

# **TESIS DOCTORAL**

“Evaluación de la presencia de síntomas afectivos en una cohorte de pacientes con Trastorno Bipolar: un estudio de seguimiento prospectivo hasta 18 meses”

## **Doctoranda**

Consuelo de Dios Perrino  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid

## **Directora**

Dra. Elena Ezquiaga Terrazas  
Profesora Asociada  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma  
Madrid



En effet, on ne suit pas avec assez de soin, en général, la marche des maladies mentales. Le plus souvent on se contente d'observer un malade dans un moment donné et non dans tout le cours de son affection. Il en résulte que, dans cette direction de l'observation, on fait figurer ces malades tantôt parmi les maniaques, tantôt parmi les mélancoliques, selon le moment où on les observe. D'autre part, il est rare que le médecin se trouve placé dans des conditions assez favorables pour pouvoir suivre le même malade pendant de longues années. De plus, comme cette forme de maladie mentale, dans les deux périodes qui la constituent, ne présente pas ordinairement le degré d'intensité de la manie et de l'aliénation partielle proprement dites, il s'esnuit naturellement que les malades de ce genre restent souvent dans la société.

**FALRET, Jean-Pierre. Des maladies mentales et des asiles d'aliénés. Leçons cliniques et considérations générales**  
Paris : J.-B. Baillière, 1864

*“En efecto, en general no se hace un seguimiento cuidadoso de la evolución de las enfermedades mentales. A menudo uno se conforma con observar al enfermo en un determinado momento y no a lo largo de todo el curso de su afección. El resultado es que, con esta forma de observación, se clasifica a los pacientes como maníacos, o como melancólicos, según el momento. Por otra parte, es raro que el médico se encuentre en condiciones favorables para hacer un seguimiento del mismo enfermo durante muchos años. Además, esta forma de enfermedad mental, en los dos períodos que la constituyen, no presenta de ordinario del grado de intensidad de la manía y de la enajenación parcial propiamente dichas, y la consecuencia natural es que los enfermos de este tipo permanecen con frecuencia en la sociedad”.*



## **Dedicatoria**

A José Luis, fuente continua de estímulo intelectual, de apoyo emocional y de ilusión por el trabajo.

A Martín y Manuel, que son más listos que su madre, con la firme recomendación de que ellos no demoren tanto hacer su tesis doctoral.



## **Agradecimientos**

A Elena Ezquiaga, por la dirección de esta tesis.

A ella y a Aurelio García, por compartir conmigo los datos de sus pacientes.

A Begoña Soler, por la conversión de los datos en algo inteligible.

A los “viejos y nuevos padres” de la Psiquiatría como ciencia médica, y a los que con especial dedicación, interés y entusiasmo han trabajado para un mejor conocimiento de la Enfermedad Maníaco Depresiva, de los Trastornos Bipolares, y en la ayuda a los enfermos y a sus familiares.

A los pacientes, a los que con demasiada frecuencia decimos que “están bien”, cuando no terminan de estarlo, y que merecen todos nuestros esfuerzos para que lo que afirmamos sea cierto.

# INDICE DE MATERIAS

Dedicatoria.....	6
Agradecimientos.....	8
Indice de tablas y figuras.....	11
Trastorno Bipolar: concepto y breve revisión histórica.....	13
Trastorno bipolar II.....	15
Episodios mixtos.....	16
Espectro maníaco-depresivo.....	18
Curso y pronóstico en el trastorno bipolar.....	20
Dificultades metodológicas.....	20
Recuperación, remisión, recaída, reagudización: definición.....	21
Síntomas subsindrómicos y depresión menor.....	21
<i>Variables asociadas a la presencia de síntomas subsindrómicos</i> .....	23
<i>Síntomas subsindrómicos y curso evolutivo</i> .....	23
Funcionamiento premórbido.....	24
Edad de inicio.....	26
Número de episodios.....	28
Frecuencia de los episodios y duración de los ciclos.....	30
Ciclación rápida.....	31
Polaridad.....	32
Desencadenantes de los episodios.....	35
Curso y pronóstico: estudios prospectivos modernos de cohortes.....	36
<i>Cohorte de Chicago</i> .....	36
<i>Cohorte del Hospital de McLean</i> .....	37
<i>Cohorte del NIMH</i> .....	40
<i>Cohorte UCLA</i> .....	43
<i>Cohorte de Cincinatti</i> .....	43
<i>Cohorte de la Stanley Foundation</i> .....	44
<i>Cohorte de Zurich</i> .....	45
<i>Cohorte del Jorvi Bipolar Study</i> .....	46
<i>Cohorte del Programa de Trastornos Afectivos de McMaster</i> .....	47
<i>Cohorte del STEP- BD</i> .....	47
<i>Cohorte de Barcelona</i> .....	52
<i>Cohorte EMBLEM</i> .....	54
Otras manifestaciones del desenlace a largo plazo.....	55
<i>Curso y pronóstico en el trastorno bipolar II</i> .....	55
Síntesis de la literatura previa.....	58
Justificación del estudio.....	60
Objetivos del estudio.....	61
Objetivo principal.....	61
Objetivos secundarios.....	61
Hipótesis de trabajo.....	62
Plan del estudio y procedimientos.....	62
Diseño global y plan de estudio.....	62
Características básicas de los instrumentos de medida.....	65
<i>MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional</i> .....	65
<i>Escala de Hamilton para la depresión</i> .....	65
<i>Escala de manía de Young</i> .....	66
<i>Escala de Impresión Clínica Global</i> .....	66
<i>Evaluación del estrés psicosocial</i> .....	66
<i>Escala de evaluación de la actividad global</i> .....	66
<i>Escala de adaptación social</i> .....	67
Cumplimiento terapéutico.....	67
Justificación del diseño del estudio.....	67
<i>Base de datos</i> .....	68
<i>Características de nuestras consultas</i> .....	68
Fiabilidad Interevaluador.....	68
Selección de la población del estudio.....	69



Criterios de inclusión .....	69
Criterios de exclusión.....	69
VARIABLES DE MEDIDA.....	70
<i>Variables primarias</i> .....	70
<i>Definición de las variables dependientes principales</i> .....	70
<i>Definiciones de Eutimia, Episodio afectivo, Síntomas subsindrómicos</i> .....	71
VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE RECLUTAMIENTO .....	73
<i>Datos sociodemográficos</i> .....	73
<i>Variables clínicas y psicosociales</i> .....	73
<i>Gestión de datos</i> .....	75
MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	76
<i>Descripción de la población de estudio</i> .....	76
<i>Método de análisis estadístico</i> .....	76
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	80
RESULTADOS.....	81
Descripción de la población incluida .....	81
<i>Datos sociodemográficos de los pacientes</i> .....	81
<i>Tipo de Trastorno Bipolar</i> .....	83
<i>Otros diagnósticos en el Eje I</i> .....	84
<i>Diagnóstico en el Eje II</i> .....	85
<i>Datos referentes a la salud física de los pacientes (Eje III)</i> .....	85
<i>Evaluación del estrés psicosocial (Eje IV) y de la actividad global de los pacientes (EEAG)</i> .....	87
Evaluación basal: datos referentes al trastorno bipolar .....	88
Correlaciones significativas entre las variables estudiadas .....	103
Evaluación basal: Datos clínicos y psicométricos.....	104
<i>Estado clínico de acuerdo con los criterios psicométricos establecidos</i> .....	105
<i>Variables asociadas a la “no eutimia” en el estado basal</i> .....	106
Análisis de seguimiento hasta 72 semanas.....	112
1. <i>Número total de visitas completadas</i> .....	112
2. <i>Valoración psicométrica en el seguimiento</i> .....	112
3. <i>Proporción de tiempo con síntomas</i> .....	120
3.1. <i>Análisis del porcentaje de tiempo medido en días</i> .....	120
3.2. <i>Proporción de visitas en No eutimia</i> .....	122
4. <i>Porcentaje de pacientes</i> .....	123
5. <i>Análisis de las variables relacionadas con el porcentaje de visitas con síntomas</i> .....	127
6. <i>Análisis de las variables asociadas a estar más tiempo en episodio, tiempo medido en días de seguimiento</i> .....	138
DISCUSIÓN .....	140
Fortalezas y limitaciones de este estudio .....	153
Conclusiones .....	155
Implicaciones de nuestro estudio .....	156
Anexo 1: Escalas de evaluación.....	158
Anexo 2: Hoja informativa y consentimiento informado.....	164
Bibliografía .....	167

## Índice de tablas y figuras

### Figuras

- Figura 1. Procedencia de los pacientes, 83
- Figura 2. Edad de inicio del TB, 91
- Figura 3. Edad de inicio según diagnóstico, 91
- Figura 4: Tiempo de evolución del TB, 92
- Figura 6. Polaridad predominante, 96
- Figura 7. Edad en el primer ingreso, 97
- Figura 8. Tiempo desde el inicio del trastorno bipolar hasta el comienzo del tratamiento psiquiátrico, 101
- Figura 9. Tiempo de evolución (en meses) del TB y nº de episodios, 105
- Figura 10. Tiempo de evolución y número de ingresos, 106
- Figura 11. Estado afectivo basal, 108
- Figura 12. Estado afectivo basal (subtipos), 108
- Figura 13. Eutimia frente a síntomas subsindrómicos, 110
- Figura 14. Puntuación media escala Hamilton-Depresión, 115
- Figura 15. Escala de Young y tipo de trastorno bipolar, 116
- Figura 16. Escala EEAG: media de puntuaciones, 117
- Figura 17. EEAG y estado clínico, 118
- Figura 18. EEAG y tipo de TB, 119
- Figura 19. Impresión Clínica Global Modificada, 120
- Figura 20. ICG Subescala para la depresión, 121
- Figura 21. ICG Subescala para la manía, 121
- Figura 22. Subescala General de la ICG y tipo de TB, 122
- Figura 23. Porcentaje de tiempo (en días) y tipo de síntomas, 123
- Figura 24. Estado afectivo en el seguimiento, porcentaje de visitas, 125
- Figura 25. Porcentaje de casos no eutímicos (ITT), 125
- Figura 26. Porcentaje de pacientes eutímicos, según diagnóstico, 126
- Figura 27. Porcentaje de pacientes eutímicos según sexo, 127
- Figura 28. Estado afectivo en el seguimiento, 128

### Tablas

- Tabla 1. Protocolo del estudio, 64
- Tabla 2. Datos sociodemográficos, 84
- Tabla 3. Características sociodemográficas según procedencia, 85
- Tabla 4. Tipo de Trastorno Bipolar, 86
- Tabla 5. Edad en el momento del registro y tipo de TB, 86
- Tabla 6. Otros diagnósticos en Eje I, 87
- Tabla 7. Presencia de enfermedad física, 87
- Tabla 8. Enfermedades físicas codificadas, 88
- Tabla 9. Índice de Masa Corporal (IMC), 88
- Tabla 10. Estrés Psicosocial (Eje IV), 89
- Tabla 11 Puntuación EEAG, 90
- Tabla 12. Tiempo (en meses) hasta el diagnóstico de TB, 93
- Tabla 13\|. Episodios previos, 93
- Tabla 14. Número de episodios, 94
- Tabla 15. Episodios en el último año, 94
- Tabla 16. Polaridad inicial por sexos, 95
- Tabla 17. Proporción de pacientes con ingresos previos, por diagnóstico, 98
- Tabla 19. Síntomas psicóticos previos y actuales, 98

- Tabla 20. Abuso de tóxicos y de alcohol en la actualidad (excluyendo tabaco), 99**
- Tabla 21. Antecedentes familiares psiquiátricos, 100**
- Tabla 22. Antecedentes de tratamiento, 102**
- Tabla 23. Tratamiento previo con eutimizantes, 103**
- Tabla 24. Pacientes CSM frente a pacientes hospitalarios, 103**
- Tabla 25. Pacientes con más o menos de 12 meses de seguimiento, 104**
- Tabla 26. Datos psicométricos basales, globales y por sexos, 107**
- Tabla 27. Estado afectivo basal, 107**
- Tabla 28. Eutimia frente a no eutimia, variables asociadas, 109**
- Tabla 29. Síntomas subsindrómicos frente a eutimia, variables asociadas, 111**
- Tabla 30. Episodio frente a síntomas subsindrómicos, variables asociadas, 112**
- Tabla 31. Número de pacientes en cada visita, 114**
- Tabla 32. Puntuación Media de la Escala de Hamilton y tipo de trastorno bipolar, 115**
- Tabla 33. Media de puntuación en la Escala de Young para la manía, 116**
- Tabla 34. Escala EEAG, 117**
- Tabla 35. EEAG y estado afectivo basal, 118**
- Tabla 36. Puntuación media escala EEAG y tipo de trastorno bipolar, 119**
- Tabla 37. Impresión Clínica Global Modificada para el TB, 120**
- Tabla 38. ICG-D (depresión) y tipo de trastorno bipolar, 120**
- Tabla 39. ICG-M (manía) y tipo de trastorno bipolar, 121**
- Tabla 40. ICG- G (General) y tipo de trastorno bipolar, 122**
- Tabla 41. Porcentaje de tiempo (en días) sintomáticos, 72 semanas de seguimiento, 123**
- Tabla 42. Porcentaje de visitas con síntomas, 72 semanas de seguimiento, 124**
- Tabla 43. Eutimia frente a no eutimia, según tipo de trastorno bipolar, 126**
- Tabla 44. Porcentaje de pacientes eutímicos, según sexo, 127**
- Tabla 45. Estado afectivo en el seguimiento, porcentaje de pacientes, 128**
- Tabla 46. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en NO eutimia, 130**
- Tabla 47. Porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos, en función del tiempo en seguimiento, 131**
- Tabla 48. Síntomas subsindrómicos y variables relacionadas, 132**
- Tabla 49. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas de seguimiento con cualquier tipo de episodio, 134**
- Tabla 50. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio depresivo, 135**
- Tabla 51. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio maniaco, 136**
- Tabla 52. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio hipomaniaco, 137**
- Tabla 53. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio mixto, 139**
- Tabla 54. Variables asociadas al tiempo (en días) con síntomas, 141**

Fe de erratas: La figura 5 y la tabla 18 no existen

## Trastorno Bipolar: concepto y breve revisión histórica

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno crónico y recurrente que se caracteriza por fluctuaciones patológicas del estado del ánimo. Las fases de la enfermedad incluyen episodios maníacos e hipomaniacos, depresivos y mixtos. Estos episodios interfieren de forma significativa en la vida cotidiana del paciente y en su entorno, con importante repercusión en su salud y calidad de vida.

El TB tipo I (que cursa con fases de manía y depresión) presenta una prevalencia a lo largo de la vida entre el 0,5 y 1,6% según los distintos estudios <sup>1-4</sup>, mientras que la del TB tipo II (con hipomanía y depresión) oscila entre el 0,9 y 1,6%<sup>1, 5</sup>. Si se consideran síntomas subumbrales y trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún TB específico, esta cifra puede ascender al 2,4% <sup>6</sup>.

Las raíces del concepto de trastorno bipolar hay que buscarlas en la Grecia clásica. Los médicos y filósofos de la era prehipocrática identificaron la depresión y los períodos de exaltación patológica como entidades morbosas. Hipócrates fue el primero en describir de forma sistemática la manía y la melancolía. Areteo de Capadocia, posteriormente, reconoció que la manía y la melancolía no eran sino formas diferentes de una misma enfermedad<sup>7</sup>.

Son dos psiquiatras franceses de mediados del siglo XIX, Jean Pierre Falret - con su descripción de la “folie circulaire”<sup>8</sup> - y Jules Baillarger - que describió la “folie à double forme”<sup>9</sup>-, quienes sientan las bases del concepto actual de trastorno bipolar<sup>7, 10</sup>. Falret consideraba que era una enfermedad incurable y que seguía un curso evolutivo regular.

Emil Kraepelin<sup>11</sup>, padre de la psiquiatría moderna, clasificó las psicosis endógenas y diferenció la enfermedad maníaco depresiva – con una evolución más favorable y con un menor deterioro- de la esquizofrenia o “Dementia Praecox”. La enfermedad maníaco depresiva incluía todos los trastornos afectivos, sin diferenciar claramente las “formas circulares”. Pensaba –en oposición a Falret- que el curso no era tan maligno, y que el patrón evolutivo no era tampoco tan regular. No obstante, como se señala en un editorial reciente<sup>12</sup>, Kraepelin, aun diferenciándolo del curso de la esquizofrenia, pensaba que en muchos pacientes con trastorno bipolar la recuperación funcional y sintomática entre los episodios tampoco era completa.

Basándose en los trabajos previos de Leonhard<sup>13</sup>, tres investigadores independientes establecen la separación vigente en la actualidad entre el trastorno bipolar y la depresión unipolar. Fue primero Angst<sup>14</sup> y, algo después, Perris<sup>10</sup> y Winokur<sup>15</sup>, quienes demostraron diferencias en el curso y las manifestaciones clínicas, así como en la historia familiar, que apoyaban dicha diferenciación. Años más tarde Dunner<sup>16</sup> diferenció el TB tipo I (con episodios maníacos o mixtos) del TB tipo II (solo episodios hipomaníacos), y Klerman<sup>17</sup> denominó TB III a los episodios maníacos o hipomaníacos secundarios al consumo de antidepresivos.

Kahlbaum<sup>18, 19</sup> describió tanto la ciclotimia como el trastorno esquizoafectivo, considerados actualmente dentro del espectro de los trastornos bipolares (aunque clasificados, en el caso del trastorno esquizoafectivo, como categoría intermedia con la esquizofrenia en las clasificaciones oficiales).

En los últimos años asistimos a un resurgir del concepto de enfermedad maníaco depresiva. Hay autores que resaltan los aspectos comunes de los trastornos afectivos, y creen que no es la polaridad, sino el carácter recurrente de estos trastornos, lo que les diferencia de otras entidades diagnósticas. Estos autores defienden que volvamos a hablar de “enfermedad maníaco-depresiva”, que incluiría tanto las depresiones recurrentes como el trastorno bipolar<sup>20</sup>.

El DSM IV<sup>21</sup> admite cuatro subtipos de trastorno bipolar: I, II, Ciclotimia y TB no especificado. Excluye al trastorno esquizoafectivo del grupo de los trastornos bipolares.

La CIE-X<sup>22</sup> identifica el trastorno bipolar I y “otros trastornos bipolares”. La ciclotimia la incluye en el grupo general de trastornos afectivos, mientras que el trastorno esquizoafectivo tipo bipolar, al igual que en el caso del DSM IV, se coloca en una sección diferenciada tanto de los trastornos esquizofrénicos como de los trastornos afectivos.

El concepto de trastorno bipolar es pues un concepto dinámico, que aún hoy en día suscita polémica, con temas y aspectos no cerrados, sujetos a la necesidad de realizar más estudios y alcanzar un consenso en las definiciones, la clínica y los criterios diagnósticos.

Cabe no obstante resaltar que, como se demuestra en diversas investigaciones<sup>23-27</sup>, es este un diagnóstico muy estable a lo largo del tiempo, en especial en el caso del trastorno bipolar tipo I.

Como sugieren diversos autores<sup>28</sup>, es necesario que las futuras clasificaciones DSM V y CIE XI mejoren y redefinan los criterios diagnósticos para los trastornos bipolares, y que incorporen la evaluación dimensional como complemento a los criterios diagnósticos categoriales. Otros datos a incorporar en la valoración diagnóstica se refieren a la historia familiar, las exploraciones complementarias –de laboratorio, de neuroimagen, neuropsicológicas o marcadores genéticos, entre otros–, así como la respuesta a los tratamientos. Y, por último, el reciente concepto de “estadificación” (staging model) aplicado a enfermedades psiquiátricas crónicas, como el trastorno bipolar, aportará sin duda un especificador de curso a tener en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes y planificar su tratamiento<sup>29, 30</sup>.

En los siguientes apartados de este trabajo se pasa a exponer y analizar brevemente algunos de los aspectos más controvertidos en la actualidad dentro del concepto y la definición de los trastornos bipolares. Asimismo se analizan el curso evolutivo y el desenlace de los pacientes con trastorno bipolar, destacando posibles factores que influyen en su desarrollo, y resumiendo los datos de los principales estudios de seguimiento de cohortes de las últimas décadas.

## **Trastorno bipolar II**

Como se ha recordado recientemente<sup>31</sup>, Ewald Hecker (1898) fue uno de los primeros en describir un tipo de pacientes que presentaban lo que él consideraba una forma peculiar de ciclotimia, con períodos depresivos prolongados y episodios de excitación más breves y menos intensos. Fue Dunner<sup>16</sup> quien denominó trastorno bipolar II a este cuadro clínico y lo diferenció del TB I.

Actualmente el trastorno bipolar II es reconocido oficialmente como trastorno mental en el DSM-IV-TR, pero no así en la clasificación CIE-X, que lo incluye en una categoría inespecífica denominada “Otros trastornos bipolares”. Ello puede reflejar la controversia aún existente, con razones tanto para apoyar su diferenciación respecto al trastorno bipolar I y la depresión recurrente, como para no apoyarlo<sup>32</sup>.

