta de indagación de síntomas maníacos puede resultar en un tratamiento inadecuado (como iniciar un tratamiento antidepresivo). En términos más generales, la caracterización de los síntomas es importante en el control de la respuesta al tratamiento, especialmente dada la prevalencia de una respuesta parcial o incompleta al tratamiento y las consecuencias (en términos de deterioro funcional y riesgo de recidiva) de una respuesta incompleta.



Las estrategias terapéuticas suelen dividirse en dos fases: una fase aguda (centrada en la eliminación o el control de los síntomas agudos) y una fase de mantenimiento (centrada en la prevención de las recaídas y la maximización de la funcionalidad). En cierta medida, esta dicotomía es falsa: a menudo se seleccionan los tratamientos de las fases agudas sin perder de vista su utilidad futura en la fase de mantenimiento, mientras que los tratamientos de mantenimiento a menudo requieren un reajuste para controlar los síntomas residuales o subumbrales. Sin embargo, proporcionan un marco útil para la consideración de las opciones terapéuticas.

## **Estrategias terapéuticas**

El número de intervenciones farmacológicas disponibles para el tratamiento del TBP ha aumentado en la última década, con un mayor empleo de anticonvulsivos y antipsicóticos. Muchas de estas intervenciones continúan siendo activamente estudiadas, especialmente las empleadas en la fase de mantenimiento del tratamiento. Se han desarrollado múltiples directrices o algoritmos para ayudar al médico en el tratamiento basado en la evidencia científica del TBP. A escala internacional, varios grupos han desarrollado sus propias directrices, entre ellas la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) y la British Association for Psychopharmacology (BAP). En general, estas directrices son especialmente coherentes en su enfoque terapéutico. Una reciente aportación son las Clinical Practice Guidelines del Department of Veterans Affairs estadounidense, publicadas en 2010. El siguiente apartado resume los tratamientos basados en la evidencia científica de cada fase de la enfermedad. Para obtener más detalles, incluida la información sobre la posología y la seguridad, se remite al lector interesado a los capítulos que tratan sobre las opciones terapéuticas individuales (v. [capítulos 42](#), [43](#) y [48](#)). Las discusiones tradicionales de la farmacoterapia bipolar se basan en el concepto del estabilizador del estado de ánimo, y son utilizados con más frecuencia el litio, el valproato y, en algunos casos, la carbamacepina. Sin embargo, al ampliarse en la última década la farmacopea del tratamiento bipolar, este término es menos útil y más difícil de definir.<sup>66</sup> En la siguiente exposición, se abordan las diversas intervenciones en lugar de su eficacia para alcanzar unos objetivos terapéuticos específicos: el tratamiento agudo frente a la prevención de la recaída, y la depresión frente a la manía.

## **Estrategias generales de tratamiento**

La mayoría de las guías comienzan enfatizando el valor de la psicoeducación y las estrategias de control de la enfermedad, las cuales son apoyadas por múltiples ECA.<sup>67-69</sup> Estos enfoques se centran en educar a los pacientes sobre la enfermedad y especialmente en el reconocimiento de los síntomas, la comprensión y el cumplimiento terapéutico. Estudios recientes apoyan especialmente la utilidad de las intervenciones cognitivas y conductuales basadas en terapias de grupos.

## **Abordaje de la manía**

Como con cualquier episodio agudo, el primer elemento del control de la manía es asegurar la seguridad de los pacientes y de las personas de su entorno, para lo cual puede requerirse su ingreso. Debe descartarse la presencia de factores médicos precipitantes (incluyendo el

consumo de drogas) de la manía. Deben suspenderse los antidepresivos, que pueden precipitar o exacerbar la manía.

Se han establecido múltiples fármacos de primera línea para la manía ([fig. 30-3](#)). Entre los que tienen mayor evidencia de eficacia se encuentran el litio, el valproato y los antipsicóticos de segunda generación (ASG). Entre los ASG, parece existir poca diferencia en su eficacia.<sup>70</sup> Si se utilizan solos o en combinación normalmente depende de la gravedad de la enfermedad –la terapia combinada puede tener una eficacia ligeramente superior–. Si un solo fármaco no logra la mejoría en un corto período de tiempo, se puede añadir un segundo fármaco, o puede cambiarse al paciente a un fármaco de primera línea alternativo. Se han estudiado numerosos tratamientos farmacológicos en la manía. Los ECA indican que la gabapentina, el topiramato y la lamotrigina no son eficaces en el tratamiento agudo (v. [capítulo 48](#)). Las benzodiacepinas se utilizan a veces como tratamiento adyuvante en los pacientes maníacos, concretamente para reducir la agitación y facilitar el sueño, habiéndose demostrado en los ECA una mayor eficacia que placebo para la agitación.