Los criterios diagnósticos de trastorno bipolar II exigen que existan episodios de hipomanía sin episodios maníacos. Es necesario que la intensidad y gravedad de los síntomas hipomaniacos no sea suficiente como para interferir significativamente en

el funcionamiento del sujeto o como para hacer necesaria su hospitalización; este último punto es importante para diferenciarlo del episodio maníaco. Este aspecto referido a la hospitalización había sido señalado por Dunner y colaboradores<sup>33</sup>. La hospitalización, en los pacientes bipolares II, solo se produciría en los episodios depresivos, al igual que los síntomas psicóticos o el déficit funcional significativo. Se ha criticado que la fiabilidad de este diagnóstico en el ámbito clínico puede no ser muy elevada<sup>20</sup>, ya que la definición de “interferencia significativa en el funcionamiento del sujeto” es imprecisa y vaga en el DSM IV.

De otra parte, se exige una duración de 4 días o más para la hipomanía, si bien algunos autores encuentran que puede ser válido ampliar este criterio e incluir los episodios hipomaníacos de menor duración<sup>34-38</sup>; en su día, Dunner y cols. exigían al menos dos días de duración de los síntomas<sup>16</sup>

Otros aspectos controvertidos del diagnóstico se refieren al no reconocimiento de la hipomanía sin euforia<sup>39</sup>, así como la importancia de los síntomas atípicos en el reconocimiento de la hipomanía<sup>40, 41 42</sup>

El fenotipo clínico de los pacientes con trastorno bipolar II es, pues, similar al de los pacientes con trastorno bipolar I, lo que sugiere que estos trastornos se presentan dentro de un espectro clínico de enfermedad afectiva. Sin embargo, estudios empíricos<sup>43</sup> demuestran que son suficientemente distintos en la evolución a largo plazo – lo que se aborda más adelante en este trabajo- como para apoyar el mantenimiento de los dos trastornos como entidades diferentes en las clasificaciones diagnósticas .

## **Episodios mixtos**

En la clínica se ven pacientes que no presentan cuadros de manía o de depresión puros sino que manifiestan síntomas del polo contrario simultáneamente. Aunque previamente algunos autores de la primera mitad del siglo XIX, como Heinroth y Griesinger, habían descrito “estados mixtos” de melancolía y excitación<sup>44</sup>, fue sin embargo Emil Kraepelin<sup>45</sup> quien desarrolló y amplió el concepto y la descripción de los episodios mixtos. Su alumno Wilhelm Weygand fue el primero en publicar un libro con el título de “Estados Mixtos”<sup>46</sup>, basándose en las descripciones y publicaciones

de su maestro. Kraepelin señaló que podía haber diversos grados de depresión en la manía (p.e., manía ansiosa o depresiva, manía con pobreza de pensamiento y manía estuporosa) así como diversos grados de manía en la depresión (p.e, depresión excitada y depresión con fuga de ideas). Para Kraepelin, estos estados podían ser indicativos de un período de transición (de la manía a la depresión, o viceversa) o bien ser estados autónomos que no indicaban cambio. Sin embargo, aún hoy en día no hay unanimidad en cuanto a su aceptación como estado clínico diferenciado. Prueba de ello puede ser la reciente anécdota de la no publicación de una guía para el diagnóstico de los estados mixtos por parte de la Internacional Society for Bipolar Disorders (ISBD) por no haber alcanzado el consenso necesario por parte de los revisores para su publicación<sup>47</sup>.

Dependiendo de la definición que se utilice, entre el 20 y el 74% de los pacientes con trastornos afectivos presentan episodios mixtos en algún momento de su evolución<sup>48, 49</sup>. Otros estudios indican que hasta un tercio de los pacientes con trastorno bipolar se presentan con un episodio índice mixto<sup>50</sup>. Sin embargo, las clasificaciones actuales siguen sin reflejar suficientemente esta variedad posible en los estados mixtos, lo que conlleva dificultades en su diagnóstico. El DSM IV-TR<sup>21</sup> exige, para el diagnóstico de episodio mixto, que el paciente cumpla a la vez criterios diagnósticos para episodio depresivo mayor y de episodio maníaco, casi cada día durante un mínimo de una semana. Debe además acompañarse de interferencia significativa en el funcionamiento del sujeto, o bien síntomas psicóticos u hospitalización, y debe excluirse que los síntomas se deban a la acción directa de una sustancia o condición médica. Para la CIE X<sup>22</sup> los episodios mixtos se caracterizan por la presencia simultánea de un patrón rápidamente alternante (por ejemplo, en horas) de síntomas maníacos y depresivos prominentes durante al menos dos semanas. Además, el paciente debe presentar un antecedente bien definido de un episodio previo depresivo, maníaco, hipomaníaco o mixto.

Dadas las dificultades que en la práctica clínica representan estas definiciones tan estrictas, algunos autores han descrito otros cuadros mixtos. La manía disfórica o hipomanía disfórica se describe en aquellos pacientes que presentan un síndrome completo maníaco o hipomaníaco, respectivamente, con al menos tres síntomas depresivos simultáneamente<sup>51</sup>. Akiskal y Benazzi<sup>52, 53</sup> han definido la depresión mixta para identificar a los pacientes que tienen un síndrome completo de depresión mayor junto a síntomas hipomaníacos o maníacos que no cumplen criterios de



episodio completo. La intrusión del temperamento en un episodio afectivo de polaridad opuesta da lugar, según Akiskal<sup>54-57</sup> a los cuadros mixtos: temperamento depresivo más manía psicótica, temperamento ciclotímico más depresión mayor, y temperamento hipertímico más depresión mayor. Se han evaluado asimismo las distintas dimensiones del síndrome maníaco, que incluye en una proporción importante de pacientes síntomas depresivos acompañantes<sup>58</sup>.

La presencia de cuadros mixtos se ha asociado a mayor riesgo autolítico<sup>59, 60</sup>, a mayor riesgo de comorbilidad con abuso de sustancias<sup>61</sup>, a una recuperación más lenta de los episodios agudos<sup>62</sup> y mayor tendencia a la cronicidad<sup>63</sup>. Otros autores señalan su relación con el sexo. Las mujeres con TB I presentan mayor probabilidad de tener episodios depresivos y mixtos que los varones<sup>64</sup>. En un seguimiento prospectivo a dos años de 908 pacientes con TB, Suppes y colaboradores encontraron diferencias significativas tanto en la prevalencia de hipomanía mixta (más prevalente en las mujeres que en los varones) como en su fenomenología (mayor frecuencia de irritabilidad y agitación en los varones frente a más síntomas depresivos acompañando a la hipomanía en las mujeres<sup>39</sup>).

## **Espectro maníaco-depresivo<sup>20</sup>**

Dado el carácter crónico y recurrente de los trastornos afectivos, algunos autores sugieren que puede ser adecuado incluirlos en el concepto de trastornos del espectro afectivo. Kraepelin defendía la existencia de un continuum entre la enfermedad unipolar y la enfermedad bipolar. Desde otra perspectiva, el espectro es una manera de conceptualizar las relaciones entre una enfermedad afectiva plenamente desarrollada, ya sea bipolar o unipolar, y los estados más leves o las características del temperamento<sup>20</sup>.

Algunos estudios han demostrado que en los trastornos bipolares y en la depresión unipolar existen características comunes en cuanto a su evolución, y no solo por su carácter cíclico y recurrente. Por ejemplo, Judd y cols<sup>34, 65, 66</sup> encuentran que los pacientes con depresión mayor están sintomáticos aproximadamente el 60% del

tiempo de seguimiento en semanas, los pacientes con trastorno bipolar II el 57% y los pacientes con trastorno bipolar I el 47%. En los tres grupos de pacientes, el curso sintomático a largo plazo está dominado por los síntomas depresivos, especialmente síntomas depresivos menores o subsindrómicos. Además, los síntomas fluctúan en cuanto a su intensidad frecuentemente en un mismo paciente, pasando de síndromico a subsindrómico tanto en los pacientes bipolares como en los unipolares, todo lo cual refuerza el carácter dimensional de estos trastornos y refuerza también la existencia de un espectro amplio de trastornos afectivos con una relación estrecha entre la bipolaridad y la depresión unipolar recurrente<sup>67-69</sup>.

El problema radica en cómo definir los casos más leves dentro del espectro bipolar, los que se sitúan en los extremos y no se adecúan a los criterios diagnósticos de las clasificaciones actuales. Es el caso de los trastornos llamados del espectro bipolar “suave”, pero también de aquellos que se sitúan más próximos a la psicosis y a veces son difíciles de diferenciar de otros trastornos psicóticos, como la esquizofrenia.

Se ha sugerido la incorporación al futuro DSM V de una visión dimensional de los trastornos bipolares, que además incorpore la búsqueda sistemática de los signos “no maníacos” de la bipolaridad<sup>70</sup>. Entre estos signos “no maníacos” destacan:

- Hipomanía o manía inducida por antidepresivos
- Variables de curso: edad de comienzo temprana ( antes de los 20 años), inicio en el postparto, episodios muy recurrentes (>5 episodios), la presencia de ciclación rápida, y los episodios de duración breve (<3 meses)
- Síntomas atípicos (aumento del sueño o del apetito), alteraciones psicomotoras, síntomas psicóticos
- Historia familiar de trastorno bipolar en familiares de primer grado
- Presencia de estado depresivo mixto, es decir, episodio depresivo mayor con dos o más síntomas maníacos, excluyendo la agitación psicomotriz

Otros autores sugieren la aceptación del “espectro bipolar” como una categoría diagnóstica a considerar en aquellos pacientes que presentan al menos un episodio depresivo mayor previo, sin episodios maníacos o hipomaníacos espontáneos, pero que sí tienen o bien una historia familiar positiva de bipolaridad, o hipomanía o manía farmacógena, o bien otros criterios diagnósticos como el carácter recurrente

del trastorno, una personalidad hipertímica, síntomas atípicos de depresión, comienzo temprano, inicio en el postparto o tolerancia o no respuesta a varios ensayos con antidepresivos<sup>71</sup>.

## **Curso y pronóstico en el trastorno bipolar**

Uno de los principios de organización fundamentales en la clasificación de las psicosis ha sido, desde Emil Kraepelin, la creencia asumida por la gran mayoría de la comunidad científica de que la demencia praecox (esquizofrenia) tiende a ser crónica y evoluciona hacia un deterioro importante, mientras que la enfermedad maníaco depresiva es episódica y sigue un curso menos devastador. Desde hace unos años, las investigaciones han conducido a cuestionar este principio. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto que una proporción elevada de pacientes tienen una evolución crónica, con frecuentes recaídas y recurrencias, y presencia de síntomas subsindrómicos<sup>34, 66, 72-77</sup>. Los pacientes con trastorno bipolar presentan dificultades en el ajuste social y laboral<sup>78</sup> y déficit cognitivos<sup>79-81</sup>, que se han relacionado no solo con la aparición de nuevas fases sino también con la presencia de sintomatología subsindrómica entre las mismas<sup>76, 82</sup>.

## **Dificultades metodológicas**

En el estudio de la evolución y el desenlace del trastorno bipolar, surgen dificultades que tienen que ver fundamentalmente con la selección de los pacientes, el diagnóstico, así como con la manera de recoger los datos evolutivos a lo largo del tiempo, tanto de forma retrospectiva como prospectiva<sup>20</sup>.

Hasta fechas recientes, los pacientes incluidos en los estudios eran habitualmente pacientes hospitalizados. Ello excluye a un significativo porcentaje de pacientes que padecen trastorno bipolar pero nunca son hospitalizados, e incluye a pacientes probablemente más graves, con más síntomas psicóticos y un curso más deteriorante, no representativos del grueso de los pacientes con trastorno bipolar. Este problema trata de resolverse en la actualidad con los estudios hechos en la comunidad. Algunos de estos estudios, no obstante, se han realizado con población

que acude a clínicas especializadas, lo que deja fuera a una proporción de pacientes no resistentes, menos graves o que no está recibiendo tratamiento.

En lo que se refiere al diagnóstico, algunos estudios no diferencian a los pacientes con trastorno bipolar de los pacientes con depresión unipolar recurrente. Además, hay muy pocos que incluyan pacientes con TB II. Los pacientes con trastorno esquizoafectivo representan otro subgrupo que da lugar a confusión a la hora de interpretar los resultados.

Por último, el problema de cómo recoger de forma fiable los datos evolutivos de los pacientes. Desde Kraepelin, se han sugerido diversas formas de documentar estos datos<sup>83</sup>. La mayor parte de los estudios recogen información de manera retrospectiva, con los problemas que ello conlleva a la hora de recordar los episodios, no solo los depresivos sino también los hipomaníacos y los maníacos. Algunas de las investigaciones más recientes tienen un diseño prospectivo y utilizan métodos que facilitan el registro adecuado de los datos tanto retrospectivos como prospectivos, como es el caso del Gráfico Vital<sup>84, 85</sup> o del Chrono-Record<sup>86</sup>

## **Recuperación, remisión, recaída, reagudización: definición**

Un reciente consenso<sup>87</sup> sobre el curso y la evolución del trastorno bipolar ha definido las distintas fases evolutivas de los pacientes con trastorno bipolar.

*Respuesta:* Puntuación igual o superior al 50% en una escala estándar de evaluación de los síntomas, sin empeoramiento significativo del otro polo.

*Remisión:* Síntomas ausentes o mínimos tanto de manía como de depresión durante al menos una semana. Remisión mantenida: duración de al menos 8 semanas (mejor, 12)

*Recaída/ Recurrencia:* Tras la remisión, el paciente presenta otro episodio.

*Reagudización (roughening):* El paciente vuelve a presentar síntomas (subsindrómicos).

## **Síntomas subsindrómicos y depresión menor**

La depresión menor es una categoría diagnóstica potencial que requiere validación. Está incluida en el DSM IV como trastorno propuesto para la investigación. Se

proponen como criterios diagnósticos la presencia de dos a cuatro síntomas de depresión durante al menos dos semanas, y se excluye a los pacientes con una historia previa de depresión mayor. Algunos autores apoyan su inclusión dentro de un espectro de trastornos depresivos<sup>88</sup>.

La depresión subsindrómica fue previamente definida para la depresión unipolar como un síndrome depresivo donde aparecen simultáneamente dos o más síntomas de depresión, casi todo o todo el tiempo, al menos durante dos semanas, asociado a disfunción social, en individuos que no reúnen criterios de depresión menor, depresión mayor o distimia<sup>89</sup>.

No hay uniformidad en la literatura respecto a los criterios para definir los síntomas subsindrómicos<sup>90</sup>. Son pacientes que no reúnen criterios clínicos de episodio de acuerdo a las clasificaciones actuales. Algunos autores los consideran un grado por encima de los llamados “síntomas menores”<sup>76</sup>, mientras que para otros son “síntomas menos graves que la hipomanía o la depresión”<sup>91</sup>. Las investigaciones que utilizan un método estandarizado de recogida de datos como el LIFE<sup>92</sup> consideran sintomatología subsindrómica o subumbral cuando el paciente no reúne criterios RDC de episodio afectivo<sup>66</sup>. En el estudio STEP (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder), los criterios son el cumplir 3 o más síntomas de intensidad moderada sin reunir criterios de episodio. En ambos casos se requiere que el paciente se haya recuperado previamente de su episodio afectivo. Algunos estudios utilizan criterios psicométricos<sup>93-95</sup>, o combinan criterios clínicos y psicométricos<sup>76, 77</sup>, para hablar de síntomas subsindrómicos.

Las investigaciones de la última década encuentran una elevada prevalencia de síntomas subsindrómicos en los pacientes con trastorno bipolar. Aún en entornos de tratamiento adecuado y controlado, el 38% de los pacientes recuperados de un episodio agudo presentan síntomas subsindrómicos en cualquier momento a lo largo del seguimiento de aproximadamente un año<sup>94</sup>; este porcentaje puede aún ser mayor en los pacientes con TB II<sup>96</sup>. Los pacientes pasan algo más del 25% del tiempo de seguimiento con síntomas subsindrómicos<sup>34, 66, 76, 77, 94, 97</sup>, proporción de tiempo que se confirma incluso en población adolescente<sup>98</sup>.

A pesar de ello, hasta muy recientemente este tema no ha sido demasiado estudiado. Cabe destacar las revisiones sobre el tema de Morris<sup>99</sup> y de Marangell<sup>100</sup>. Se analizan en estas revisiones los síntomas subclínicos interepisódicos en el trastorno bipolar, y se incluyen estudios longitudinales previos que han estudiado de

manera menos sistemática y con muestras menores que las investigaciones más recientes la presencia de síntomas subumbrales y residuales en el TB <sup>101-107</sup> .

### ***Variables asociadas a la presencia de síntomas subsindrómicos***

En la literatura no aparecen predictores claros de aparición o persistencia de síntomas subsindrómicos en el trastorno bipolar. Varios estudios no encuentran diferencias en cuanto al género, edad de inicio o duración de la enfermedad<sup>66, 108</sup>, ni con respecto a la polaridad del último episodio<sup>95</sup>. Sí parece haber una asociación con un peor nivel de funcionamiento previo, mayor duración del episodio índice y con la presencia de comorbilidad con abuso de drogas<sup>34, 66</sup>. En una reciente investigación sobre una muestra de 204 pacientes seguidos durante 18 meses, los predictores de síntomas subsindrómicos eran similares a los de episodios afectivos mayores. Destacan el número de episodios previos, menor tiempo transcurrido desde el último episodio, y mayor puntuación inicial en las escalas de evaluación de síntomas afectivos. Tampoco en este estudio se encuentra que los factores como el género, la edad, la edad de inicio del primer episodio u otras variables como la comorbilidad o el tratamiento con un estabilizador sean factores predictivos<sup>76</sup>. Keller y cols. encontraron que, en comparación con los pacientes con niveles de litio en sangre adecuados, los pacientes con litemias bajas tenían mayor prevalencia de síntomas subsindrómicos<sup>103</sup>. Otros estudios han encontrado también diferencias en cuanto a los tratamientos utilizados<sup>93</sup>, pero en general la evidencia es escasa.

### ***Síntomas subsindrómicos y curso evolutivo***

De acuerdo con la literatura existente, la persistencia de síntomas subsindrómicos influye en la evolución y el pronóstico de los pacientes con trastorno bipolar, como se comenta más adelante en este trabajo al hablar del número de episodios (página 22).

Destacaremos aquí su influencia en el funcionamiento laboral de los pacientes. Diversos estudios encuentran que la presencia de síntomas depresivos subsindrómicos se asocia a disfunción laboral importante. En un reciente trabajo que evalúa transversalmente el funcionamiento laboral de una cohorte de pacientes bipolares estables seguidos durante dos años, los pacientes con síntomas subsindrómicos depresivos presentan una discapacidad funcional similar a los

pacientes con episodio depresivo<sup>109</sup>. Los pacientes bipolares con discapacidad laboral consumen un 15% más de su tiempo con episodios y con síntomas subsindrómicos que los pacientes que no están discapacitados<sup>110</sup>. En estos pacientes, además, la capacidad de recuperación funcional es menor<sup>82, 111-114</sup>. Los síntomas subsindrómicos hipomaníacos podrían aumentar la funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar II<sup>115</sup>.

En un reciente estudio sobre la calidad de vida en pacientes con TB en comparación con la población general, se encontró que, aún en pacientes eutímicos, los síntomas depresivos subclínicos se asociaban a una menor calidad de vida<sup>116</sup>.

## **Funcionamiento premórbido**

Aunque no tan exhaustivamente estudiado como en el caso de la esquizofrenia, en los últimos años se empiezan a considerar los factores premórbidos y su relación con el curso y la evolución del trastorno bipolar<sup>117, 118</sup>.

Un estudio comparó el funcionamiento premórbido académico y social de pacientes hospitalizados con psicosis esquizofrénica, pacientes bipolares hospitalizados con síntomas psicóticos, y un grupo control sano a través de los recuerdos de las madres<sup>119</sup>. Se encontraron diferencias significativas entre los sujetos enfermos y los sanos, si bien más importantes en los pacientes esquizofrénicos, que mostraban un peor funcionamiento premórbido también con respecto a los pacientes con trastorno bipolar. Estos últimos presentaban un funcionamiento menos favorable con respecto a los controles sanos en el funcionamiento social premórbido ( $p=0,04$ ), pero no en el académico. En otros estudios se han encontrado también un mejor funcionamiento premórbido (social y académico) de los pacientes bipolares en comparación con los pacientes con esquizofrenia, aún en el caso de pacientes bipolares graves y deteriorados<sup>120-124</sup>.

El estudio de Reichenberg y colaboradores<sup>125</sup> es quizá el primero de una nueva serie de estudios que se basan en el análisis de una población, y que son prospectivos. Ellos analizan funcionamiento premórbido intelectual y conductual de pacientes hospitalizados con trastorno bipolar sin síntomas psicóticos frente a pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y también con respecto a controles normales. Los datos pertenecen a una base de datos de ámbito poblacional y son

prospectivos, pues las evaluaciones son efectuadas años antes de que los pacientes enfermen. El grupo de pacientes bipolares no mostraba un déficit significativo en el rendimiento intelectual, lectura y escritura, ni tampoco en los resultados de los tests que evaluaban la conducta. Los déficits más graves y significativos se encontraban en la cohorte de pacientes esquizofrénicos, especialmente importantes en el caso del rendimiento intelectual, lectura y escritura. En los pacientes esquizoafectivos el grado de afectación ocupaba un lugar intermedio entre ambos grupos<sup>125</sup>. El hecho de que en este estudio se excluyera a los pacientes bipolares psicóticos limita las conclusiones del mismo.

En un estudio realizado en Suecia, también sobre datos basados en una población y con un seguimiento extenso, se encuentra que no hay asociación entre un coeficiente intelectual bajo y el riesgo de desarrollo de trastorno bipolar, que sí existe en el caso de la esquizofrenia, la depresión grave y otras psicosis no afectivas<sup>126</sup>.

Otro estudio, con metodología algo diferente pero también prospectivo, llevado a cabo en 190.000 reclutas en Finlandia, encuentra que el *odds ratio* de presentar trastorno bipolar, esquizofrenia y otras psicosis aumenta de forma progresiva ( $p < 0,0001$  para la tendencia lineal) en función de la disminución en el rendimiento en el subtest de razonamiento visuoespacial). Este riesgo es mayor en el caso de los pacientes con trastorno bipolar. El *odds ratio* que indica la diferencia en el riesgo de enfermedad entre el rendimiento visuoespacial más bajo y el más alto era de 34,65 (IC95% =4,05–296,44) para el trastorno bipolar – con un aumento de 1,41 por cada escalón de empeoramiento del rendimiento visuoespacial en una escala de 9, 13,76 (IC95%=5,49–34,47) para la esquizofrenia, y 4,28 (IC95% =2,09–8,77) para las otras psicosis.

Este aumento del *odds ratio* no se producía en el caso del rendimiento en los tests de rendimiento verbal, pero sí aumentaba con un mejor rendimiento en las pruebas aritméticas, con un aumento del *odds ratio* de 12 veces para trastorno bipolar en los niveles de rendimiento superiores.

En este estudio la edad de inicio de la enfermedad no parecía influir en los resultados de los tests<sup>127</sup>.

Los estudios sobre primeros episodios psicóticos aportan información relevante pero solo aplicable al subgrupo de pacientes con trastorno bipolar que debutan con un episodio psicótico. En cualquier caso, como se apunta en un reciente metanálisis sobre el tema, es importante diferenciar el funcionamiento premórbido del concepto



de duración del tiempo con psicosis sin tratamiento (DUP) y del concepto de duración del tiempo con enfermedad psiquiátrica sin tratamiento (DUI)<sup>128</sup>.

Como conclusión, podemos afirmar que la investigación realizada hasta el momento apunta a que el trastorno bipolar no se asocia a un déficit intelectual premórbido – lo que sería esperable si se tratara de una enfermedad del neurodesarrollo<sup>129</sup>-, si bien sí pueden existir déficits en el funcionamiento social premórbido, aunque menores que en el caso de los pacientes con esquizofrenia. En cualquier caso hacen falta más estudios que analicen estos aspectos y su relación con el curso y la evolución de los pacientes.

## **Edad de inicio**

Estimaciones recientes calculan una edad media ponderada para el inicio del trastorno bipolar de 22,2 años, sin que existan diferencias en cuanto al sexo ni en cuanto al tipo de trastorno. Esta media es el resultado de los datos agrupados de estudios publicados después de 1990, y es interesante resaltar que es 6 años menor que la media calculada de manera similar pero con estudios anteriores a 1990. La mediana de edad se suele encontrar en los primeros años de la segunda década de la vida, y es también menor en los estudios realizados en las últimas décadas<sup>20</sup>.

Algunas investigaciones recientes encuentran que habría tres grupos diferenciados de edad de inicio en el trastorno bipolar, con heterogeneidad clínica entre ellas, lo que apoyaría una heterogeneidad genética del trastorno. En un reciente estudio realizado en Europa, con una muestra amplia (n=1369), se determinan tres distribuciones normales de edad de inicio: comienzo temprano (media, 17,9 años), edad de comienzo intermedia (media, 29,7 años), y edad de comienzo tardía (media, 48 años)<sup>130</sup>. Otras investigaciones encuentran resultados similares<sup>131-134</sup>.

Los estudios que analizan la edad de inicio en relación a la evolución y pronóstico del trastorno bipolar difieren en cuanto a la población estudiada, la definición de edad de inicio, el carácter retrospectivo o prospectivo de los datos, el tiempo de seguimiento y la metodología y criterios empleados para analizar las variables de desenlace.

Se han sugerido asimismo diferencias entre las muestras americanas y las europeas<sup>130</sup>. Los estudios realizados en América incluyen una proporción mayor de

pacientes con edad de inicio más temprana que las muestras europeas. Por ejemplo, en un estudio canadiense el 44% había iniciado la enfermedad antes de los 18 años<sup>135</sup>. En el estudio STEP, el 28% había iniciado la enfermedad antes de los 13 años, y el 65,3% de los pacientes empezaron también antes de los 18 años<sup>136</sup>, y en el estudio del NIMH casi el 80% de los pacientes tenían una edad de inicio menor a 21 años<sup>133</sup>. En el estudio europeo ya mencionado<sup>130</sup>, solo el 26% de los pacientes había iniciado la enfermedad antes de los 18 años, y el 36% antes de los 21. En otro estudio publicado recientemente, que compara una muestra de pacientes americanos frente a una muestra europea, la edad de inicio en la infancia o en la adolescencia era referida por el 61% de la cohorte americana, pero solo en el 30% de los pacientes de la cohorte holandesa o alemana. En los Estados Unidos además la incidencia de adversidad durante la infancia y el riesgo genético y familiar para trastornos afectivos eran el doble que en los países europeos mencionados<sup>137</sup>. En la muestra española del estudio EMBLEM, la edad media de inicio del TB – en este caso son pacientes tipo I- es de  $28,1 \pm 10,08$ <sup>138</sup>.

Todo ello puede ser reflejo de diferencias en las prácticas diagnósticas –con mayor resistencia en Europa a diagnosticar la enfermedad bipolar en niños y adolescentes- o bien puede deberse a diferencias ambientales, genéticas o de otra índole.

Con respecto a posibles diferencias de género, en un estudio epidemiológico realizado en la comunidad a lo largo de 35 años en Camberwell (Reino Unido), la edad de inicio de un primer episodio maníaco era menor en los varones en relación a las mujeres<sup>139</sup>.

En general, la edad a la que aparecen los síntomas es menor que la edad en la que los pacientes cumplen los criterios diagnósticos, y la edad a la que se establece el primer contacto clínico es aún posterior<sup>20</sup>.

La mayoría de los estudios de seguimiento prospectivo a medio plazo encuentran que una edad de inicio temprana o muy temprana (antes de los 13 años) se asocia a peor curso evolutivo y mayor tendencia a la cronicidad, lo que se traduce en mayor número de episodios, mayor gravedad de los mismos, mayor tendencia a virajes o cambios de fase, y peor funcionamiento<sup>140-142</sup>. Los estudios retrospectivos presentan resultados similares: mayor frecuencia de ciclación rápida, más comorbilidad, períodos de eutimia más breves, más probabilidad de intentos de suicidio y de violencia, más tiempo hasta el inicio del tratamiento, y mayor probabilidad de estar en episodio al entrar en el estudio<sup>135, 136, 143-146</sup>, diferencias que

se mantienen aun en los estudios que controlan el factor de duración de la enfermedad<sup>130, 144</sup>.

Con seguimientos a más largo plazo la diferencia está menos clara<sup>136</sup>. Algunas investigaciones encuentran que el pronóstico es relativamente bueno a largo plazo<sup>147-149</sup>, incluyendo el funcionamiento psicosocial, si se compara con los pacientes con psicosis esquizofrénica de inicio temprano<sup>150</sup>. Otros estudios, con muestras pequeñas, encuentran que entre el 40% y el 80% de los pacientes bipolares de inicio temprano tienen un desenlace desfavorable<sup>151-153</sup>.

Algunas investigaciones recientes no observan una asociación entre la edad de inicio y el curso evolutivo del trastorno<sup>43, 66</sup>.

Son muy escasos los estudios de seguimiento prospectivo de pacientes bipolares infantojuveniles<sup>98, 154-159</sup>. Los estudios disponibles tienen limitaciones relacionadas con el tipo de población estudiada. La mayoría incluyen pacientes hospitalizados, con diagnóstico de TB I, por lo que sus resultados no son generalizables. De otra parte, los seguimientos no son muy prolongados. Encuentran que la evolución es peor que en los adultos, al menos en los seguimientos de hasta cuatro años<sup>154, 158</sup>. Actualmente está en marcha el primer estudio naturalístico prospectivo a gran escala de pacientes con TB infantil, promovido por el National Institute of Mental Health en los Estados Unidos (Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth –COBY-)<sup>98, 160</sup>.

## **Número de episodios**

El trastorno bipolar es un trastorno recurrente y crónico. Lo era en la época de Kraepelin y parece serlo aún más en la época moderna. Efectivamente, el número de episodios que sufren los pacientes parece ser ahora mayor. Si Kraepelin<sup>45</sup> encontraba que solo el 55% de sus enfermos maníaco-depresivos (muchos de los cuales presentaban depresión unipolar) habían experimentado más de un episodio, y solo el 28% más de tres, en los estudios de seguimiento actuales estas cifras varían notablemente. Aunque hay dos factores a tener en cuenta a la hora de interpretar los datos. Como sugieren Goodwin y Jamison<sup>20</sup>, posiblemente muchos de estos pacientes de la época kraepeliniana eran pacientes graves y crónicos, hospitalizados, y el episodio de la hospitalización se contaba como un único episodio. Como estos mismos autores apuntan, otro factor a tener en cuenta es el

posible papel de los modernos psicofármacos, principalmente los antidepresivos, en la precipitación de virajes y aparición de nuevos episodios, si bien respecto a este punto no hay acuerdo en la literatura.

La comparación de los distintos estudios se ve dificultada por la heterogeneidad de la población analizada, las diferencias en los tratamientos disponibles (incluyendo tratamientos psicosociales, tratamientos basados en Guías o en algoritmos de tratamientos), así como las diferencias en la definición de recurrencia.

Teniendo en cuenta las limitaciones señaladas, la proporción de pacientes que presentan nuevos episodios tras la remisión inicial, en las investigaciones más actuales, varía en función del tiempo de seguimiento de las cohortes. A un año, es del 37%<sup>104</sup>. A dos años oscila entre el 34%<sup>73</sup> y el 48,5%<sup>161</sup>. A 4 años, el 61,2%<sup>162</sup>. La probabilidad acumulada de recaída (considerando también depresión menor e hipomanía) es de hasta el 91% en un seguimiento a 5 años<sup>63</sup>. En el estudio prospectivo de Judd y cols., con una media de seguimiento de 14 años (DE 6,2), la probabilidad de permanecer eutímico a los 10 años es de 0,25 para los pacientes sin síntomas residuales y de 0 para los pacientes con síntomas residuales<sup>163</sup>.

La mayor parte de las recurrencias en estos estudios es hacia el polo depresivo, si bien varía en muchos casos en función de la polaridad del episodio índice, siendo este un factor que empeora el pronóstico en varias de las investigaciones. Así, la polaridad mixta del episodio índice aumenta la probabilidad de aparición de nuevos episodios<sup>63</sup>

Las variables que se han asociado en la literatura a un mayor riesgo de aparición de nuevos episodios afectivos son la presencia de síntomas residuales o subsindrómicos<sup>94, 100, 103, 161, 163</sup> y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos<sup>72, 161, 164, 165</sup>. Aunque es aparentemente una tautología, un mayor número de episodios previos predice un mayor riesgo de aparición de recurrencias<sup>161, 163, 166</sup>.

Como se ha señalado previamente, la presencia de síntomas subsindrómicos es un potente factor de riesgo de aparición de nuevos episodios. En el estudio de Perlis<sup>161</sup>, el riesgo de recurrencia depresiva aumentaba en un 14% por cada síntoma depresivo residual presente en la recuperación, y en un 20% por cada síntoma hipomaniaco o maniaco. Estos datos son consistentes con los del estudio de Keller y colaboradores<sup>103</sup>, si bien en este último solo se incluyeron pacientes tratados con carbonato de litio y no analizaron específicamente la presencia de síntomas residuales al inicio de la recuperación. Un reciente trabajo<sup>163</sup> analiza la relación entre

la presencia o ausencia de síntomas residuales y el tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio afectivo. En este caso el seguimiento es muy prolongado, hasta 20 años. Se incluyeron pacientes (n=223) con trastorno bipolar I y II seguidos prospectivamente después de su recuperación (criterios RDC, Research Diagnostic Criteria) de un episodio índice depresivo o maníaco. La velocidad de aparición de un nuevo episodio afectivo era 5 veces más elevada en los participantes que mantenían síntomas residuales que en los pacientes asintomáticos durante su recuperación. La presencia o ausencia de síntomas residuales o subsindrómicos es en este estudio el factor de predicción más potente de aparición de nuevos episodios (HR, 3,36; IC 95%: 2,25-4,98;  $p < 0,001$ ). Son los síntomas residuales subsindrómicos depresivos los que predominan.

### **Frecuencia de los episodios y duración de los ciclos**

La duración del ciclo se define como el período de tiempo que transcurre desde el inicio de un episodio hasta el comienzo del siguiente. Su variación implica cambios en el tiempo que el paciente está asintomático, ya que la duración de los episodios tiende a ser relativamente constante en un mismo individuo.

La mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que la longitud de los ciclos tiende a acortarse con las sucesivas recurrencias, es decir, que los episodios son más frecuentes. No está tan claro en qué proporción de pacientes la enfermedad se acelera. Después de tres a cinco episodios, no obstante, la aceleración de los ciclos disminuye y pasa a una frecuencia máxima que se mantiene en el tiempo<sup>20</sup>.

No obstante, esta cuestión sigue abierta. El modelo de *kindling* se basa, en parte, en esta presunción de que con el tiempo los episodios son más frecuentes y el período libre de síntomas se reduce (los ciclos se acortan). Esta observación fue confirmada en diversas investigaciones<sup>45, 167-169</sup>. Se ha señalado que estos estudios iniciales, incluyendo el de Kraepelin, pudieron haber incurrido en un error estadístico al no tener en cuenta el número de episodios a la hora de analizar el tiempo entre los episodios o el período libre de síntomas. Si se analizan a la vez los pacientes con muchos episodios y los que tienen menos, la tendencia es a que los períodos asintomáticos se acorten. Es lo que se conoce como “falacia de Slater”<sup>20, 170</sup>, pues fue este autor quien lo puso de manifiesto a partir de un reanálisis de un estudio de

Kraepelin. Otros estudios recientes que han hecho esta corrección para el número de episodios, incluyendo un reanálisis de la cohorte de Zurich<sup>74</sup>, no encuentran que en todos los pacientes los ciclos se acorten, salvo quizá en los primeros años de evolución de la enfermedad<sup>171, 172</sup>.

Algunas investigaciones apuntan a una mayor resistencia a los tratamientos o ausencia de respuesta en función del número de episodios<sup>173, 174</sup>, pero otros estudios no encuentran estas diferencias<sup>175</sup>.

Como se ha señalado anteriormente (véase *Número de episodios*), la presencia de síntomas subsindrómicos acorta el período hasta la recaída, por lo que puede por tanto acortar los ciclos.

## **Ciclación rápida**

De acuerdo a la definición actualmente más aceptada, los pacientes con ciclación rápida presentan al menos cuatro episodios afectivos en un año<sup>21, 176</sup>. En el DSM IV se considera un especificador de curso.

No se conoce su prevalencia en pacientes con TB en población general o en ámbitos de tratamiento no especializados. Se considera que afecta a entre el 5 y el 30% de las personas con TB atendidas en clínicas especializadas, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, de si se incluyen pacientes con TB II, y de si se evalúa la prevalencia vida o solo el último año<sup>177-179</sup>. Parece ser más frecuente entre las mujeres y también en los pacientes con TB tipo II<sup>179</sup>, si bien este dato no se confirma en otros estudios<sup>180</sup>. Se asocia asimismo a una edad de inicio más temprana<sup>180, 181</sup>.

Suele desarrollarse tras unos años de presentar la enfermedad. Es más frecuente en pacientes con más episodios previos y mayor duración del trastorno<sup>180, 181</sup>, lo que puede ser un reflejo de la fisiopatología subyacente o bien indicar una sensibilización progresiva.

El uso de antidepresivos se ha relacionado con la aceleración del curso natural de la enfermedad, si bien este es un tema polémico sobre el que no hay datos concluyentes<sup>182</sup>. La ciclación rápida se ha asociado asimismo a patología tiroidea; tampoco en este caso disponemos de datos definitivos<sup>177</sup>.

Varias investigaciones apuntan a que tiende a persistir en el tiempo en una proporción elevada de pacientes<sup>183-186</sup>. Sin embargo, en un gran estudio de seguimiento prospectivo de pacientes cicladores rápidos, Coryell y cols. encuentran que el porcentaje de pacientes con ciclación rápida pasa del 19% en el primer año de tratamiento al 5% en los 2-5 años siguientes<sup>187</sup>, y a los 13 años de seguimiento cuatro de cada cinco casos de ciclación rápida habían finalizado pasados dos años desde su inicio<sup>188</sup>.

En un estudio recientemente publicado, de seguimiento a corto plazo - un año- de la cohorte del STEP (n= 1742), el 60% de los pacientes presentaban entre uno y tres episodios, y solo el 5% cumplían los criterios DSM IV de ciclación rápida<sup>189</sup>. En este estudio, los pacientes que habían presentado ciclación rápida en el año previo tenían más episodios en el año de seguimiento y multiplicaban por tres el riesgo de continuar presentando ciclación rápida, lo que confirma el dato de la ciclación rápida como predictor del pronóstico al menos a corto plazo.

Los pacientes con ciclación rápida responden peor a los tratamientos<sup>190</sup> y tienen en general un peor pronóstico y desenlace.

## **Polaridad**

Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con TB inician su enfermedad con una fase maníaca, y el otro 50% la inicia con una fase depresiva<sup>20</sup>. Dado que muchos de los estudios publicados hasta el momento son estudios retrospectivos, es probable que los episodios depresivos y también los hipomaníacos estén infravalorados, pues en general se recuerdan peor, no se suelen acompañar de hospitalización, y en ocasiones pasan desapercibidos y no reciben un tratamiento específico. Varios estudios refieren que la enfermedad se inicia con una fase depresiva en una proporción mayor, hasta el 67% de sus cohortes<sup>66, 167, 191-194</sup>.

Algunos estudios encuentran que la polaridad de inicio tiene un patrón familiar<sup>195</sup>, con una concordancia mayor de la esperada ( $p < 0,017$ ) para la polaridad de inicio

entre una muestra de 971 parejas de gemelos con TB tipo I y esquizoafectivo. En este estudio hay indicios de un ligamiento entre un polimorfismo situado en 16p y la manía de inicio.

La polaridad del episodio inicial puede influir en el curso evolutivo de la enfermedad. Perris y d'Elia<sup>196</sup> refirieron que el 62% de los pacientes que habían empezado con una fase maníaca presentaban una evolución con fases maníacas predominantes, y solo el 25% de ellos presentaba una evolución con predominio de fases depresivas. Perlis y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 704 pacientes con TB I incluidos en el estudio STEP, encuentran que el 52% de la muestra había presentado una polaridad inicial depresiva, el 27% una fase maníaca y el 20% había presentado ambas fases en el primer año. En el análisis de regresión logística, los pacientes con polaridad inicial depresiva eran con más frecuencia mujeres, con una edad de inicio del trastorno más temprana y la enfermedad tenía una mayor duración en el momento de su inclusión en el estudio. Presentaban mayor número de episodios depresivos a lo largo de la vida, y habían estado más días deprimidos en el último año, en comparación con las otras dos cohortes de pacientes<sup>197</sup>. La mayor prevalencia de episodios depresivos en los pacientes con polaridad inicial depresiva se ha confirmado en un estudio prospectivo realizado en España<sup>198</sup>. Resultados similares a los mencionados son los que se encuentran en una reciente publicación sobre la polaridad inicial en 553 pacientes con TB tipo I. Además de una menor edad de inicio, más episodios depresivos, más antecedentes de conductas suicidas y más ciclación rápida, los pacientes con polaridad inicial depresiva presentaban una polaridad predominantemente depresiva (57,7% de los episodios), mientras que los pacientes con polaridad inicial maníaca presentaban una polaridad predominante maníaca (57,1%)<sup>194</sup>.