Figura 30-3 Algoritmo terapéutico del trastorno bipolar –actualmente hipomaníaco/maníaco–. (Copyright 2005, Texas Department of State Health Services, todos los derechos reservados.)

Una importante pregunta de interés clínico ha sido si la combinación de múltiples fármacos antimaníacos conseguiría una mejor respuesta que la monoterapia. Los metaanálisis indican un beneficio moderado en la eficacia de la terapia combinada, aunque esto deba ser sopesado frente al aumento de los efectos adversos.<sup>70</sup> En general, se prefiere la monoterapia en pacientes menos enfermos, mientras que la terapia combinada se usa en aquellos que están más enfermos (p. ej., en pacientes ingresados).

### **Abordaje de los estados mixtos**

El tratamiento de los estados mixtos es similar al de los estados maníacos. La mayoría de los antipsicóticos atípicos (APA) muestran una eficacia similar en manías mixtas y aisladas. Aunque un estudio señaló que el litio podría ser menos eficaz en estos pacientes que en la manía eufórica, esto no constituye en modo alguno un hallazgo constante. El valproato y los APA generalmente parecen tener una eficacia similar en todos los estados maníacos.<sup>70</sup> De manera similar, los fármacos antimaníacos generalmente muestran una eficacia similar frente a la manía psicótica, pero los antipsicóticos suelen ser aconsejados como monoterapia o en terapia combinada en estos pacientes.

El abordaje de los estados mixtos generalmente es similar al de la manía. Un estudio señaló que el litio era relativamente menos eficaz en la manía mixta que en la manía eufórica.<sup>71</sup>

### **Abordaje de la depresión**

Múltiples estrategias desarrolladas en ECA han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión bipolar ([fig. 30-4](#)). Se ha indicado la eficacia del litio, el valproato y la carbamacepina, pero esta no ha sido establecida definitivamente en ECA (v. [capítulos 47 y 48](#)). Múltiples ASG, incluidos la quetiapina y la olanzapina (este último en combinación con fluoxetina), así como la lurasidona, fueron más efectivos que placebo.<sup>25,72</sup> Un estudio comparativo encontró una mejoría ligeramente superior con la combinación olanzapina-

fluoxetina que con la lamotrigina, a pesar de una mejor tolerancia en el grupo que recibió la lamotrigina.<sup>73</sup> El fármaco anticonvulsivo lamotrigina también ha sido ampliamente estudiado en la depresión bipolar, con marcadas aunque no consistentes evidencias científicas de su beneficio (v. [capítulo 48](#)), excepto en combinación con litio.<sup>74</sup>

Figura 30-4 Algoritmo para el tratamiento del trastorno bipolar –actualmente deprimido–. (Copyright 2005, Texas Department of State Health Services, todos los derechos reservados.)  
→ SUSTITUYE A LAS DIRECTRICES DE 2010 DE LOS VETERANS AFFAIRS

Se desconoce la eficacia de los antidepresivos en pacientes ya tratados con un fármaco profiláctico/antimaníaco, como el litio. Un estudio en el que se administró paroxetina o imipramina frente al placebo, además del litio, no logró encontrar un beneficio del tratamiento antidepresivo, excepto en un análisis secundario en el que se evaluaron los individuos con niveles de litio más bajos (menos de 0,8 mEq/l).<sup>75</sup> En el mayor estudio realizado hasta la actualidad, la combinación del bupropión o la paroxetina junto con estabilizadores del estado de ánimo tradicionales tampoco aportó ningún beneficio en comparación con placebo.<sup>76</sup>

Además, los antidepresivos parecen aumentar el riesgo de viraje –es decir, la transición directa a estados maníacos, hipomaníacos o mixtos–. Si bien el riesgo de «viraje» a un estado de manía no es mayor que el de placebo cuando estos medicamentos se usan junto con un estabilizador del estado de ánimo tradicional,<sup>76,77</sup> en ausencia de pruebas de su eficacia, la mayoría de las guías indican que lo mejor sería evitarlos. Sin embargo, las recientes declaraciones de consenso de expertos reconocen que algunas personas con TBP pueden beneficiarse de antidepresivos junto con estabilizadores del estado de ánimo.<sup>78</sup> Es decir, los antidepresivos pueden beneficiar a algunos pacientes individualmente, aunque no benefician a los pacientes bipolares en su conjunto; por ejemplo, no se ha determinado si mejoran los síntomas de ansiedad asociados en estos pacientes.