En el mayor estudio de seguimiento prospectivo hasta la fecha que ha evaluado la polaridad, en el que se estudiaron 165 pacientes con TB I a lo largo de 15 años, Turvey y colaboradores observan que los pacientes con polaridad inicial depresiva tienen un peor curso evolutivo que los pacientes con polaridad inicial maníaca. Los primeros presentaban mayor morbilidad a lo largo del seguimiento y mayor tendencia a la cronicidad al cabo de 15 años. La secuencia de las fases tendía a ser estable a lo largo del tiempo: entre el 75 y el 80% de los pacientes que presentaban una fase maníaca inicial continuaban presentando recurrencias maníacas, y entre el



55 y el 60% de los que empezaban con depresión mantenían este patrón evolutivo depresivo<sup>199</sup>.

Estos datos confirman la hipótesis de que puede haber pacientes bipolares con tendencia a una evolución con más fases maníacas y otros con tendencia a una evolución con más fases depresivas<sup>200</sup>. El concepto de **polaridad predominante** ha sido recientemente actualizado. Se ha definido como polaridad depresiva el hecho de que al menos dos tercios de los episodios anteriores del paciente cumplan criterios de episodio depresivo mayor. Se habla de polaridad maníaca cuando dos tercios de los episodios anteriores cumplen criterios de hipomanía o manía<sup>198</sup>.

La polaridad depresiva es la predominante en una proporción mayor de pacientes bipolares<sup>34, 66, 198, 201</sup>.

Aunque algunos estudios encuentran que los varones presentan una mayor tendencia a la polaridad predominante maníaca<sup>202</sup>, en otros no se observan diferencias de género<sup>198</sup>.

La polaridad predominante depresiva se ha asociado a mayor retraso en el diagnóstico<sup>203</sup>, mayor número de episodios depresivos, mixtos y más intentos autolíticos<sup>198, 203, 204</sup>, y estos pacientes presentan con más frecuencia un patrón estacional<sup>205</sup>, mientras que aquellos con polaridad predominante maníaca tienen más episodios maníacos y más síntomas psicóticos<sup>198</sup> así como mayor riesgo de deterioro cognitivo<sup>206, 207</sup>. Los primeros, pues, tendrían un curso más crónico y recidivante, mientras que los pacientes con polaridad predominante maníaca presentarían un curso marcado por mayor gravedad de los episodios y más deterioro cognitivo. Estos datos contradicen en parte investigaciones anteriores en las que se consideraba que los pacientes con el patrón Manía-Depresión-Eutimia (MDE) y fases maníacas predominantes presentaban un curso más benigno que los pacientes con Depresión-Manía-Eutimia (DME)<sup>191, 199, 208</sup>.

Así como la polaridad del episodio índice puede ser un predictor de la polaridad de los siguientes episodios<sup>73, 192, 209</sup>, también el tipo de síntomas subsindrómicos predominantes podría estar en función de la polaridad del episodio índice<sup>94</sup>.

La polaridad predominante es un aspecto no suficientemente estudiado en la determinación del tipo de síntomas subsindrómicos, pero es probable que sea un factor a tener en cuenta. En diversos estudios predominan los síntomas subsindrómicos de tipo depresivo<sup>66, 76, 77, 97</sup>. En otro estudio, el tipo de síntomas

subsindrómicos que aparece durante el seguimiento determina la polaridad del nuevo episodio afectivo posterior<sup>93</sup>.

## **Desencadenantes de los episodios**

Una proporción importante de pacientes bipolares refieren factores estresantes previos a sus episodios, tanto maníacos como depresivos<sup>210-215</sup>. El estrés psicosocial afecta tanto al inicio como al curso del trastorno bipolar<sup>216, 217</sup>, aunque la naturaleza específica de esta relación no se comprende aún del todo<sup>218</sup>.

Se postulan los modelos de *kindling* (facilitación subliminar) y de sensibilización por estrés para explicar el curso evolutivo recurrente y el carácter cíclico del trastorno bipolar<sup>219</sup>.

Los episodios iniciales a menudo son precipitados por estreses psicosociales reconocibles, pero después de múltiples recurrencias, no solo se producen episodios desencadenados por factores de estrés, sino que también se producen otros de manera espontánea<sup>220-222</sup>.

En el modelo de la sensibilización al estrés, la aparición de crisis sucesivas sigue requiriendo la presencia de factores estresantes –aunque sean de baja intensidad–, mientras que en el modelo de *kindling* un número suficiente de episodios iniciales desencadenados por el estrés bastan para que se produzcan episodios de forma autónoma. Los datos de Kessing y colaboradores<sup>168, 223</sup> apoyan el concepto de sensibilización a los episodios. Con una muestra de más de 20.000 pacientes, encontraron que el número de episodios previos era un predictor significativo del riesgo de presentar una recurrencia tanto en pacientes con enfermedad bipolar como unipolar; cuanto mayor era el número de episodios previos, mayor era la incidencia de nuevos episodios, y estos se producían antes. Asimismo, los estudios de Kendler y colaboradores en pacientes con depresión unipolar<sup>224, 225</sup> apoyan el componente de sensibilización al estrés del modelo de *kindling*. Encontraron que los estresores estaban implicados en la precipitación de los primeros episodios, pero, después de los primeros nueve episodios, era menos probable su implicación en los episodios siguientes.

Los acontecimientos desencadenantes que suceden en un período temprano de la vida pueden activar la vulnerabilidad previa existente, haciendo al individuo más vulnerable a episodios posteriores<sup>218, 226</sup>.

Además del estrés psicosocial y los acontecimientos vitales, hay otros diversos factores desencadenantes de los episodios, entre los que se incluyen diversos fármacos y tóxicos, enfermedades médicas, alteraciones del sueño, o incluso la época del año<sup>20</sup>.

## **Curso y pronóstico: estudios prospectivos modernos de cohortes**

Se resumen a continuación los estudios más destacados acerca de las cohortes de pacientes con trastorno bipolar que han sido objeto de seguimiento longitudinal en los dos últimos decenios.

Para una revisión del curso y evolución de la enfermedad maníaco-depresiva previa a la era farmacológica, se remite al lector a la excelente revisión recientemente publicada por Alvarez Ariza y colaboradores<sup>227</sup>. Asimismo, otras excelentes revisiones de estudios de seguimiento posteriores se pueden encontrar en sendos capítulos de las dos ediciones del clásico libro de Goodwin y Jamison sobre la enfermedad maníaco depresiva<sup>20, 228</sup> así como la revisión de Marneros y Brieger<sup>166</sup>.

### ***Cohorte de Chicago***

En el estudio de seguimiento de Chicago -Chicago Follow-up Study-<sup>75, 164, 229-232</sup> se ha realizado un seguimiento prospectivo de hasta 10 años de duración de una cohorte de pacientes hospitalizados por un episodio afectivo (n=84). Se incluyeron pacientes con trastorno bipolar I y pacientes con depresión unipolar, tanto con síntomas psicóticos como sin psicosis. Se realizaron cuatro evaluaciones – a los 2, 4.5, 7.5 y 10 años- a lo largo del período de seguimiento, si bien el porcentaje de retención de los pacientes con trastorno bipolar al final del estudio es bajo. A través de instrumentos estandarizados se evaluó el funcionamiento laboral, hospitalizaciones y desenlace global de los pacientes.

En una escala que recogía tanto variables clínicas como de funcionamiento, el 41% de la muestra tenía un desenlace global bueno al cabo de los 10 años, frente al 63% de los pacientes con depresión unipolar no psicótica. En cuanto a la adaptación

laboral, menos de la mitad de la cohorte de pacientes bipolares tenían un buen funcionamiento laboral en cada evaluación, mientras que los pacientes con depresión unipolar no psicótica presentaban de manera sistemática un mejor funcionamiento. La remisión sostenida entre los intervalos de seguimiento predecía la remisión en el seguimiento posterior independientemente de la polaridad diagnóstica en el episodio índice de hospitalización<sup>75</sup>. Los pacientes bipolares tenían mayor tasa de reingresos, y en ellos cada nuevo episodio afectivo conllevaba mayor gravedad y mayor detrimento en el funcionamiento laboral en comparación con los pacientes unipolares<sup>230</sup>.

La limitación importante del análisis a los 10 años se refiere, como se ha señalado anteriormente, a la escasa muestra de pacientes bipolares que llegan a tener todas las evaluaciones (n= 31).

Varios de los estudios de esta cohorte se han ocupado de analizar el desarrollo del trastorno del pensamiento en los pacientes maníacos<sup>231, 232</sup>. Entre dos y cuatro años después del alta, el 30% de los pacientes maníacos presentaba trastornos graves del pensamiento. El trastorno del pensamiento era más frecuente en los pacientes con peor funcionamiento después del alta, en aquellos con más episodios maníacos previos, y en aquellos que presentaban en general un curso más crónico de su enfermedad.

### ***Cohorte del Hospital de McLean***

En 1990 se publicó el primer estudio de seguimiento de la cohorte del Hospital de McLean, con 75 pacientes con manía que incluían tanto pacientes con antecedentes de trastorno bipolar – 68 por ciento de la muestra- como pacientes con un primer episodio maníaco. Fueron seguidos (100% de seguimiento) a lo largo de cuatro años después de la recuperación de un episodio maníaco<sup>72</sup>, excluyéndose del estudio a los pacientes con episodios mixtos. El seguimiento se realizaba mediante revisiones cara a cara o telefónicas cada 6 meses además de una evaluación psiquiátrica al inicio y al final del estudio, utilizándose instrumentos estandarizados. Es uno de los primeros estudios donde se aplicó la entrevista de evaluación longitudinal “Longitudinal Interval Follow-up Evaluation” (LIFE)<sup>92</sup> para el seguimiento de pacientes con trastorno bipolar. Se evaluaron tanto la aparición de recaídas afectivas como los síntomas psiquiátricos interepisódicos y el ajuste social.

No se hizo un control del tratamiento, que era el prescrito por los psiquiatras respectivos.

El 51% no habían recaído al año, 33% a los dos años y el 28% a los 4 años. La mediana de tiempo en remisión era de un año. Cuanto mayor era el tiempo en que un paciente estaba en remisión, mayor era la probabilidad de seguir eutímico. El 28% experimentaba tres o más recaídas, con predominio de la polaridad maníaca. El 28% de los pacientes incluidos en este estudio eran incapaces de estudiar o trabajar a los 4 años de seguimiento, y el 19% no podía vivir de manera independiente. Se evaluaron diversos posibles factores predictores de evolución, mediante un análisis de regresión logística múltiple para predecir el tiempo hasta la recaída. En orden decreciente en cuanto a la significación estadística, los principales factores de predicción eran: tener antecedentes de alcoholismo (cociente de riesgo, HR=3,9), presencia de síntomas psicóticos durante el episodio índice maníaco (HR=2,2), así como la presencia de síntomas depresivos durante el mismo (HR=2,0). Un segundo subanálisis del estudio referido demostró además que no solo el presentar síntomas psicóticos durante el episodio maníaco tiene un valor pronóstico, sino que también lo tiene el hecho de que los síntomas psicóticos sean congruentes o no con el estado de ánimo (HR ajustado=2,6)<sup>233</sup>. La presencia de síntomas depresivos durante el episodio índice también predecía el tiempo hasta la recaída en un episodio depresivo (HR=2,9), pero no la presencia de síntomas psicóticos. Por otra parte, la presencia de uno o más episodios de manía o de depresión antes del episodio índice reducía significativamente el tiempo hasta la recaída en un episodio maníaco (HR=3,8). En este estudio ninguna de las variables basales predecía la aparición de síntomas interepisódicos, salvo la presencia de episodios previos, que se asociaba a síntomas a los 6 meses (pero no en la evaluación a los 4 años). Además, el presentar síntomas a los 6 meses se asociaba a mayor probabilidad de recaída.

En el McLean-Harvard First-Episode Project se ha hecho un seguimiento, que se inició a finales de la década de 1980, de un gran número de pacientes con un primer episodio psicótico de forma prospectiva a partir de su primera hospitalización<sup>234</sup>. Se han realizado sendos subanálisis de la evolución de los pacientes incluidos en el seguimiento que presentaban una psicosis afectiva, lo que ha dado lugar a varias publicaciones<sup>140, 234, 235</sup>, de las que queremos destacar las que se refieren a la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con trastorno bipolar. En el primero de ellos se analizó la evolución de 24 pacientes que habían presentado un único

episodio maníaco o mixto<sup>72</sup> con el propósito de evaluar factores predictores de recurrencia en estos pacientes. Algo más de la mitad presentaron un nuevo episodio en el período de seguimiento. Los factores de predicción de recidivas eran la presencia de síntomas psicóticos durante el episodio maníaco así como la presencia de una historia previa de abuso o de dependencia de alcohol. Un bajo nivel de funcionamiento social al inicio del estudio predecía asimismo un peor funcionamiento y ajuste social a los cuatro años de seguimiento.

En el segundo de los estudios<sup>73</sup>, con una muestra más amplia (n=219) de pacientes evaluados cada seis meses a lo largo de hasta cuatro años después de la hospitalización por un primer episodio maníaco o mixto, alcanzan la recuperación sindrómica a los 24 meses de seguimiento el 98% de los pacientes, la recuperación sintomática el 72% y la remisión funcional el 43%. Los factores asociados con una recuperación sindrómica más temprana fueron la menor duración de la hospitalización inicial, el ser mujer y el tener menos síntomas depresivos al inicio del estudio. Una edad superior a 30 años al inicio del estudio así como el menor tiempo de hospitalización predecían mayor probabilidad de recuperación funcional a los dos años de seguimiento. En este estudio de pacientes con un primer episodio maníaco o mixto, los factores de predicción de nuevos episodios son diferentes para la recidiva maníaca que para la depresiva. Los predictores significativos de manía eran la presencia de síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo al inicio, bajo nivel laboral previo a la hospitalización, así como manía inicial sin síntomas de episodio mixto. Por el contrario, el presentar un mejor nivel laboral previo, los estados disfóricos mixtos iniciales así como la comorbilidad médica o psiquiátrica se asociaban a mayor riesgo de aparición de un episodio depresivo.

En este estudio naturalístico, la mayor parte de los pacientes recibían más de un tratamiento farmacológico, siendo el litio el tratamiento más utilizado en el porcentaje menor de pacientes que estaban en monoterapia. A los dos años de seguimiento, el 36% de los pacientes no seguía ningún tratamiento farmacológico, probablemente por falta de cumplimiento.

Recientemente se ha publicado un estudio con una muestra muy amplia (n=517) acerca de la estabilidad del diagnóstico a dos años en pacientes ingresados por un primer episodio psicótico<sup>27</sup>. El diagnóstico inicial de trastorno bipolar tipo I es en este estudio el más estable a lo largo del tiempo de seguimiento, seguido del diagnóstico de esquizofrenia, trastorno delirante y depresión mayor con síntomas psicóticos. Los

menos estables son los diagnósticos de trastorno esquizofreniforme, psicosis breve y psicosis no especificada.

Hay que destacar que en la cohorte del Hospital de Mc Lean, el porcentaje de pacientes con síntomas psicóticos al inicio del estudio era muy elevado (87%) así como la comorbilidad (53%). Se trata de una muestra de pacientes graves que requieren hospitalización inicial. Por lo tanto, los datos no son generalizables a todos los pacientes con trastorno bipolar.

### ***Cohorte del NIMH***

La cohorte del National Institute of Mental Health (NIMH)-Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studies (CDS) <sup>236-238</sup> ha tenido hasta la fecha un seguimiento prospectivo de hasta 20 años y ha dado lugar a un gran número de publicaciones sobre el curso y la evolución de la enfermedad maníaco depresiva. Se han descrito varios aspectos de la evolución de los pacientes bipolares a los dos años <sup>62, 237, 239</sup>, a los 5 años <sup>171, 187, 240-245</sup>, a los 10 años <sup>172, 199, 246-248</sup>, a los 15 años <sup>249, 250</sup> y a los 20 <sup>34, 43, 66, 115, 163, 188, 193, 251-253</sup>. Se trata de un seguimiento naturalístico de una muestra de pacientes bipolares graves atendidos en centros terciarios, en el que los pacientes fueron incluidos entre los años 1978 y 1981; aproximadamente un tercio de los pacientes eran pacientes ambulatorios en el momento de su inclusión en el estudio, y dos tercios pacientes hospitalizados. Los pacientes han sido evaluados semestralmente durante los primeros cinco años y una vez al año en los siguientes. Las evaluaciones se han basado en entrevistas realizadas por evaluadores entrenados, que han utilizado una modificación del Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE)<sup>92</sup> para analizar la sintomatología afectiva y de otros trastornos mentales semana a semana, a través de los indicios proporcionados por el paciente y de todo el material clínico (historia clínica, informes...) disponible<sup>65</sup>.

En los estudios del CDS, la recuperación de un episodio afectivo implicaba 8 semanas consecutivas con no más de uno o dos síntomas de grado leve. Un nuevo episodio requería que se cumplieran todos los criterios diagnósticos RDC y una duración de 1 semana para la manía y de 2 semanas para la depresión. Los síntomas subsindrómicos se consideraban siempre que el paciente cumpliera previamente criterios de episodio afectivo, pero en el momento de la evaluación presentaba sintomatología subumbral sin reunir criterios de episodio. Además, los

episodios podían ser *monofásicos* –exclusivamente maníaco o depresivo-, *bifásicos* –un episodio (hipo)maníaco y otro depresivo, aunque no necesariamente en este orden, y *polifásicos* –al menos dos cambios en la polaridad.

En un seguimiento a cinco años<sup>242</sup>, tanto los pacientes con trastorno bipolar como los pacientes con depresión unipolar continúan con déficit importante en el funcionamiento psicosocial aún cuando hayan experimentado mejoría de los síntomas clínicos. Sin embargo, hay diferencias entre ellos. Los pacientes bipolares tienen una edad de inicio más temprana, un inicio más agudo, más episodios en total y más antecedentes familiares de manía<sup>244</sup>. El curso de la enfermedad es también diferente, presentando los pacientes bipolares más hospitalizaciones y episodios a lo largo del seguimiento, si bien hay más pacientes unipolares que cumplen los criterios de cronicidad de este estudio<sup>171</sup>.

En otro análisis<sup>63</sup>, a los 5 años los pacientes con episodio índice maníaco se recuperaban antes (media, 6 semanas) que los pacientes con depresión (11 semanas) o episodio índice mixto (17 semanas). A los 5 años, el 100% de los pacientes maníacos se habían recuperado, frente al 83% de los pacientes con episodio mixto. A pesar de seguir un tratamiento psicofarmacológico intensivo, en la mayoría de los pacientes (75%), la tasa de recaídas tempranas era elevada: a los 6 meses, el 20% de los pacientes con manía pura había recaído, comparado con el 33% de los que presentaban depresión y el 36% de los pacientes con episodio mixto. Al cabo de un año, el 48% de los pacientes inicialmente con manía pura había tenido una recaída, frente al 57% de los que presentaban un estado mixto. A los cinco años, estos porcentajes eran del 81% y el 91%, respectivamente. Este estudio destaca la importancia pronóstica de la polaridad de los episodios, así como el carácter crónico del trastorno bipolar, con una elevada tasa de recaídas a pesar de seguir un tratamiento psicofarmacológico continuado.

En un estudio con 165 pacientes con trastorno bipolar I seguidos prospectivamente durante 10 años<sup>172</sup>, los indicadores de curso eran potentes predictores del desenlace. Así, los pacientes con peor evolución presentaban más episodios polifásicos, tenían más ciclos y de menor duración, pasaban más tiempo maníacos pero sobre todo pasaban más tiempo con un síndrome depresivo, más de la mitad del tiempo de seguimiento. La persistencia de síntomas depresivos en los dos años siguientes a la evaluación basal se demostró predictor de mal pronóstico en otro análisis de seguimiento a 15 años<sup>249</sup>. Al igual que ocurre en la depresión unipolar,



los síntomas psicóticos en el trastorno bipolar se asocian a mayor gravedad psicopatológica y mayor morbilidad también en el largo plazo, encontrándose que tiene mayor valor predictor de mal pronóstico la presencia de síntomas psicóticos durante el episodio depresivo que durante el episodio maníaco<sup>250</sup>.

Cuando se realiza una evaluación sintomática – no solo sindrómica- de la evolución a largo plazo<sup>34, 66, 193</sup>, los pacientes están sintomáticos la mitad del tiempo de seguimiento (que es, de media, 12,8 años), fundamentalmente con sintomatología depresiva. Además, tanto los pacientes bipolares I como los bipolares II pasan mucho más tiempo con síntomas subsindrómicos (depresivos, hipomaníacos, depresión menor), que con síndromes afectivos completos de manía o de depresión. Los pacientes presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad bipolar todo el espectro dimensional de síntomas depresivos, hipomaníacos y maníacos, con frecuentes cambios en un mismo individuo a través del tiempo.