### **Abordaje del tratamiento de mantenimiento**

La mayoría de los estudios con pacientes en tratamiento con litio y valproato indican que son eficaces en la prevención de las recidivas de los episodios de alteración del estado de ánimo. Se discute la dosis terapéutica adecuada para cada uno y su beneficio relativo en la prevención de la recidiva maníaca frente a la depresiva.<sup>79,80</sup> Dos ECA también demostraron la eficacia de la lamotrigina en la prevención de la recidiva depresiva<sup>81</sup> (v. [capítulo 48](#)). La evidencia del beneficio en la prevención de la recidiva maníaca fue mucho más discreta. También se ha demostrado que numerosos ASG evitan la recidiva de episodios de alteración del estado de ánimo. A pesar de la eficacia de estas intervenciones, el TBP sigue siendo muy recidivante en muchos pacientes, siendo los síntomas residuales de alteración del estado de ánimo uno de los principales factores de riesgo ([fig. 30-5](#)).

Figura 30-5 Curva de supervivencia (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder [STEP-BD]). (Tomado de Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder [STEP-BD], *Am J Psychiatry* 163:217–224, 2006.)

Al igual que en el tratamiento agudo, se desconoce el papel de los antidepresivos en la fase de mantenimiento. Como se señaló previamente, los antidepresivos pueden contribuir a un aumento en la frecuencia de las alteraciones del estado de ánimo. Por otro lado, un estudio señaló que la suspensión de los antidepresivos en pacientes que alcanzaron la remisión se asoció con un mayor riesgo de recidiva. En la práctica, la mayoría de las pautas señalan que deben evitarse los antidepresivos en el tratamiento a largo plazo cuando sea posible. También se ha señalado que un tratamiento prolongado con benzodicepinas puede aumentar el riesgo de recidiva.<sup>82</sup>

## **Utilización de intervenciones psicosociales**

Las intervenciones psicosociales han recibido una creciente atención en el tratamiento del TBP, con algunos estudios, no todos, que demuestran su eficacia. En un gran estudio multicéntrico, las intervenciones que incluían terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia interpersonal/de ritmo social (IPSRT, interpersonal/social rhythm therapy) y terapia familiar aumentaron las tasas de recuperación de un episodio agudo.<sup>83</sup> Por el contrario, la IPSRT no mostró ningún beneficio agudo en otro estudio aleatorio.<sup>84</sup>

Un enfoque de psicoeducación grupal que incorpora elementos de la TCC también redujo la recidiva en un gran estudio.<sup>69</sup> Un estudio que aplicó la IPSRT durante episodios agudos encontró una baja recidiva independientemente de si la IPSRT continuó una vez controlado ese episodio.<sup>84</sup> Por otro lado, un gran ECA que empleó la TCC no encontró ningún beneficio en la prevención de las recidivas,<sup>85</sup> mientras que otro no redujo las recidivas por encima del primer año,<sup>86</sup> a pesar de la evidencia de su rentabilidad.<sup>87</sup>

Este patrón ha persistido en estudios más recientes: algunos, pero no todos, encuentran beneficios, similares a los encontrados en los estudios de farmacoterapia aguda.

## **Consideraciones especiales en el tratamiento**

### **Características evolutivas**

Los síntomas psicóticos son frecuentes durante los episodios maníacos y depresivos.<sup>18</sup> El tratamiento habitual incluye el uso de un antipsicótico, aunque al menos un estudio sugirió la eficacia similar del valproato en la manía psicótica.<sup>88</sup> Se desconoce si estos pacientes requieren tratamiento continuo con un antipsicótico después del episodio agudo.