De otra parte, un deficiente funcionamiento social previo en los 5 años anteriores a la inclusión en el estudio es también un factor predictor de cronicidad en esta cohorte<sup>34, 66, 249</sup>.

En el apartado de síntomas subsindrómicos, se ha mencionado previamente un reciente trabajo<sup>163</sup> que analiza la relación entre la presencia o ausencia de síntomas residuales y el tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio afectivo.

Los estudios del Comorbidity Depression Study tienen gran importancia, ya que se trata de una cohorte de pacientes seguida durante muchos años en condiciones naturalísticas, en condiciones de tratamiento estándar, de acuerdo con los criterios y las decisiones de los clínicos. La utilización de instrumentos de evaluación protocolizados, y la evaluación sintomática y sindrómica semanal son también ventajas significativas. Además, el porcentaje de retención es elevado, con un 80% de la cohorte en tratamiento psicofarmacológico continuado<sup>20</sup> al cabo de 20 años. No obstante, y a pesar de que el grado de concordancia interevaluador era elevado, hay un margen para el error en la asignación y evaluación de la intensidad de los síntomas semana a semana a lo largo de 20 años. Hay que tener en cuenta que estas evaluaciones semanales se realizaban en visitas semestrales en los primeros cinco años y posteriormente visitas anuales, basándose el evaluador fundamentalmente en los recuerdos guiados del paciente, además de la documentación clínica. Por ejemplo, es bien conocido que los pacientes con trastorno bipolar, especialmente cuando se les entrevista durante un período

depresivo, tienden a no recordar los períodos de hipomanía<sup>254</sup>. En cuanto a la generalización de los resultados de estos estudios de la cohorte del CDS, una limitación importante se refiere precisamente a que se trata, como se ha mencionado previamente, de una muestra de pacientes de centros académicos terciarios de los Estados Unidos, que por tanto puede no ser representativa de los pacientes bipolares en general.

### ***Cohorte UCLA***

La cohorte de la Universidad de California-Los Angeles fue seguida a lo largo de 5 años<sup>104</sup>. Se evaluaron prospectivamente 82 pacientes bipolares tipo I, atendidos a nivel ambulatorio en Centros terciarios en el momento de su inclusión en el estudio. A pesar de seguir un tratamiento farmacológico de mantenimiento intensivo, sólo el 17% de los pacientes permanecieron asintomáticos o minimamente sintomáticos a lo largo del seguimiento, mientras que el 15% estaban sintomáticos – incluyendo síntomas subsindrómicos- más de la mitad de este tiempo. El 37% recaían en el primer año y el 73% a los 5 años. El 70% de los pacientes que recaían presentaban múltiples episodios. El tiempo medio hasta la recaída era de 2,9 años. Como predictores de curso, se encontró que presentaban mayor riesgo de recaídas tempranas los pacientes con más episodios previos, antecedentes de síntomas psicóticos, y aquellos con peor funcionamiento laboral previo. La mayor puntuación en la escala de síntomas se asociaba a su vez a peor funcionamiento durante el seguimiento, aun cuando los pacientes no cumplieran criterios de episodio. Sólo el 28% tenía un buen desenlace en cuanto a su funcionamiento laboral.

### ***Cohorte de Cincinatti***

En la cohorte de Cincinatti se incluyeron 134 pacientes con trastorno bipolar que fueron evaluados durante un año después de su hospitalización por un episodio maníaco o mixto<sup>255</sup>, con el objetivo de estudiar factores potenciales de predicción del desenlace. Aunque se trata también de un estudio naturalístico, en este estudio – a diferencia del resto de los estudios previamente presentados, donde el cumplimiento del tratamiento no se evalúa-se determina el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico a lo largo del seguimiento. El 48% de los pacientes alcanzan la recuperación sindrómica, el 26% la remisión sintomática (recuperación

completa) y el 24% la remisión funcional (recuperar nivel previo de funcionamiento laboral), siendo esta más probable en los pacientes de clase social más alta. La mitad de los pacientes cumplen adecuadamente el tratamiento, lo que en este estudio predice mayor probabilidad de recuperación sindrómica (pero no sintomática ni funcional). El presentar un episodio mixto índice no se asociaba a peor desenlace en comparación con los que presentaban un episodio maniaco.

Otro estudio previo analizó el desenlace y la comorbilidad entre los pacientes hospitalizados con primeros episodios maníacos frente a los pacientes con múltiples episodios<sup>256</sup>.

### ***Cohorte de la Stanley Foundation***

Cohorte de la Stanley Foundation Bipolar Network<sup>39, 82, 97, 106, 112, 144, 180, 201, 257-264</sup>. Se trata de una cohorte de pacientes atendidos en diversos centros terciarios tanto en Estados Unidos como en Europa, con trastorno bipolar previo o de inicio reciente<sup>144, 261</sup>. Hasta el año 2008 se han publicado datos de 908 pacientes seguidos hasta siete años<sup>39</sup>. La evolución y desenlace de los pacientes en esta cohorte se evaluó a través del método del Gráfico Vital del NIMH<sup>265, 266</sup>, completado a diario por el paciente y en visitas quincenales o mensuales por el clínico, además de otros instrumentos de evaluación estandarizados. En los estudios de esta cohorte, los estados de ánimo diarios se definen teniendo en cuenta tanto el estado de ánimo como la afectación funcional. Además de considerar los episodios afectivos, se contabilizan los breves períodos de tiempo en que los pacientes experimentan una alteración del humor, aunque no reúnan el criterio de tiempo exigido en el DSM IV a los efectos de medir el tiempo que los pacientes están sintomáticos.

A pesar de seguir un tratamiento farmacológico intensivo, en un seguimiento a un año de una cohorte de 258 pacientes<sup>97</sup>, estos pasan de media el 33% del tiempo deprimidos, 3 veces más que el tiempo que pasan maníacos (10,8%); el 62,8% de los pacientes tienen 4 o más episodios afectivos al año (los episodios requerían un período de eutimia de solo dos semanas entre ellos, o bien cambio de fase). Dos tercios de los pacientes sufrían repercusiones importantes por su enfermedad; el 26,4% estaban enfermos más de tres cuartas partes del año de seguimiento, y el 40,7% estaban enfermos de manera intermitente con episodios afectivos mayores. El mismo grupo de investigación analiza en otro trabajo cuáles son los factores de mal pronóstico<sup>260</sup>. En el análisis de regresión logística encuentran que haber

presentado más de 10 episodios previos maníacos o depresivos, una historia previa de ciclación rápida, abuso de sustancias comórbido, antecedentes familiares de abuso de sustancias, y un mal funcionamiento laboral al inicio del estudio se asocian a un peor desenlace.

Un estudio retrospectivo analizó el impacto de la presencia de psicosis sobre la morbilidad y el curso de la enfermedad bipolar<sup>263</sup>. Se incluyeron 352 pacientes con trastorno bipolar I, de los cuales 238 (68%) referían una historia de psicosis al menos en un episodio afectivo de su enfermedad. Se compararon las variables sociodemográficas, clínicas y de funcionamiento laboral y social en los pacientes con historia previa de psicosis frente a aquellos sin psicosis previa. No se identificaron características específicas en cuanto a la fenomenología de los síntomas psicóticos, ni tampoco se pudieron constatar diferencias sociodemográficas ni en el curso de la enfermedad. Los pacientes sin historia previa de psicosis tenían más antecedentes familiares positivos de trastorno bipolar en comparación con los pacientes con historia de psicosis. En estos últimos, la proporción de mujeres y la prevalencia a lo largo de la vida de trastornos de ansiedad eran significativamente más frecuentes en los pacientes con delirios no congruentes con el estado de ánimo. En esta cohorte de pacientes con trastorno bipolar I, no se encontró que la presencia o ausencia de psicosis, ni tampoco la presencia de delirios congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, tuvieran un valor pronóstico significativo. Los autores comentan que ello se puede deber, en parte, a la elevada morbilidad y al deficiente funcionamiento social de una proporción importante de la muestra.

Un estudio con una amplia muestra analiza la presencia de hipomanía mixta en pacientes con TB I y II seguidos hasta 7 años, y su relación con el sexo. La probabilidad de las mujeres con hipomanía de presentar síntomas mixtos en este estudio es superior al 70% ( $p < 0,001$ ). Para los varones hipomaníacos, la probabilidad es mayor del 40% ( $p < 0,02$ ). Esta interacción de la depresión durante la hipomanía en función del sexo es muy significativa ( $p > 0,001$ )<sup>39</sup>.

### ***Cohorte de Zurich***

En la cohorte de Zurich<sup>74, 223, 267-271</sup>. Se incluyeron 406 pacientes, 186 con depresión unipolar y 220 con trastorno bipolar, que entraron en el estudio a partir de su hospitalización durante el período 1959-1963 y que fueron seguidos hasta 28 años a través de entrevistas quinquenales. Muchos de los pacientes han sido seguidos

hasta su fallecimiento, la mayoría por causas naturales, aunque el 11% se suicidó<sup>267</sup>. La tasa anual de viraje de unipolar a bipolar I fue del 1% al año (24% durante todo el período de observación) y a bipolar II fue del 0,5%. El único factor de predicción de viraje de unipolar a bipolar fue la edad de inicio temprana del episodio depresivo<sup>268</sup>.

En relación al riesgo de recurrencias (nuevos episodios) de los pacientes, este es el doble (0,40 episodios por año) en el caso de los pacientes bipolares que en los pacientes con depresión unipolar (0,20 episodios por año), lo que da lugar a mayor número de hospitalizaciones. Los pacientes con TB tipo II tenían solo un riesgo de recurrencias ligeramente superior que los pacientes con TB tipo I. No se encontraron diferencias por género en cuanto al riesgo de recurrencias<sup>74</sup>.

Un mayor número de episodios previos predice un mayor riesgo de recurrencia<sup>223</sup>.

### ***Cohorte del Jorvi Bipolar Study***

Se trata de una cohorte finlandesa que hasta la fecha ha sido seguida, según los datos publicados en 2008, durante 18 meses con un porcentaje de retención del 85%. Los pacientes proceden tanto de una Unidad de Hospitalización como de Centros de Salud Mental y Hospital de Día, y fueron evaluados a través del Mood Disorder Questionnaire<sup>272</sup>, confirmándose el diagnóstico a través de la entrevista semiestructurada SCID. Se incluyeron en total 191 pacientes con trastorno bipolar confirmado, de los cuales 90 eran bipolares I y 101 bipolares II<sup>146, 273-282</sup>.

En la evaluación transversal<sup>274</sup>, el 51,3% de los pacientes presentaban un episodio polifásico, ciclación rápida en el 32,5% y síntomas psicóticos en el 16,2% de los pacientes. El 16,7% de los pacientes bipolares I habían presentado episodios mixtos, y el 25,7 % de los bipolares II estados mixtos depresivos. Los datos más relevantes del estudio longitudinal a 18 meses de esta cohorte se comentan en el apartado del desenlace en el TB II, dado que el análisis está centrado en destacar las diferencias entre estos subtipos de trastorno bipolar.

Varios estudios de esta cohorte están dirigidos a evaluar la conducta suicida. En una evaluación transversal utilizando la escala para la ideación suicida SSI<sup>283</sup>, el 20% de los pacientes habían intentado suicidarse durante el episodio actual y el 61% presentaban ideación suicida. A lo largo de su vida, el 80% de los pacientes habían tenido un gesto autolítico y el 51% habían hecho un intento autolítico. En los modelos de regresión nominal, la gravedad del episodio depresivo y la

desesperanza eran factores de riesgo independientes para la ideación suicida, mientras que la desesperanza, el trastorno comórbido de la personalidad y los intentos previos de suicidio lo eran para los intentos de suicidio<sup>284</sup>. Los intentos de suicidio y la ideación suicida se asocian a las fases depresivas de la enfermedad bipolar, pero no a las fases maníacas o hipomaníacas<sup>281</sup>. En un seguimiento longitudinal de 18 meses estudian la incidencia de los intentos de suicidio en las distintas fases de la enfermedad<sup>280</sup>. Esta es 37 veces mayor durante los estados mixtos y depresivos mixtos, y 18 veces mayor durante las fases depresivas. El tiempo que pasan los pacientes en estas fases de la enfermedad de alto riesgo de suicidio es el principal determinante del riesgo total de intentos de suicidio en estos pacientes.

### ***Cohorte del Programa de Trastornos Afectivos de McMaster***

El estudio de esta cohorte ha dado lugar a varias publicaciones<sup>77, 108, 285, 286</sup>. Para el seguimiento y evaluación de los pacientes utilizan una técnica basada en el Gráfico Vital del NIMH, modificada, ampliando la información mediante las escalas de Hamilton para la depresión y de Young para la manía<sup>108</sup>. Se han publicado datos sobre 138 pacientes con TB I y II que han sido seguidos hasta 3 años (media, 398 días). Durante este tiempo, los pacientes presentaron síntomas aproximadamente la mitad del tiempo de seguimiento. Presentaban fundamentalmente síntomas subsindrómicos y menores, tanto depresivos como maníacos, y menos tiempo con episodios agudos.

### ***Cohorte del STEP- BD***

El “Programa de potenciación sistemática del tratamiento para el trastorno bipolar” (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) es un estudio multicéntrico diseñado para evaluar longitudinalmente el desenlace y la evolución de los pacientes con trastorno bipolar, muchos de cuyos resultados ya se han publicado<sup>109, 136, 161, 189, 287-315</sup>.

El proyecto en su conjunto consiste en la realización de un amplio estudio naturalístico y prospectivo basado en un modelo de manejo de una enfermedad crónica, junto a la aplicación de la Guías Clínicas de tratamiento. Además se han realizado una serie de estudios randomizados. Se ha llevado a cabo en los Estados

Unidos auspiciado por el National Institute of Mental Health (NIMH)<sup>303</sup>. Se han incluido 4360 pacientes, reclutados entre los años 1998 y 2004. Los criterios de inclusión han sido amplios: pacientes mayores de 15 años, que cumplieran criterios diagnósticos DSM IV para TB I, II, no especificado o trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar. Los pacientes se incluían en el estudio en cualquier estado afectivo. Todos ellos son evaluados con un protocolo común inicial, que incluye la confirmación del diagnóstico a través de la entrevista semiestructurada MINI, además de tests y pruebas específicas. Los pacientes reciben el tratamiento prescrito por su psiquiatra, que ha sido previamente entrenado para aplicar tanto las pruebas estandarizadas como los tratamientos de acuerdo a las Guías Clínicas. En cada visita de seguimiento el psiquiatra completa el protocolo y evalúa el estado clínico del paciente de acuerdo a los criterios del DSM. El instrumento utilizado es el Clinical Monitoring Form (CMF)<sup>316</sup>. En el estudio STEP-BD se contempla la presencia de ocho estados clínicos definidos: depresión, manía, hipomanía, episodio mixto, en recuperación ( $\leq 2$  síntomas afectivos de gravedad moderada o severa, de duración inferior a 8 semanas), recuperado ( $\leq 2$  síntomas afectivos de gravedad moderada o severa durante  $\geq 8$  semanas), continuamente sintomático, y de curso áspero o “*roughening*” (empeoramiento observado después de haberse recuperado). Estos dos últimos estados se consideran subsindrómicos, ya que los pacientes tienen al menos tres síntomas afectivos pero no cumplen criterios clínicos de episodio.

De las investigaciones relacionadas con esta cohorte y que han sido publicadas hasta la fecha destacan:

- Estudio para la determinación de los factores de recurrencia en el trastorno bipolar: Se analizó la evolución de los pacientes que, encontrándose sintomáticos en el momento de su inclusión en el estudio STEP, alcanzan la recuperación en algún momento a lo largo de 24 meses de seguimiento<sup>161</sup>. Cumplían este requisito 858 pacientes (58,5%) de los 1469 iniciales. La recurrencia equivale a reunir criterios de episodio maniaco, hipomaniaco, depresivo o mixto según la clasificación DSM IV en cualquier momento a lo largo del seguimiento. La presencia de síntomas subsindrómicos no se considera una recurrencia.

La media de seguimiento desde que alcanzan criterios de recuperación fue de 56,2 semanas. Experimentan una recurrencia el 48,5% de los participantes, fundamentalmente recurrencias de tipo depresivo (el 70% de las recurrencias fueron de tipo depresivo con una proporción de 2,5:1 para las recurrencias depresivas

frente a los episodios maníacos/mixtos/hipomaníacos). En el análisis bifactorial, se asocian a un menor tiempo hasta la aparición de una recurrencia el presentar patología comórbida en el eje I, en particular la presencia actual de un trastorno por uso de sustancias, trastorno de ansiedad o antecedentes de trastorno de la conducta de alimentación. Otros factores asociados eran el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales. En el análisis de regresión logística para identificar factores asociados de manera independiente al tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio, los factores identificados para la recurrencia depresiva son – en orden decreciente-: número de síntomas residuales maníacos (cociente de riesgo, HR= 1,21), proporción de días deprimidos en el años previo (HR= 1,0), y proporción de días con ansiedad en el año previo (HR= 1,0). Mientras que para la recurrencia maníaca, son: número de episodios depresivos en el año previo (HR= 1,0), proporción de días con síntomas hipomaníacos en el año previo (HR= 1,0) y proporción de días con depresión en el año previo (HR= 0,9).

- Estudio para la detección de variables asociadas al desenlace: se incluyeron los primeros 1000 pacientes del estudio seguidos durante un año. El acontecimiento adverso más frecuente es la hospitalización por ideas de suicidio (27% de los participantes). En el análisis de regresión logística el uso de sustancias comórbido (OR 5,0), los antecedentes de psicosis (OR 3,92), el nivel socioeconómico bajo (OR 0,67) y el presentar un síndrome afectivo completo al inicio (OR 0,55) eran potentes predictores de peor evolución de acuerdo a la presencia de acontecimientos adversos graves durante el año de seguimiento<sup>299</sup>.

- La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento han sido objeto de sendas publicaciones<sup>304, 305</sup>. En un estudio sobre la comorbilidad con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) en una amplia cohorte (n=1000) de pacientes bipolares adultos, se encontró que la prevalencia vida es de 9,5% (intervalo de confianza del 95% 7,6%-11,4%); el 14,7% de los varones y el 5,8% de las mujeres con TB tenían un ADHD a lo largo de su vida. Estos pacientes tenían un inicio más temprano de su TB, presentaban un curso más crónico con frecuentes períodos depresivos y más intentos de suicidio, y tenían también más trastornos psiquiátricos comórbidos que los pacientes sin ADHD (sobre todo trastornos de ansiedad, y abuso de sustancias y de alcohol)<sup>300</sup>.

- Estudio prospectivo acerca de la influencia de los cambios estacionales en 1000 pacientes seguidos durante un año: encuentran que la prevalencia de



depresión es mayor en los pacientes que viven en zonas del Norte en comparación con las que viven en el Sur ( $p= 0.04$ ). Además hay diferencias en relación al subtipo bipolar, presentando los pacientes con TB II mayor cronicidad ( $p=0,06$ ) y una tendencia a más fluctuaciones a lo largo del año que los pacientes con TB I ( $p=0,11$ )<sup>290</sup>.

- Los tratamientos psicofarmacológicos de los pacientes han sido objeto de numerosos estudios y ensayos randomizados. Se ha analizado el patrón de uso de psicofármacos en los pacientes con trastorno bipolar en los Estados Unidos<sup>291</sup> así como el uso de algunos fármacos en particular<sup>298</sup> y la carga que supone la politerapia<sup>314</sup>.

Varios trabajos han tenido como objetivo estudiar la efectividad de los antidepresivos en el trastorno bipolar: un estudio doble ciego controlado frente a placebo compara la efectividad del tratamiento con antidepresivos combinados con un estabilizador frente a un estabilizador en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar. El porcentaje de pacientes que alcanzan una remisión estable a lo largo del seguimiento de 26 semanas es similar en ambas cohortes (23,5 frente a 27,3), sin que se produjeran más virajes a hipomanías ni abandonos por efectos adversos en ninguna de las cohortes<sup>313</sup>.

- Viraje a fase hipomaníaca o maníaca: riesgo real, sobre todo en los pacientes con enfermedad de breve duración y en aquellos con antecedentes de múltiples ensayos terapéuticos con antidepresivos o de viraje previo<sup>306</sup>. En un seguimiento naturalístico, prospectivo y no randomizado a un año, el uso continuado de antidepresivos se asociaba a mayor frecuencia de episodios afectivos y mayor riesgo de ciclación rápida, aun cuando la mayoría tomaban además estabilizadores o antipsicóticos, y solo el 6% de los pacientes tomaban los antidepresivos en monoterapia<sup>189</sup>. Por otra parte, el uso de antidepresivos junto a un estabilizador para el tratamiento de la depresión bipolar en pacientes con algún síntoma maníaco acompañante aumenta el riesgo de presentar síntomas maníacos severos a los tres meses de seguimiento, y no disminuye el tiempo hasta la mejoría depresiva en comparación con los pacientes tratados solo con un estabilizador<sup>293</sup>. Otras investigaciones de este grupo apuntan también a mayor riesgo de viraje maníaco en pacientes en tratamiento con antidepresivos, en particular en pacientes con una duración más breve de la enfermedad, antecedentes de un episodio maníaco o

hipomaniaco previo durante el tratamiento con un antidepresivo, o antecedentes de tratamiento con múltiples antidepresivos<sup>306</sup>.

- Se ha analizado la relación entre el consumo de antidepresivos y el riesgo de aparición de conductas o ideas suicidas a lo largo del seguimiento prospectivo de 18 meses. No se encontró ninguna asociación entre la exposición a los antidepresivos y la aparición de conductas o ideas de suicidio en esta cohorte de pacientes con trastorno bipolar<sup>288</sup>.

- Riesgo autolítico: se ha realizado un estudio de casos-control para analizar el impacto del tratamiento farmacológico sobre los intentos autolíticos y los suicidios consumados –acontecimientos suicidas-, en un seguimiento prospectivo de los pacientes incluidos en el estudio STEP. Hubo 270 acontecimientos suicidas en el STEP-BD (8 suicidios consumados, 262 intentos). Se produjeron en 182 participantes (casos). Para ser incluidos en este estudio, los pacientes debían haber realizado una visita médica en los 30 días previos al acontecimiento suicida, entre otros criterios de inclusión (n=106). Se emparejaron con controles considerando la edad, el género, la historia de intentos previos de suicidio, el subtipo de trastorno bipolar, estado civil, edad de inicio, e historia de psicosis (93 parejas). Un análisis secundario analizó el estado afectivo en el mes previo (54 parejas). Se analizó la asociación de los fármacos prescritos con los intentos de suicidio o los suicidios consumados mediante análisis de regresión logística. Los resultados de este estudio no indican una relación entre el uso de litio y los acontecimientos suicidas ( $p=0,04$ ), ni tampoco para el valproato, carbamacepina, lamotrigina y antipsicóticos atípicos. Encuentran una asociación entre la prescripción de ISRS y acontecimientos suicidas ( $p<0,0001$ ). Los hallazgos fueron similares al controlar estadísticamente para el estado afectivo. Las conclusiones de los autores son que sus datos no son consistentes con el efecto protector frente al suicidio del litio, mientras los datos relativos al papel de los ISRS deben a su juicio ser interpretados con precaución<sup>297</sup>.

- Efectividad de los tratamientos psicosociales como coadyuvantes al tratamiento psicofarmacológico en el trastorno bipolar: se estudió la efectividad de tres modalidades de psicoterapia intensiva comparadas con una terapia breve en pacientes con depresión bipolar tratados farmacológicamente según protocolo estándar, en un estudio prospectivo de seguimiento de un año de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo tenían tasas de recuperación superiores al final del año (64,4% vs 51,5%) y tardaban menos en recuperarse

(cociente de riesgo, 1,47; IC 95%, 1,08-2,00;  $p = 0,01$ ). Los pacientes en terapia intensiva presentaban una probabilidad 1,58 veces superior (IC 95%, 1,17-2,13) de estar bien durante cualquier mes del estudio que los paciente en terapia breve ( $p = 0,003$ )<sup>311</sup>.

- Otros de los estudios realizados en esta cohorte hasta la fecha han tenido como objetivo estudiar las alteraciones del sueño en los pacientes con trastorno bipolar y su relación con la clínica y el funcionamiento<sup>295</sup>, la calidad de vida de los pacientes<sup>307</sup>, así como la carga y el estigma percibidos por los cuidadores y familiares de los pacientes con trastorno bipolar<sup>294</sup>.

### ***Cohorte de Barcelona***

El Programa de Trastornos Bipolares de Barcelona atiende a pacientes bipolares de difícil tratamiento y como último recurso derivados de toda España, así como pacientes bipolares de un área sanitaria específica en Barcelona (Eixample Esquerre). Hasta la fecha se siguen de manera regular más de 700 pacientes ambulatorios<sup>198</sup>. Se han hecho varias publicaciones relacionadas con diversos aspectos estudiados en esta cohorte <sup>78-81, 192, 198, 205-207, 317-335</sup>.

Han tenido un gran impacto los estudios realizados sobre la eficacia de la psicoeducación estructurada para pacientes con trastorno bipolar, y, más recientemente, para familias. Colom y colaboradores demostraron, en un estudio randomizado doble ciego ( $n=120$ ), la eficacia de un programa de psicoeducación estructurada en grupo de 21 semanas de duración para pacientes bipolares I y II eutímicos, como complemento al tratamiento farmacológico estándar. En un seguimiento a dos años, las tasas de recurrencia afectiva (excluyendo los episodios leves) eran del 87% para el grupo control y del 63% para el grupo experimental ( $p < 0,004$ ). El tiempo hasta la presentación de cualquier episodio afectivo fue también mayor en este último grupo (log rank=9,3,  $p < 0,004$ ), y el número de hospitalizaciones por descompensación afectiva así como el número total de días hospitalizado era significativamente menor en el grupo experimental al cabo de los dos años de seguimiento.<sup>319</sup> En un análisis del seguimiento a cinco años de pacientes con TB II, estos resultados se mantenían. Los pacientes psicoeducados tenían un mejor desenlace, con menor número de episodios afectivos ( $p < 0,02$ ), tanto hipomaníacos ( $p < 0,03$ ) como depresivos ( $p < 0,03$ ), menos días en episodio ( $p = 0,004$ ) y un mejor funcionamiento ( $p < 0,05$ )<sup>320</sup>. En un subanálisis ( $n=37$ ), los

pacientes con trastorno de personalidad comórbido parecen tener también un desenlace más favorable con este tipo de intervención añadido a su tratamiento farmacológico estándar<sup>318</sup>.

Un estudio randomizado (n=112) encuentra que una intervención en grupo de psicoeducación para familias, de 12 semanas de duración, se asocia a una reducción del porcentaje de pacientes con cualquier recurrencia afectiva ( $\chi^2=6,53;p=0,011$ ) y a períodos asintomáticos más prolongados (Log rank  $\chi^2=4,04;p=0,044$ ) en un seguimiento a un año de una cohorte de pacientes inicialmente eutímicos en comparación con los pacientes cuyas familias no habían recibido esta intervención<sup>322</sup>.

Son también de gran relevancia e impacto los estudios relativos al funcionamiento cognitivo de los pacientes con trastorno bipolar. En un estudio controlado frente a sujetos sanos, donde se evaluaba el funcionamiento cognitivo en pacientes eutímicos, los pacientes bipolares tenían peor rendimiento en algunas pruebas de evaluación de la memoria y de la función ejecutiva. El mayor déficit en la memoria verbal se correlacionaba con variables clínicas como mayor duración de la enfermedad, más episodios maníacos y más hospitalizaciones. Además, el funcionamiento psicosocial medido a través de la escala GAF se correlacionaba mejor con el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes que con la gravedad clínica<sup>79</sup>. En otro estudio (n=138) diseñado para evaluar funcionamiento neuropsicológico en las diferentes fases del trastorno bipolar, este grupo de investigación encuentra que, frente a un grupo control sano, los pacientes bipolares presentaban disfunción cognitiva (memoria verbal y función ejecutiva) en todas las fases de la enfermedad, incluyendo la remisión. El funcionamiento psicosocial se correlacionaba con el deterioro cognitivo, así como diversas variables clínicas. Efectivamente, la duración de la enfermedad, el número de hospitalizaciones y de episodios maníacos previos, y el número de intentos de suicidio se asociaban a más disfunción de la memoria, mayor enlentecimiento y disminución de la atención, y más perseveraciones en los tests realizados. En este estudio se excluyeron pacientes con síntomas psicóticos activos<sup>207</sup>. En otro estudio, los antecedentes de síntomas psicóticos se asociaban a mayor disfunción cognitiva –memoria verbal – que los pacientes que no presentaban estos antecedentes<sup>323</sup>. Las alteraciones cognitivas referidas son más importantes en el caso de los pacientes con TB tipo I que en los Tipo II<sup>81</sup>.

Se han mencionado previamente en este trabajo las investigaciones realizadas con esta cohorte sobre la polaridad de los episodios<sup>192, 198</sup> y el patrón estacional de los mismos<sup>205</sup>.

Un estudio retrospectivo sobre la depresión bipolar en pacientes con TB I y II apunta características diferenciales en ambos tipos de trastorno. En el TB I hay más síntomas psicóticos en la fase depresiva mientras que los síntomas atípicos de la depresión son más frecuentes en los pacientes con TB II<sup>327</sup>

### **Cohorte EMBLEM**

El “Estudio longitudinal europeo de evaluación de la medicación en la manía del trastorno bipolar” (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) es un estudio observacional y prospectivo de dos años de duración sobre el tratamiento y el desenlace de pacientes en tratamiento por un episodio maníaco o mixto, patrocinado por la industria, del que se han publicado resultados parciales<sup>138, 336-343</sup>.

El objetivo principal ha sido valorar cambios en los síntomas de manía en pacientes –hospitalizados y ambulatorios- tratados con olanzapina, otros antipsicóticos, estabilizadores del humor y combinaciones de tratamiento en un medio naturalístico. Es un estudio abierto, en el que se han incluido 3681 pacientes en diferentes países europeos y han intervenido más de 500 psiquiatras. Se realizó una evaluación de la fase aguda y una evaluación longitudinal, con un máximo de 10 observaciones a lo largo de los 24 meses. Entre otros instrumentos de evaluación, se utilizó el método del Gráfico Vital para recoger la evolución<sup>341</sup>.

En una evaluación del déficit funcional en el año previo al episodio maníaco índice –evaluado a través de dos ítems del SLICE del LIFE<sup>92-</sup>, el 28% presentaban un déficit leve, mientras que este déficit era moderado a grave en el 68%. Se asociaban a un peor funcionamiento una puntuación  $\geq 3$  en la subescala general de la escala de Impresión Global modificada para el trastorno bipolar, una puntuación  $\geq 3$  en la ICG basal para la depresión, ciclación rápida en el último año, ser mayor de 34 años, el abuso de sustancias y vivir sin un compañero o como persona dependiente institucionalizada. No había diferencias entre los pacientes con más de un episodio en comparación con los pacientes con un primer episodio (8% de la muestra).

En España se incluyeron 312 pacientes (8,4% del total)<sup>138, 340</sup>.

Aún están pendientes de publicación los resultados correspondientes a la evaluación longitudinal de esta cohorte EMBLEM.

## **Otras manifestaciones del desenlace a largo plazo**

### ***Curso y pronóstico en el trastorno bipolar II***

El curso y el pronóstico de los pacientes con trastorno bipolar II se conoce peor que el de los pacientes con trastorno bipolar I, pues se han realizado menos estudios. Destacan las investigaciones llevadas a cabo en el Comorbidity Depression Study. En un seguimiento prospectivo<sup>344</sup> con evaluaciones semestrales durante 5 años en el que se incluyeron pacientes con trastorno bipolar I, II y depresión unipolar, el tiempo hasta la recuperación tras el episodio índice depresivo fue similar en los tres grupos, pero los pacientes con trastorno bipolar presentaban tasas de recidivas significativamente superiores y desarrollaban más episodios de depresión, de manía y de hipomanía a lo largo del período de seguimiento. Los pacientes bipolares II presentaban más episodios depresivos, pero el tiempo hasta la recuperación era breve, por lo que el tiempo total que permanecían deprimidos era similar a los pacientes no bipolares. El porcentaje de ingresos era superior en los bipolares I, con múltiples hospitalizaciones solo en este grupo. Los pacientes bipolares presentaban más sintomatología depresiva que hipomaníaca o maníaca durante el período observado. Estas diferencias en la evolución de la psicopatología no se asociaban no obstante en este estudio a diferencias en el funcionamiento psicosocial, salvo que los pacientes con trastorno bipolar II referían mayores dificultades laborales al final del estudio. La estabilidad en el diagnóstico en este estudio es elevada. Los pacientes con trastorno bipolar II tienen un curso diferenciado de los pacientes con depresión unipolar, pero también diferente de los pacientes con trastorno bipolar I. Judd y colaboradores<sup>34</sup> han realizado un estudio prospectivo de 86 pacientes con trastorno bipolar II, con un tiempo medio de seguimiento de 13,4 años. Durante este tiempo se realizaban entrevistas semestrales o anuales donde se revisaba la sintomatología previa semana a semana. En este estudio, los pacientes estaban sintomáticos el 53,9% del tiempo de seguimiento, fundamentalmente con sintomatología depresiva (50,3% del tiempo). Los pacientes presentaban síntomas subsindrómicos, depresión menor y síntomas hipomaníacos tres veces más tiempo (37% del período total de seguimiento) que el tiempo con síntomas de depresión

mayor (13%). El 74% de los pacientes presentó cambios en la polaridad de los síntomas una vez al año o menos, pero el 63% cambiaba el estado sintomático más de dos veces al año (cambio semanal en la gravedad de los síntomas o en la polaridad). Como predictores de cronicidad, únicamente la duración de dos o más años del episodio índice, la presencia de una historia familiar de trastorno afectivo y el funcionamiento social previo deficiente se asociaban de una manera significativa a mayor riesgo de cronicidad. Como conclusión principal, esta investigación encuentra que los pacientes con trastorno bipolar II tienden a mantener un nivel crónico de síntomas depresivos subsindrómicos o menores, más que hipomaníacos o mixtos, lo que apunta a un carácter dimensional de la enfermedad bipolar.

En un análisis comparativo<sup>193</sup>, los pacientes con trastorno bipolar II presentaban síntomas depresivos en una proporción del tiempo de seguimiento significativamente mayor que los pacientes con trastorno bipolar I. Los primeros pasaban 37 veces más tiempo con síntomas depresivos (52% del tiempo en semanas) que hipomaníacos (1,4%); los pacientes con trastorno bipolar I presentaban tres veces más tiempo con síntomas depresivos que maníacos o hipomaníacos (30,6% vs. 9,8% del tiempo en semanas). En este estudio naturalístico se encontró asimismo que los pacientes con trastorno bipolar II recibían algún tipo de tratamiento somático (antidepresivos, estabilizadores, antipsicóticos, TEC, etc) en una proporción de tiempo menor en cualquiera de las fases de la enfermedad que los pacientes con trastorno bipolar I, lo que puede contribuir a que los pacientes bipolares II tengan un curso más crónico.

En la cohorte del Hospital Jorvi, en un seguimiento a 18 meses, los pacientes con TB II pasaban más tiempo sintomáticos que los TB I (47,5% frente a 37,7% del tiempo, respectivamente.  $p=0,02$ ). La proporción de tiempo deprimidos (ya fuera con episodios o bien con síntomas depresivos) era del 58% y del 41,7% ( $p=0,003$ ). Estos resultados son consecuencia de que hay una mayor proporción de fases depresivas en el TB II (61,7% frente a 48,6%;  $p = 0,03$ ) y también mayor número de fases depresivas (media 1,69 frente a 1,11;  $p = 0,006$ ), pero la duración de las fases depresivas era similar en ambas cohortes. Los pacientes con TB I pasaban más tiempo eutímicos (48,7% frente al 31,7% en los TB II). Los pacientes bipolares I y II no se diferenciaban no obstante en la proporción de tiempo que pasaban maníacos o hipomaníacos, ni tampoco en episodios o síntomas mixtos. En el análisis de regresión, tanto el presentar un TB II como el haber tenido una fase índice depresiva o depresiva mixta predecían el pasar más tiempo en estado depresivo<sup>278</sup>.

La presencia predominante de sintomatología depresiva podría aumentar el riesgo autolítico. Hay controversia respecto al tema en la literatura<sup>345, 346</sup>; algunos grupos de investigación encuentran que las tasas de suicidios son mayores en los pacientes con TB II<sup>16, 347-350</sup> mientras que otros no encuentran dichas diferencias<sup>237, 257, 351, 352</sup>

La tendencia a la mayor cronicidad de los pacientes bipolares II frente a la mayor gravedad de los síntomas durante los episodios afectivos en los pacientes bipolares I había sido señalada previamente por otros autores<sup>353, 354</sup>. Algunos estudios encuentran mayor frecuencia de patrón estacional en los pacientes con TB II en comparación con los pacientes con TB I<sup>205, 290</sup>.

También la ciclación rápida podría ser más frecuente en los pacientes con TB II que en los bipolares I<sup>184, 187, 355</sup>, aunque estos datos no se confirman en otras investigaciones<sup>188</sup>.

En algunos estudios no se encuentran diferencias en el curso evolutivo de los pacientes con TB I y II. En un seguimiento longitudinal y prospectivo de hasta 3 años de duración, Joffe y colaboradores<sup>77</sup> observan que ambos tipos de pacientes están eutímicos la mitad del tiempo de seguimiento y que no hay diferencias significativas respecto al tiempo con síntomas depresivos, aunque los pacientes bipolares I están más tiempo con síntomas maníacos subsindrómicos ( $p < 0,01$ ). También los pacientes bipolares I y II de la cohorte de la Stanley<sup>97, 201</sup> están eutímicos aproximadamente la mitad del tiempo de seguimiento (un año), siendo la depresión la alteración del estado de ánimo predominante durante el tiempo que están sintomáticos y no encontrándose diferencias tampoco en cuanto al número de episodios. Sin embargo, la proporción de tiempo con síntomas maníacos o hipomaníacos es similar en ambos tipos, al contrario que en el estudio mencionado de Joffe o en el de Judd y cols.<sup>34</sup>. Estas diferencias podrían ser consecuencia de los distintos procedimientos de recoger la información en ambos estudios, así como al hecho reconocido de que los pacientes bipolares a menudo no refieren sus episodios hipomaníacos.

Coryell y colaboradores<sup>237, 246</sup> encontraron, en un seguimiento de los pacientes a 10 años, que el trastorno bipolar permanece estable desde el punto de vista fenomenológico, y que solo un pequeño porcentaje de pacientes pasaban a ser bipolares I a lo largo del seguimiento. Estos datos apoyan la validez a largo plazo del diagnóstico de trastorno bipolar II y su diferenciación del TB I.



## Síntesis de la literatura previa

En relación a la prevalencia de síntomas afectivos en los estudios de seguimiento de pacientes con TB, como se ha comentado a lo largo de este trabajo de revisión, algunos trabajos muy recientes han llamado la atención sobre la existencia de un curso no claramente fásico en el trastorno bipolar. Muchos pacientes no obtendrían una remisión completa, persistiendo sintomatología depresiva, maníaca o ambas.

En los estudios del National Institute of Mental Health- Collaborative Depression Study (CDS) <sup>34, 43, 66, 252, 344</sup> se ha observado que la intensidad de la sintomatología depresiva y maníaca fluctúa mucho en los pacientes, y que persiste durante largos períodos de tiempo tanto en pacientes bipolares II como en bipolares I. En estos estudios, los pacientes con TB tipo I presentan síntomas afectivos aproximadamente el 47% del tiempo de seguimiento (de media, casi 13 años), mientras que en los pacientes bipolares II este es algo mayor, del 54%. Estos autores observan un predominio de síntomas depresivos sobre los síntomas maníacos o hipomaníacos, observándose síntomas depresivos en el 32% del tiempo de seguimiento en los bipolares I y en el 50% en los bipolares II. En ambos casos hay un predominio de síntomas depresivos subsindrómicos, incluyendo los pacientes con depresión menor.

Con una metodología similar Joffe y colaboradores <sup>356</sup>, siguieron durante una media de 3 años a un grupo de 138 pacientes bipolares I y II. Encuentran que sólo la mitad de los sujetos se mantuvieron eutímicos. Los pacientes pasaron el 41% del tiempo con algún trastorno depresivo, principalmente con síntomas subsindrómicos depresivos, mientras que sólo el 6% del tiempo se encontraban hipomaníacos o maníacos.

En las investigaciones de la Stanley Foundation, los pacientes pasan de media el 33% del tiempo con síntomas depresivos, tres veces más que el tiempo que pasan maníacos <sup>97</sup>. En un seguimiento a un año, los pacientes se encontraban no eutímicos el 50% del tiempo. El cociente de tiempo con depresión en relación al tiempo con manía era de 2,9 para los TB I, y de 3,8 para el subgrupo de TB II <sup>201</sup>.

En uno de los pocos estudios realizados en Europa, Paykel y colaboradores <sup>76</sup>, sobre 253 pacientes con trastorno bipolar I con un seguimiento de 18 meses, encuentran que los pacientes se encontraban asintomáticos el 47% del tiempo de

seguimiento, permaneciendo el resto del tiempo con síntomas menores, subsindrómicos, o con episodios definidos.