Existen escasas pruebas que apoyen la creencia generalizada de que el ciclado rápido se asocia con una respuesta diferente al tratamiento. Por tanto, la mayoría de las pautas terapéuticas indican el uso de intervenciones adecuadas al tipo de estado de ánimo presente o predominante (p. ej., para la manía, la hipomanía, la depresión y el estado mixto), realizando un esfuerzo concreto en evitar el uso de antidepresivos habituales. Los médicos también serán alentados a considerar y abordar otros factores que pueden contribuir al ciclado, incluidos el consumo de drogas y enfermedades tiroideas.

### **Enfermedades psiquiátricas y médicas concomitantes**

El consumo y la dependencia del alcohol son extremadamente frecuentes entre los pacientes bipolares, y requieren el tratamiento concomitante. Un ECA indicó la eficacia del ácido

valproico en pacientes bipolares con consumo de alcohol.<sup>89</sup> Las estrategias conductuales también han demostrado ser efectivas. En general, el manejo de la morbilidad asociada al TBP ha sido poco estudiado a pesar de su prevalencia.

## **Trastorno bipolar tipo II**

Salvo algunas excepciones, casi todos los ECA que evalúan el TBP se han centrado en pacientes bipolares I y la evidencia científica en pacientes bipolares II es muy limitada.<sup>90</sup> Por tanto, las recomendaciones terapéuticas normalmente indican que los pacientes bipolares II sean tratados «por analogía» –es decir, una vez que estas intervenciones han demostrado su eficacia en el TBP tipo I–. Los dos estudios controlados con placebo de la administración de la quetiapina en la depresión bipolar incluyeron a pacientes tanto con TBP tipo I como con TBP tipo II, con resultados agrupados que indican menos beneficio entre los individuos con un TBP tipo II.

## **Embarazo**

La mayoría de los estudios demuestran que, en término medio, el riesgo de recidiva no aumenta ni disminuye durante el embarazo. Sin embargo, el período posparto constituye un momento de riesgo de recidiva muy aumentado, presentando las pacientes bipolares un riesgo concreto de sufrir una psicosis posparto. Se desconoce si esto es el resultado de los cambios hormonales u otros factores (como la interrupción del sueño) durante el período posparto. El tratamiento del TBP durante el embarazo no se ha incluido en este capítulo, por lo que se remite al lector interesado al trabajo de Viguera et al.<sup>91</sup> En general, todas las estrategias de tratamiento farmacológico conllevan algún riesgo para el feto, aunque esto debe ponderarse frente a las consecuencias sustanciales de la recidiva durante o después del embarazo.

## **Infancia, adolescencia y pacientes geriátricos**

Independientemente de la precisión con la que se pueda diagnosticar el TBP en la infancia, estudios retrospectivos en adultos demuestran que muchas personas con TBP presentaban síntomas antes de los 18 años.<sup>18</sup> Como tal, sigue siendo necesario entender si las intervenciones bipolares de adultos son seguras y eficaces en niños. En poblaciones geriátricas, generalmente se adoptan enfoques terapéuticos similares, pero se presta más atención a las posibles toxicidades farmacológicas. Así, por ejemplo, se puede utilizar el litio pero en dosis más bajas, asumiendo que los niveles de litio en el cerebro pueden no correlacionarse correctamente con sus niveles plasmáticos. En concreto, estudios de farmacovigilancia señalan que los APA pueden aumentar el riesgo de ictus en pacientes de más edad, en particular pacientes con demencia, por lo que en este grupo de pacientes el uso de ASG requiere más precaución.

## **Pronóstico**

En comparación con otras enfermedades médicas crónicas y recidivantes, hay muy pocos datos que orienten a los médicos a la hora de estimar un pronóstico. Las pocas características diagnósticas asociadas con el pronóstico diferencial rara vez se reproducen, excepto en



algunos casos. Un mayor número de episodios recientes, o de días con presencia de enfermedad en el año anterior, parecen predecir una recidiva más precoz.<sup>92</sup> Tampoco es de extrañar que los síntomas residuales del estado de ánimo –tanto maníacos como depresivos– después de un episodio agudo sean predictivos de una recidiva más precoz.