En algunos de los estudios referidos se encuentran diferencias en el tiempo que los pacientes con TB II están deprimidos en comparación con los pacientes con TB I <sup>43, 278</sup>, pero en otros el tiempo es similar <sup>77, 97, 201, 260</sup>.

Muchos de los estudios coinciden en señalar la alta proporción de tiempo que los pacientes están con síntomas menores o subsindrómicos, principalmente de tipo depresivo.

## Justificación del estudio

- Algunas investigaciones encuentran que un alto porcentaje de pacientes bipolares en tratamiento se encuentran sintomáticos durante un tiempo significativo de su evolución, incluyendo una proporción importante del mismo con síntomas subsindrómicos<sup>34, 66, 72, 76, 77</sup>. En nuestro medio, ha sido escasamente estudiado, y solo de forma transversal<sup>95, 357</sup>.
- Son muy escasos los trabajos que han analizado las variables asociadas a la presencia de síntomas subsindrómicos en pacientes bipolares. Estas investigaciones previas apuntan a que los síntomas residuales se asocian a peor funcionamiento y peor ajuste socio-laboral de los pacientes bipolares<sup>76, 82, 358, 359</sup>, y a un mayor riesgo de recurrencias afectivas<sup>163</sup>. Los síntomas residuales depresivos parecen ser los predominantes<sup>251</sup>
- En conclusión, la literatura más reciente cuestiona algunos de los planteamientos previos respecto al curso fásico de la enfermedad bipolar, de manera que los síntomas subsindrómicos, especialmente depresivos, parecen ser frecuentes, y aumentan el riesgo de recaídas y de dificultades en el funcionamiento sociolaboral de los pacientes. Sin embargo, los datos son escasos, extraídos exclusivamente de muestras muy seleccionadas, fundamentalmente procedentes de hospitales terciarios americanos dedicados a la investigación, con dispositivos sanitarios muy diferentes a los nuestros. En Europa, y en España en particular, hay muy pocos estudios de seguimiento realizados sobre pacientes en tratamiento y seguimiento en dispositivos asistenciales ambulatorios especializados. Por lo tanto, consideramos que los resultados extraídos de las escasas y muy seleccionadas muestras referidas en la bibliografía, no deben ser extrapolados sin verificar a la población española de pacientes bipolares en tratamiento psiquiátrico continuado en los dispositivos públicos. En definitiva, a pesar de la alta prevalencia de los trastornos bipolares, desconocemos la evolución a medio y largo plazo de este tipo de pacientes en tratamiento psiquiátrico continuado en nuestro medio, y específicamente desconocemos la proporción de tiempo con síntomas afectivos, tanto de episodio como

subsindrómicos, así como las variables clínicas y psicosociales asociadas a los mismos y su repercusión sobre el funcionamiento y evolución en la población española.

## **Objetivos del estudio**

### **Objetivo principal**

- Evaluar de forma prospectiva la proporción de tiempo con sintomatología afectiva en una muestra de pacientes bipolares en tratamiento, que han sido seguidos durante un mínimo de un año.

### **Objetivos secundarios**

- Determinar el porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos, episodio afectivo o eutimia a lo largo del seguimiento.
- Determinar el tipo de síntomas subsindrómicos (depresivos, maníacos, mixtos)
- Determinar el porcentaje de pacientes que, en las distintas evaluaciones a lo largo del seguimiento así como en la visita basal, están en no eutimia porque presentan síntomas subsindrómicos o episodio afectivo, en un periodo mínimo de un año de seguimiento.
- Estudiar las variables psicosociales y médicas que se asocian a la presencia de síntomas subsindrómicos.
- Estudiar las variables psicosociales y médicas que se asocian a la presencia de episodios afectivos
- Determinar qué variables se asocian a la aparición de episodios afectivos a lo largo del seguimiento.
- Describir tratamientos psicofarmacológicos recibidos por los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

## **Hipótesis de trabajo**

Nuestra hipótesis, en concordancia con los datos que aparecen en la literatura, es que también en nuestro medio los pacientes bipolares presentan síntomas afectivos durante un tiempo significativo a lo largo del seguimiento, a pesar de seguir un tratamiento según el estándar clínico.

## **Plan del estudio y procedimientos**

### **Diseño global y plan de estudio**

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico sobre una cohorte de pacientes bipolares ambulatorios en los que las evaluaciones se llevaron a cabo y registraron en la historia clínica cada 3 meses y durante un período mínimo de 1 año. Las intervenciones terapéuticas fueron las de la clínica habitual durante todo el seguimiento, produciéndose visitas clínicas independientes de acuerdo con las necesidades de los pacientes y el juicio de su psiquiatra, y en consonancia con la práctica clínica general.

El protocolo del estudio se resume en la Tabla 1

**Tabla 1. Protocolo del estudio**

Visita	1	2	3	4	5	6	7
Semanas	0	12 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>	48 <sup>a</sup>	60	72†
Consentimiento informado	x						
Historia médica	x						
Criterios de inclusión/exclusión	x						
Historia psiquiátrica previa	x						
Evolución del trastorno bipolar <sup>1</sup>	x	x	x	x	x	x	x
Datos sociodemográficos	x						
Historia psiquiátrica familiar	x						
Entrevista MINI	x						
Riesgo suicida	x	x	x	x	x	x	x
Abuso de alcohol/dependencia <sup>2</sup>	x						
Abuso de tóxicos/dependencia <sup>2</sup>	x						
Consumo de tabaco	x						
IMC <sup>3</sup>	x	x	x	x	x	x	x
Bioquímica/Hepatología/Análisis	x						
Visitas no programadas <sup>5</sup>	x	x	x	x	x	x	x
Ingresos <sup>6</sup>	x	x	x	x	x	x	x
HAMD 21	x	x	x	x	x	x	x
YMRS	x	x	x	x	x	x	x
Impresión Clínica Global –BP-M	x	x	x	x	x	x	x
Adaptación social (SASS)	x				x		
EEAG (Actividad global)	x	x	x	x	x	x	x
Tratamientos previos utilizados	x						
Tratamiento actual	x	x	x	x	x	x	x
Cumplimiento	x	x	x	x	x	x	x
Acontecimientos adversos		x	x	x	x	x	x

†Aplicable cuando los pacientes fueron seguidos durante más de un año

<sup>1</sup> Incluye el número y tipo de episodios afectivos desde la última visita, la duración en días de cada episodio, y el número de semanas con síntomas

<sup>2</sup> El abuso/dependencia de alcohol y sustancias se diagnosticó de acuerdo con los criterios DSM-IV. Se recogieron las evoluciones de estas condiciones para tenerlas en cuenta a la hora de analizar los resultados

<sup>3</sup> Para determinar el IMC se medirá en cada visita el peso del paciente, y en la primera visita su talla

<sup>4</sup> Los tests de laboratorio fueron estándar y acordes a práctica clínica habitual

<sup>5</sup> Número de visitas no programadas realizadas al centro de salud mental desde la visita anterior

<sup>6</sup> Número de hospitalizaciones del paciente y sus causas, desde la visita anterior

## Visita inicial

Durante la entrevista inicial el procedimiento de valoración de cada paciente incluyó: entrevista diagnóstica (MINI) y protocolo de recogida de datos, comprendiendo variables sociodemográficas, clínicas (diagnóstico, criterios DSM-IV, tratamiento farmacológico, grado de cumplimiento terapéutico, evaluación sintomática afectiva y funcional, Impresión Clínica Global modificada para el trastorno bipolar (ICG-BM), escala de evaluación de la actividad global (EEAG), problemas psicosociales y ambientales (Eje IV del DSM-IV-TR), ajuste social (SASS) si el paciente se encontraba eufórico desde el punto de vista clínico, síntomas afectivos (escala de Hamilton para la depresión y escala de manía de Young).

Asimismo se recogen datos de la historia clínica previa. El evaluador pregunta sistemáticamente sobre síntomas de episodios depresivos, hipomaníacos, maníacos o mixtos en el pasado, e indaga a través del material clínico disponible y la información de la familia. En ocasiones se ha recurrido a que el paciente y su familia comenten en su casa y recuerden la historia evolutiva de su enfermedad para recordar el número de episodios y el momento de su inicio, registrando posteriormente el número y tipo de episodios.

**Edad de inicio:** Se ha considerado la edad de inicio del trastorno bipolar aquella en la que los pacientes, los familiares siempre que ha sido posible, la historia clínica retrospectiva y la historia clínica documentada o los informes clínicos permitían confirmar que se cumplían criterios de episodio afectivo compatible con trastorno bipolar según los criterios diagnósticos DSM. En caso de duda o de imposibilidad para determinarlo, se ha optado por la fecha correspondiente al primer ingreso o a la primera anotación o tratamiento psiquiátrico documentado para la enfermedad bipolar, aun sabiendo que la enfermedad probablemente había comenzado antes.

### **Visitas de seguimiento**

Se calcula el tiempo en días que el paciente ha estado sintomático desde la última visita registrada en el protocolo.

Se evalúa si ha presentado criterios clínicos de episodio afectivo, así como el tipo de episodio, de acuerdo a los criterios del DSM IV-TR. Se consideró también la presencia de episodios depresivos menores. Siguiendo los criterios propuestos para la investigación en el DSM IV-TR, un episodio depresivo menor requiere la presencia de dos a cuatro síntomas depresivos, incluyendo ánimo depresivo o anhedonia, con interferencia significativa en el funcionamiento de al menos dos semanas de duración. Si el paciente no se ha recuperado del último episodio afectivo registrado, este no se contabiliza a efectos de número de episodios, pero sí se tiene en cuenta el tiempo (días) con síntomas. El paciente se considera recuperado entre dos revisiones cuando ha estado sin síntomas o estos han sido mínimos durante al menos 8 semanas.

Se registra asimismo si ha habido ingresos psiquiátricos en el período evaluado relacionados con descompensación de su trastorno bipolar, y el tipo de fase en el que se encontraba en el momento de la hospitalización.

En cada visita de seguimiento protocolizada se realiza la valoración psicométrica a través de las escalas de Hamilton, Young, ICG, EEAG, problemas psicosociales y ambientales (Eje IV), cumplimiento del tratamiento, tipo de tratamiento, dosis, niveles de fármacos y tolerabilidad a los mismos.

Para la evaluación de la evolución clínica a lo largo del seguimiento, a los efectos de conocer con más precisión la presencia o ausencia, y características, de los síntomas, así como para la realización de algunas de las escalas, se ha tenido en cuenta la información del paciente, la evaluación del clínico y – siempre que ha sido posible- la valoración de la familia u otras fuentes disponibles de información. Se han buscado siempre los registros disponibles (informes de urgencias, anotaciones en la historia clínica, informes de alta...) para completar la información.

### **Visita anual**

Escala de ajuste social SASS (Social Adjustment Scale), cuando el paciente se encontraba eufórico desde el punto de vista clínico.

## **Características básicas de los instrumentos de medida**

***MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional*** (MINI International Neuropsychiatric Interview)<sup>360</sup>. Versión en español: L. Ferrando, J. Bobes, J. Gubert, M. Soto, O. Soto. Es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve. Explora para orientación diagnóstica los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y CIE-10.

### ***Escala de Hamilton para la depresión***

Escala de Hamilton para la depresión (Hamilton Depression Rating Scale)<sup>361</sup>. Versión validada en castellano<sup>362</sup>. Es una escala heteroaplicada que ha de ser administrada por un clínico. Evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del síndrome depresivo. Hemos utilizado la versión de 21 ítems, con los puntos de corte que especificamos más adelante. La valoración se ha realizado tomando como marco temporal la semana previa a la evaluación.



**Escala de manía de Young**<sup>363</sup>, versión española<sup>364</sup>. Heteroaplicada. Constituida por 11 ítems que evalúan los síntomas del síndrome maníaco. La valoración de la puntuación la realiza el clínico basándose en el relato del paciente y en su propia observación, además de la información que puedan proporcionar otras fuentes como los familiares. Los puntos de corte habitualmente aceptados son: 0-6 compatible con eutimia, 7-20: hipomanía, > 20: manía. La valoración se ha realizado tomando como marco temporal la semana previa a la evaluación.

### **Escala de Impresión Clínica Global**

Versión modificada para la evaluación del trastorno bipolar<sup>365</sup>. Es una escala heteroaplicada que evalúa la gravedad del cuadro clínico, entre unas puntuaciones de 1 (normal) y 7 (muy grave) en tres subescalas: depresión, manía y general. Las dos primeras se refieren a la gravedad de los síntomas en la semana anterior. Para la subescala general, la evaluación es longitudinal y referida a la gravedad de la enfermedad en el año previo.

### **Evaluación del estrés psicosocial**

En la evaluación multiaxial del DSM IV-TR se registran los problemas psicosociales y ambientales que pueden afectar al diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades mentales (Ejes I y II). Se han registrado estos problemas siguiendo la agrupación sugerida en el DSM IV-TR.

**Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)**. Es el eje V en la clasificación DSM IV-TR<sup>21</sup>. Incluye la opinión del clínico acerca del nivel general de actividad psicosocial, social y laboral del sujeto. Evalúa el funcionamiento a lo largo de un hipotético continuum de salud–enfermedad. Se excluyen alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas o ambientales. La escala está dividida en 10 niveles de actividad. La valoración mediante la escala EEAG implica la selección de un único valor que refleje del mejor modo posible el nivel global de actividad del individuo. Cada nivel (de 10 puntos cada uno) presenta dos componentes: el primero se refiere a la gravedad de los síntomas y el segundo a la actividad. En situaciones en las que la gravedad de los síntomas y el nivel de actividad son discordantes, la puntuación final en la escala EEAG siempre debe reflejar la peor puntuación de las dos. En

nuestro trabajo la evaluación en el EEAG se refiere a la semana previa a la evaluación.

**Escala de adaptación social** (Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS)<sup>366</sup>. Versión en español validada<sup>367</sup>. Evalúa la percepción del paciente de su nivel de adaptación social. Es, pues, una escala autoaplicada que consta de 21 ítems, y que fue diseñada para evaluar la conducta y el ajuste social de los pacientes con depresión en las siguientes áreas: trabajo, familia, ocio, relaciones sociales, motivaciones e intereses. Hay cuatro grados de respuesta que van desde 0 (el peor funcionamiento) a 3 (el mejor funcionamiento). El marco de referencia temporal es el momento actual. Puntuación oscila entre 0 y 60: Puntos de corte: <25: desadaptación social, 25-52: normalidad, >55: “superadaptación” patológica.

### **Cumplimiento terapéutico**

Se valora el cumplimiento terapéutico según la información aportada por el propio paciente, la familia o ambos, así como por la determinación de concentraciones plasmáticas de estabilizadores. Se considera buen cumplimiento cuando los tres criterios coinciden en sugerirlo, mal cumplimiento cuando ninguno de los criterios lo indica, y cumplimiento medio o parcial cuando dos criterios sugieren un buen cumplimiento, pero no el tercer criterio, o cuando dos criterios indican mal cumplimiento y el tercero sugiere buen cumplimiento, o si el propio paciente admite una interrupción parcial o intermitente de la medicación<sup>321</sup>.

### **Justificación del diseño del estudio**

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y naturalístico, con análisis prospectivo y retrospectivo de datos. Este diseño nos parece el más adecuado para valorar la evolución de los pacientes en condiciones clínicas habituales.

La disponibilidad en los Centros participantes de un registro informatizado de datos de evaluación y de seguimiento de los pacientes, en el que todos los investigadores completaron los requerimientos de su protocolo de evaluación para pacientes bipolares, ha hecho posible la recogida sistemática y posterior análisis de los datos.

Los tratamientos asignados a los pacientes se realizaron según práctica clínica habitual.

### ***Base de datos***

Los datos del estudio se obtienen a partir de una base de datos electrónica diseñada por la investigadora principal de este estudio, llamada “Bipolar 0.2.20070427, versión 1.2.1”, creada por PULSO Ediciones, Depósito Legal: B-00.000-06. Se trata de un programa de historia clínica electrónica, para la evaluación y seguimiento de pacientes con trastorno bipolar. En el momento del cierre de la base de datos a los efectos de este análisis, contiene información de un total de 302 pacientes en diferentes momentos de seguimiento, hasta un máximo de 228 semanas.

### ***Características de nuestras consultas***

Los pacientes han sido evaluados en dos consultas generales de Salud Mental ubicadas en sendos Centros de Salud Mental, y una consulta especializada en trastorno bipolar ubicada en un Hospital General.

Los pacientes han sido atendidos desde el principio y a lo largo del seguimiento por el mismo profesional, especializado en psiquiatría y con especial formación en trastorno bipolar. El mismo profesional ha hecho las evaluaciones clínicas y psicométricas y ha decidido sobre los tratamientos.

### ***Fiabilidad Interevaluador***

Se ha evaluado con el programa estadístico SPSS 12.0, siendo el índice de acuerdo para la escala de Hamilton=0,826 (IC95%:0,460 a 0,986) y para la escala de Young=0,874 (IC95%:0,552 a 0,990). El índice Kappa global (programa estadístico Epidat 3.1) para la escala ICG ha sido de 0,67 (IC95%: 0,32 a 1,01) para ICG depresión, 0,90 para ICG manía 0.90 y de 0,78 para ICG general.

## **Selección de la población del estudio**

Los pacientes se han seleccionado a partir de una base de datos inicial, donde se incluyeron pacientes consecutivos que acudían a nuestras consultas ya fuera por primera vez, ya fuera para revisión de su enfermedad bipolar. El estudio se inició en el año 2004, y se incluyeron pacientes hasta el momento del cierre de la base de datos a los efectos de este análisis (3 de Noviembre de 2008). Todos los sujetos han dado su consentimiento para el estudio y para su inclusión en la base de datos, y han leído la hoja de información que se les ha proporcionado, de acuerdo al protocolo presentado al Comité de Ética e Investigación clínica del Hospital Universitario La Paz.

## **Criterios de inclusión**

Para su inclusión en el estudio los sujetos debían cumplir los siguientes criterios:

- Cumplir criterios DSM-IV-TR de trastorno afectivo bipolar tipo I, tipo II, ciclotimia, bipolar no especificado o trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar. El diagnóstico clínico de trastorno bipolar ha de ser confirmado mediante la entrevista estructurada MINI.
- Edad superior a 18 años.
- Llevar un año de seguimiento mínimo en la consulta
- Dar su consentimiento informado por escrito.

## **Criterios de exclusión**

Cualquiera de los siguientes se ha considerado criterio de exclusión para el estudio:

- Retraso mental, daño cerebral u otros trastornos orgánicos que cursen con déficit ó deterioro cognitivo.
- Embarazo
- Negativa a participar en el estudio

## **Variables de medida**

### ***Variables primarias***

- Porcentaje de tiempo (en días) con episodios afectivos en relación con el número de días en seguimiento.
- Porcentaje de visitas con síntomas afectivos en relación con el número de visitas.

### ***Definición de las variables dependientes principales***

- Cociente entre el número de días con episodios afectivos y el número de días totales de observación.
- Cociente entre el número de visitas en no eutimia y el número de visitas completadas

### ***Cálculo de las variables dependientes principales***

1- El ***tiempo (en días) en episodio*** se calculó a partir de la información proporcionada por pacientes y familiares, así como las evaluaciones clínicas y visitas intermedias realizadas a lo largo de los tres meses (registradas en sus historias clínicas) en los diversos dispositivos de atención, y siempre que fue posible a través de otra documentación clínica: informes, visitas a urgencias o ingresos. Aún cuando las evaluaciones psicométricas se programaron para realizarse cada tres meses, cualquier paciente podía ser visto en la consulta entre dos visitas prefijadas tantas veces como fuera necesario, de acuerdo con el criterio clínico o las necesidades del paciente.

Aunque debe aceptarse alguna incertidumbre acerca de la gravedad de los síntomas entre dos visitas prefijadas, intentamos disminuir estas lagunas de información lo máximo posible a través de la entrevista con el paciente y la familia. Además de las visitas del estudio, los pacientes acudieron a nuestras clínicas en cualquier otro momento debido a su seguimiento clínico rutinario. Durante todas las visitas se preguntaba a los pacientes de forma retrospectiva cuántos días desde la última visita (ya fuera visita del protocolo o intermedia) habían presentado síntomas, y se establecía si estos habían cumplido criterios clínicos de los diferentes episodios afectivos (depresión mayor, menor, hipomanía, manía o mixto). Se calculaba el

número de días que el paciente había estado en episodio desde la última visita del protocolo. Se ha evaluado asimismo, como se ha comentado previamente, el tiempo con síntomas de depresión menor, de acuerdo a los criterios de investigación propuestos en el DSM IV-TR.

Se consideran “días en episodio” el número de días con síntomas de episodio de depresión mayor, menor, hipomaníaco, maníaco o mixto.

2- El **porcentaje de visitas en no eutimia (con síntomas subsindrómicos o en episodio)** se calculó teniendo en cuenta los criterios y puntos de corte establecidos para cada estado afectivo, que se definen a continuación.