La aparición precoz de síntomas del estado de ánimo se ha asociado con una evolución más grave de la enfermedad, una mayor cronicidad y recidivas.<sup>18</sup> Un estudio también indicó que los individuos con un primer episodio depresivo en lugar de maníaco también podrían tener un mayor riesgo de presentar una evolución crónica y depresiva.<sup>93</sup>

Una pregunta pendiente de respuesta es si las intervenciones dirigidas a esos factores pronósticos que pueden ser modificables podrían mejorar el pronóstico. Por ejemplo, un tratamiento más intensivo de los síntomas residuales del estado de ánimo para conseguir la remisión, como se ha enfatizado en el TDM, podría reducir el riesgo de recidivas, aunque esto no ha sido oficialmente estudiado.

## **Enfermedades médicas concomitantes entre los pacientes bipolares**

Una preocupación persistente es la observación de que los pacientes bipolares presentan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por múltiples causas, no solo por suicidio.<sup>20,94</sup> En concreto, muestran una alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular (incluidas obesidad, hiperlipidemia y diabetes), con un riesgo agravado por mayores tasas de tabaquismo en comparación con la población general. Se han señalado varias explicaciones para esta morbilidad asociada: puede ser otra característica del trastorno en sí o una consecuencia del pobre mantenimiento de la salud derivado de su enfermedad crónica. Además, muchos tratamientos de primera línea del TBP pueden precipitar o exacerbar estos factores de riesgo. Con el descubrimiento de que variantes genéticas de los canales de calcio se asocian con el riesgo de TBP, también es posible que los efectos sistémicos de estas variantes genéticas hayan pasado desapercibidos. De hecho, el aumento de la tasa de migraña en los individuos con TBP puede representar una de esas morbilidades asociadas.

## **Controversias**

### **Niño bipolar**

Quizás ningún área de investigación y práctica clínica del TBP haya suscitado tanta controversia como el diagnóstico y tratamiento del TBP en niños y adolescentes. Dos cuestiones clave en debate son la fiabilidad del diagnóstico de TBP, especialmente en los niños más pequeños, y la validez de este diagnóstico –es decir, hasta qué punto los niños diagnosticados con TBP crecerán hasta convertirse en adultos con un TBP–. Estas cuestiones suelen combinarse con otros problemas como la administración a los niños de psicotrópicos que aún no están bien estudiados en esta población. Estudios transversales/retrospectivos indican que muchos adultos bipolares presentaban síntomas cuando eran niños, mientras que pequeños estudios prospectivos indican que los niños diagnosticados de un TBP a menudo seguirán presentando síntomas y evolucionarán hacia la enfermedad bipolar. Para entender realmente la continuidad entre el TBP infantil y el del adulto, se requerirán estudios de

cohortes prospectivos a largo plazo. Dichos estudios pueden establecer definitivamente la validez del TBP en la infancia al evaluar el porcentaje de niños diagnosticados de un TBP cuyos síntomas persisten hasta la edad adulta.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543–552.
2. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):53–59.
3. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293–299.
4. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):465–470.
5. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2003;5(4):231–242.
6. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(Suppl. 2):II73–II76.
7. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2222–2227.
8. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, et al. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):969–978.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Evolution of the bipolar-unipolar concept. Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
10. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001;67(1–3):3–19.
11. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, et al. Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10(5):255–275.

12. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73(1–2):133–146.
13. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry.* 1976;11(1):31–42.
14. Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995;152(3):385–390.
15. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, et al. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord.* 2000;61(1–2):13–22.
16. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(3):261–269.
17. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):19–28.
18. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. 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):875–881.
19. Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry.* 2000;176:76–82.
20. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(9):844–850.
21. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007;9(1–2):183–196.
22. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274(5288):740–743.
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(6):530–537.
24. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, et al. The McLean first-episode psychosis project: six month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull.* 1992;18:172–185.

25. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079–1088.
26. Swann AC. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(Suppl. 3):6–10.
27. Schneck CD, Miklowitz DJ, Calabrese JR, et al. Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Am J Psychiatry*. 2004;161(10):1902–1908.
28. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28–40.
29. Lee HC, Tsai SY, Lin HC. Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: a population-based study. *J Affect Disord*. 2007;97(1–3):61–69.
30. Myers DH, Davies P. The seasonal incidence of mania and its relationship to climatic variables. *Psychol Med*. 1978;8(3):433–440.
31. Rihmer Z. Season of birth and season of hospital admission in bipolar depressed female patients. *Psychiatry Res*. 1980;3(3):247–251.
32. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, et al. Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):17–23.
33. Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, et al. Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(6):510–517.
34. Oepen G, Baldessarini RJ, Salvatore P, et al. On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary. *J Affect Disord*. 2004;78(1):1–9.
35. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5(3):169–179.
36. Harris TJ, Peifer M. Decisions, decisions: beta-catenin chooses between adhesion and transcription. *Trends Cell Biol*. 2005;15:234–237.
37. Kato T, Kubota M, Kasahara T. Animal models of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(6):832–842.

38. Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(15):6406–6411.
39. Dallaspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11:488–493.
40. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, et al. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res*. 2004;67(2–3):269–275.
41. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*. 2003;362(9386):798–805.
42. Covington HE, 3rd, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron*. 2011;71:656–670.
43. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):105–116.
44. Drevets WC, Price JL, Simpson Jr JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824–827.
45. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000;48(11):1045–1052.
46. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, et al. A preliminary FMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9):1734–1740.
47. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, et al. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47(6):475–481.
48. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 2):207–216.
49. Dager SR, Friedman SD, Parow A, et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(5):450–458.
50. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123(1):48–58.
51. Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):829–836: doi:10.4088/JCP.11m06912.

52. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9:519–525: 10.1038/nn1659.
53. Kurita M, Holloway T, Garcia-Bea A, et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat Neurosci*. 2012;15:1245–1254: doi:10.1038/nn.3181.
54. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(10):804–808: quiz 809.
55. Paris J. Borderline or bipolar? Distinguishing borderline personality disorder from bipolar spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2004;12(3):140–145.
56. Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. *CNS Drugs*. 2005;19(7):557–569.
57. Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(11):1333–1339.
58. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517–534.
59. Benazzi F. Is there a continuity between bipolar and depressive disorders? *Psychother Psychosom*. 2007;76(2):70–76.
60. Perlis RH, Uher R, Ostacher M, et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(4):351–360: doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.179.
61. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1873–1875.
62. Ghaemi SN, Miller CJ, Berv DA, et al. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord*. 2005;84(2–3):273–277.
63. Williamson D, Brown E, Perlis RH, et al. Clinical relevance of depressive symptom improvement in bipolar I depressed patients. *J Affect Disord*. 2006;92(2–3):261–266.
64. Ghaemi SN, Pope Jr HG. Lack of insight in psychotic and affective disorders: a review of empirical studies. *Harv Rev Psychiatry*. 1994;2(1):22–33.
65. Hirschfeld RA, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(Suppl. 4):1–11.



66. Keck Jr P, Perlis RH, Otto M. The Expert Consensus Guidelines: Treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med (Special Report)*. 2004; 1–120.
67. Bauer MS, McBride L, Williford WO, et al. Collaborative care for bipolar disorder: part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv*. 2006;57(7):937–945.
68. Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, et al. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):500–508.
69. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):402–407.
70. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):509–516.
71. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(4):530–536.
72. Calabrese JR, Keck Jr PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351–1360.
73. Brown EB, McElroy SL, Keck Jr PE, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(7):1025–1033.
74. van der Loos MLM, Mulder PGH, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):223–231: Published online 2008 December 30.
75. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906–912.
76. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1711–1722.
77. Post RM, Leverich GS, Nolen WA, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord*. 2003;5(6):396–406.

78. Grande I, Bernardo M, Bobes J, et al. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol* available on CJO2013. doi:10.1017/S1461145713001168.
79. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1155–1159.
80. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):272–275.
81. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):432–441.
82. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, et al. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):194–2010.
83. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):419–426.
84. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):996–1004.
85. Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;188:313–320.
86. Lam DH, Hayward P, Watkins ER, et al. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):324–329.
87. Lam DH, McCrone P, Wright K, et al. Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *Br J Psychiatry*. 2005;186:500–506.
88. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(4):142–146.
89. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, et al. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):37–45.
90. Suppes T, Dennehy EB. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl. 10):29–33.

91. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, et al. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry*. 2002;47(5):426–436.
92. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):217–224.
93. Perlis RH, Delbello MP, Miyahara S, et al. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder participants. *Biol Psychiatry*. 2005;58(7):549–553.
94. Merikangas KR, Cui L, Kattan G, et al. Mania with and without depression in a community sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(9):943–951.