En las visitas por protocolo –al menos, cada tres meses- se ha evaluado a los pacientes con los instrumentos estandarizados.

Dado el período evaluado con cada una de las escalas, las evaluaciones psicométricas protocolizadas no nos permiten evaluar síntomas subsindrómicos entre dos visitas del estudio sino sólo en la semana previa a la visita de investigación.

### ***Definiciones de Eutimia, Episodio afectivo, Síntomas subsindrómicos***

Hemos utilizado criterios clínicos y psicométricos para definir los distintos estados afectivos. Para establecer los puntos de corte en las escalas, hemos seguido las recomendaciones y puntos de corte establecidos en otros estudios publicados en la literatura<sup>93, 94, 368-370</sup>, así como las recomendaciones sobre los criterios de remisión<sup>371</sup>.

#### **A) Eutimia**

A la hora de evaluar a los pacientes, hemos considerado los siguientes criterios para definir la eutimia en el período de seguimiento evaluado:

- Ausencia de ingresos en el período evaluado
- No cumplir criterios clínicos de episodio afectivo en el período evaluado
- Puntuación en la escala de Hamilton para la depresión inferior a 7
- Puntuación en la escala de Young para la manía inferior a 5

Los pacientes que no cumplieran criterios de eutimia, se consideró que eran pacientes en “no eutimia”, con síntomas subsindrómicos o en episodio. Dentro de este grupo, hemos diferenciado:

## **B) Episodio afectivo**

### **B.1. Episodio depresivo:**

- Criterios clínicos de depresión mayor en el período evaluado, o bien
- Puntuación en la escala de Hamilton para la depresión mayor de 17

### **B.2. Episodio hipomaniaco**

- Criterios clínicos de hipomanía en el período evaluado, o bien
- Puntuación en la escala de Young para la manía mayor de 10 e inferior a 20

### **B.2. Episodio maniaco**

- Criterios clínicos de manía en el período evaluado, o bien
- Puntuación en la escala de Young para la manía igual o mayor de 20

### **B.3. Episodio mixto**

- Criterios clínicos de episodio mixto en el período evaluado, o
- Puntuación en la escala de Young para la manía mayor de 12 y en la escala de depresión de Hamilton mayor de 17

## **C) Presencia de síntomas subsindrómicos**

Hemos considerado que un paciente presentaba síntomas subsindrómicos en el momento de la evaluación si se cumplían los siguientes criterios:

### **C.1. Síntomas subsindrómicos depresivos**

- Puntuación en la escala de Hamilton para la depresión entre 7 y 17
- No cumplir criterios clínicos de episodio depresivo mayor en el momento de la evaluación

### **C.2. Síntomas subsindrómicos hipomaniacos**

- No cumplir criterios clínicos de episodio hipomaníaco en el momento de la evaluación
- Puntuación en la escala de Young para la manía igual o mayor de 5 e inferior o igual a 10

C.3. Síntomas subsindrómicos mixtos, cuando se cumplieran los criterios para ambos tipos de síntomas, depresivos y maníacos.

Por tanto se consideraron tres diferentes situaciones: síntomas subsindrómicos depresivos, síntomas subsindrómicos hipomaniacos o la concurrencia de síntomas subsindrómicos depresivos e hipomaniacos (mixtos).

### **Variables demográficas y de reclutamiento**

Se incluirán en el análisis del estudio las siguientes variables independientes:

#### ***Datos sociodemográficos***

Sexo, edad, estado civil, tipo de convivencia, nivel de estudios, cualificación laboral, situación laboral.

#### ***Variables clínicas y psicosociales***

- Antecedentes familiares psiquiátricos en familiares de primer y de segundo grado (presencia/ausencia), específicamente antecedentes familiares afectivos y de suicidio.
- Antecedentes de la enfermedad:
  - Tipo de diagnóstico: Trastorno bipolar I, II, no especificado, esquizoafectivo tipo bipolar y ciclotimia.
  - Episodio más reciente de la enfermedad: depresivo, maníaco, hipomaníaco, mixto, no especificado.
  - Años de evolución de la enfermedad: diferencia entre la fecha de evaluación y la fecha de inicio de la enfermedad.
  - Tiempo hasta el diagnóstico: se ha calculado el tiempo que transcurrió desde el inicio de la enfermedad bipolar y la fecha en



que el paciente recibe por primera vez el diagnóstico definitivo de trastorno bipolar.

- Tiempo desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio: se ha considerado el tiempo desde que se recibió el diagnóstico de trastorno bipolar o enfermedad maníaco depresiva por parte de un profesional.
- Tiempo con estabilizadores: se ha determinado la fecha en que los pacientes iniciaron por primera vez un tratamiento con litio, valproato, carbamacepina, oxcarbamacepina, lamotrigina, u olanzapina. Este protocolo se inició hace unos años, cuando aún no existían evidencias suficientes de la eficacia de los antipsicóticos de nueva generación en las distintas fases del trastorno bipolar, salvo en el caso de la olanzapina. Por este motivo se decidió no incluirlos entre los fármacos estabilizadores.
- Tipo de fase inicial: depresiva, maníaca, hipomaníaca, mixta, no especificada.
- Número y tipo de episodios previos
- Polaridad predominante: clasifica a los pacientes en tres grupos. Los pacientes con polaridad depresiva presentan al menos 2/3 de los episodios previos de tipo depresivo. En los pacientes con polaridad maníaca al menos 2/3 de los episodios previos son de manía o hipomanía. Los pacientes con polaridad indiferenciada son aquellos que no se ajustan a los criterios referidos.
- Tiempo desde la primera hospitalización
- Número de ingresos y fase de la enfermedad motivo del ingreso.
- Antecedentes de síntomas psicóticos, y si estos eran congruentes o incongruentes con el estado de ánimo.
- Presencia de síntomas psicóticos en la evaluación basal.
- Evolución en el año previo a la evaluación:
  - Tipo y número de episodios en el último año.
  - Presencia o no de ciclación rápida en el último año.

- Presencia o no de curso estacional en los dos últimos años
  - Inicio en el postparto.
- Antecedentes de intentos de suicidio y número de intentos
- Presencia o ausencia de ideas de suicidio actuales
- Consumo de tóxicos (presencia/ausencia)
- Comorbilidad en el eje I
- Comorbilidad en el eje II
- Comorbilidad médica. Las enfermedades relevantes pasadas o concomitantes se codifican utilizando el diccionario MedDRA™. Serán resumidos presentando el número y porcentaje de sujetos que presentaban cualquier antecedente médico, antecedentes en cada clase de órgano o sistema y cada enfermedad individual previa o concomitante (término preferido).
- Presencia o ausencia de factores de estrés (eje IV del DSM IV-TR)
- Funcionamiento psicosocial: evaluado a través de la escala EEAG (Eje V) del DSM IV-TR.
- Adaptación social: Escala de Adaptación social SASS
- Cumplimiento terapéutico: evaluado a través de la información del paciente y un familiar siempre que ha sido posible, los datos analíticos y la impresión del clínico.
- Tratamientos previos: evaluados a través de la información proporcionada por los pacientes y los informes o documentos clínicos disponibles. Las medicaciones previas y concomitantes se codifican de acuerdo con el código de la OMS y el código de clase ATC.
- Tipo de trastorno bipolar.

### ***Gestión de datos***

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha informado y han aceptado voluntariamente la incorporación de sus datos en una base de datos para su análisis estadístico.

Se han considerado en todo momento las medidas de confidencialidad y seguridad a que obliga la Ley de Protección de Datos (15/1999) y el Decreto 994/99.

Los datos de los pacientes se han sometido a depuraciones lógicas, con solicitud de aclaraciones para datos concretos de pacientes en caso de inconsistencias en los datos.

La base de datos se ha exportado al sistema de análisis estadístico del programa SPSS 14.0.

## **Métodos estadísticos**

### ***Descripción de la población de estudio***

La muestra del estudio está constituida por los pacientes que cumplían los criterios de inclusión ya referidos y aceptaron participar en el estudio.

### ***Método de análisis estadístico***

#### **Análisis descriptivo**

- Se calculan media, desviación estándar, mediana y rango con sus respectivos intervalos de confianza para variables cuantitativas, y porcentajes e intervalos de confianza para variables cualitativas de los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.
- Se describe la proporción de pacientes que reúnen criterios de síntomas subsindrómicos, así como el tipo de síntomas (depresivos, hipomaníacos, mixtos), en el momento basal y en el periodo de seguimiento analizado. Los datos se presentan en forma de porcentaje e intervalo de confianza del 95%.
- Se describe el porcentaje de pacientes que presentan episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos, mixtos o están eutímicos, en cada visita de seguimiento, y al finalizar el periodo de seguimiento.
- Se describe el número medio de episodios afectivos (maníacos, depresivos, hipomaníacos, mixtos) previos a la visita basal en los pacientes que presentan al menos un episodio afectivo. El resultado se presenta en forma de media e intervalo de confianza del 95% para la media, mediana, máximo y mínimo.

## **Análisis de la asociación entre las variables sociodemográficas y clínicas al inicio y la sintomatología afectiva, basal y durante el seguimiento prospectivo**

- Análisis de la asociación de las variables sociodemográficas y clínicas en la evaluación basal y la sintomatología afectiva en el seguimiento. Se han definido las siguientes variables dependientes:
  - *porcentaje de visitas* en no eutimia (síntomas subsindrómicos y episodios) frente a eutimia,
  - *porcentaje de visitas* con síntomas subsindrómicos frente a eutimia,
  - *porcentaje de visitas* con episodios, frente a eutimia
  - *porcentaje de visitas* con síntomas subsindrómicos frente a porcentaje de visitas con episodios,
  - *porcentaje de días* en no eutimia frente a eutimia.
- Se estudia la relación entre estas variables dependientes y las variables clínicas y sociodemográficas a través de dos tipos de análisis, univariante y multivariante.
- En el univariante, cuando estas variables son categóricas se realiza un análisis de  $\chi^2$ , y cuando las variables independientes son cuantitativas se hace un análisis t de Student para datos independientes si se comparan los datos cuantitativos en una variable con dos categorías, y se aplica el análisis de la varianza ANOVA de un factor cuando se realizan comparaciones múltiples en variables con más de dos categorías. En este caso se aplica la corrección de Bonferroni cuando las varianzas son homogéneas o la corrección de Games Howell si las varianzas no son homogéneas y las comparaciones post hoc polinómicas. En los análisis de la evolución de las variables cuantitativas en el seguimiento se aplicó el análisis de la varianza ANOVA modelo lineal general para medidas repetidas, aplicando las mismas correcciones de Bonferroni o Games Howell para comparaciones múltiples.
- En el análisis multivariante se utiliza un análisis de regresión logística binaria multivariante para estudiar la asociación entre las variables sociodemográficas y clínicas y la presencia de sintomatología afectiva (ya sea subsindrómica, episodio maníaco, hipomaníaco, depresivo o mixto, en análisis independientes). En este análisis introducimos como variable

dependiente la presencia de síntomas/episodios afectivos que corresponda en cada caso, y actúan como variables independientes los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes recogidos en el estudio.

En el análisis de regresión multivariante y logística se explora la relación con las variables independientes y su influencia como posibles factores de confusión y/o interacción. Se analizan diferencias entre medias y los coeficientes de los modelos de regresión como medidas de efecto, con sus errores estándar y las estimaciones de las odds ratio con sus intervalos de confianza al 95%. En todos los casos se consideran significativos los valores de  $p < 0,05$ .

La mayor o menor proporción de tiempo con presencia de síntomas se relaciona mediante análisis de regresión lineal múltiple con la presencia o ausencia de variables sociodemográficas, clínicas y de evolución de la enfermedad que se han considerado como posiblemente pronósticas. Este análisis se realiza entre cada una de las variables independientes y la variable dependiente, en un análisis univariante, y posteriormente incluyendo las variables independientes en un modelo de regresión lineal múltiple. Se incluyen en dicho modelo las variables que, o bien han resultado significativas en el análisis univariante, o bien se ha considerado importante su inclusión, en base a criterios clínicos o bien a los resultados de investigaciones previas. Dicho modelo multivariante permite obtener una ecuación de regresión con las variables pronósticas más importantes que explican en un porcentaje máximo de pacientes, los resultados de mayor o menor proporción de tiempo con síntomas.

### **Análisis de la proporción de tiempo con sintomatología afectiva**

La variable principal de valoración es la proporción de tiempo que los pacientes permanecen con síntomas afectivos con respecto al tiempo de seguimiento (72 semanas). Esta proporción de tiempo la hemos medido de dos formas:

1- En una primera aproximación, consideramos el cociente entre el número de días en episodio y el número de días en seguimiento (**“tiempo en días con episodio o en eutimia”**). Los datos se presentan en función del tiempo de seguimiento de cada paciente, indicando el número de casos que entran en el análisis en cada visita de seguimiento y el porcentaje medio de días con síntomas de episodio afectivo.

El cálculo del porcentaje de días del tiempo de seguimiento se ha realizado con el número de días con síntomas que se declaran en cada visita, en relación con el tiempo total de seguimiento en días.

Si el paciente no tiene alguna visita intermedia en el seguimiento, entonces los investigadores han anotado en la visita siguiente el número de días con síntomas desde la última visita, por lo que el dato reflejado en este análisis es fiel a la realidad clínica del paciente.

Se estudia el tipo de síntomas afectivos que presentan los pacientes y su evolución temporal. Se analiza la proporción de episodios afectivos en cada momento de seguimiento y en el seguimiento total: episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos, mixtos.

Se ha hecho el análisis en los pacientes con al menos un año de seguimiento

2- Evaluamos en segundo lugar la proporción de visitas que los pacientes están en no eutimia (síntomas subsindrómicos o episodios afectivos) o en eutimia, en relación con el número de visitas programadas en el seguimiento (***proporción de visitas en eutimia frente a no eutimia***).

En el protocolo de estudio se establece un seguimiento de los pacientes cada tres meses: semanas 0, 12, 24, 36, 48, 60, 72. Para incorporar los datos de cada visita en su periodo apropiado se establece un periodo de +/- 1 semana de la fecha de la visita prevista en función de la fecha de la primera evaluación, para que los datos de esa visita se establezcan en dicho periodo. En algunos pacientes se realizaron visitas intermedias entre las visitas programadas en el protocolo de seguimiento, que se han identificado para no perder información de los pacientes. La información de estas visitas se eliminó no obstante en el análisis "del tiempo por visitas", siempre que existiera un dato disponible en el periodo al que pertenece esta visita.

El cálculo se realizó con la fecha de la revisión menos la fecha de la primera evaluación basal en semanas.

Todo el análisis se aplica sobre la muestra de pacientes con al menos un año de seguimiento y hasta la semana 72, en un análisis con datos por intención de tratar (ITT).

Se realiza este análisis solamente hasta el seguimiento máximo de cada paciente; es decir, no se completó intención de tratar en seguimientos superiores a los reales,

solamente para los datos del paciente en visitas intermedias, y hasta su seguimiento máximo en el estudio.

### **Determinación del tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño muestral lo hemos realizado en función de la prevalencia de síntomas subsindrómicos esperado en la población de pacientes bipolares, para disponer de una muestra suficiente para analizar las características de aparición de los síntomas. Para calcular el tamaño muestral se estima una proporción de tiempo con síntomas en la población de estudio del 50% (Judd et al; 2002, 2003). Aceptando un error admisible  $d=7$ , y para un nivel de confianza del 95%, se calculó que se requerían 197 pacientes. Fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral:  $n=(K.S/e)^2$  <sup>372</sup>.

### **Consideraciones éticas**

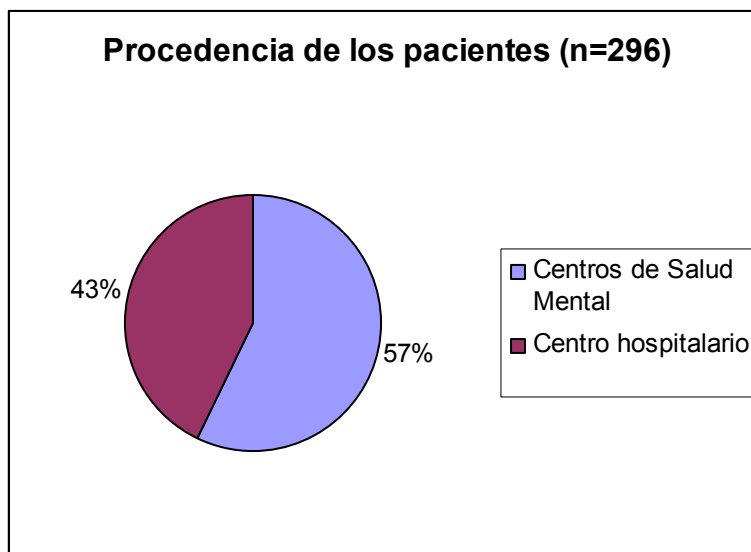
El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital Universitario La Paz (Madrid) (PI-521).

## RESULTADOS

### Descripción de la población incluida

Hasta el momento del cierre de la base de datos, se habían incluido un total de 302 casos. Se han excluido para este estudio 6 pacientes (2 pacientes embarazadas en el momento de su evaluación basal, otra paciente embarazada a lo largo de su seguimiento, dos pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada-grave comórbida, un paciente con cambio de diagnóstico a trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Por tanto se incluyen en la evaluación basal 296 pacientes. 51 pacientes fueron reclutados en el Centro de Salud Mental (CSM) de San Blas, 118 en el CSM de Fuencarral y 127 en el Hospital de La Princesa. En la figura 1 se muestra la procedencia de los pacientes según el Centro donde han sido reclutados.

**Figura 1. Procedencia de los pacientes**



### **Datos sociodemográficos de los pacientes**

Se recogen en la tabla 2. Hay un ligero predominio de mujeres. La edad media de los pacientes es de 48,8 años (IC95% 47,2 a 50,4), con una mediana de edad de 47,7 años y una edad mínima de 19,3 años y máxima de 82,9 años.

Hemos analizado posibles diferencias sociodemográficas entre los pacientes. Hemos considerado en primer lugar el centro donde han sido reclutados. Encontramos que los pacientes atendidos en los CSM presentan un nivel inferior de estudios y una menor proporción de pacientes laboralmente activos (Tabla 3). En



segundo lugar hemos analizado posibles diferencias sociodemográficas entre los pacientes que son seguidos 12 meses o más frente a los pacientes que abandonan el estudio antes de este período, no encontrando en este caso diferencias estadísticamente significativas.

<b>Tabla 2. Datos sociodemográficos</b>							
				VARÓN		MUJER	
		N	%	N	%	N	%
Sexo		296		128	43,2%	168	56,8%
Edad (media, IC95%)		48,7 (47,1-50,4)		48,9 (46,3-51,4)		48,7 (46,5-50,8)	
Estado civil	Soltero	119	40,2%	53	41,4%	66	39,3%
	Casado	123	41,6%	54	42,2%	69	41,1%
	Separado	11	3,7%	3	2,3%	8	4,8%
	Divorciado	33	11,1%	17	13,3%	16	9,5%
	Viudo	10	3,4%	1	0,8%	9	5,4%*
<b>Total</b>		<b>296</b>					
Tipo de convivencia	Solo	56	19,0%	23	18,1%	33	19,6%
	Con familia propia	158	53,6%	69	54,3%	89	53,0%
	Con padres	65	22,0%	27	21,3%	38	22,6%
	Institución	2	0,7%	0	0,0%	2	1,2%
	Otros	14	4,7%	8	6,3%	6	3,6%
<b>Total</b>		<b>295</b>					
Nivel de estudios	Analfabeto	4	1,4%	0	0,0%	4	2,4%
	Básicos/ primarios	84	28,4%	32	25,0%	52	31,0%
	Secundarios	43	14,5%	18	14,1%	25	14,9%
	Bachiller	47	15,9%	19	14,8%	28	16,7%
	Superiores	118	39,9%	59	46,1%	59	35,1%
<b>Total</b>		<b>296</b>					
Cualificación laboral	Estudiante	4	1,4%	0	0,0%	4	2,4%
	No cualificado	131	45,0%	45	35,7%	86	52,1%*
	Cualificado	145	49,8%	76	60,3%	69	41,8%*
	Profesión liberal	10	3,4%	4	3,2%	6	3,6%
	Empresario	1	0,3%	1	0,8%	0	0,0%
<b>Total</b>		<b>291</b>					
Situación laboral	Activo	125	42,4%	49	38,3%	76	45,5%
	Parado	33	11,2%	18	14,1%	15	9,0%
	ILT	25	8,5%	11	8,6%	14	8,4%
	Incapacidad permanente	28	9,5%	16	12,5%	12	7,2%
	Pensionista	29	9,8%	16	12,5%	13	7,8%
	Jubilado	27	9,2%	15	11,7%	12	7,2%
	Otros	28	9,5%	3	2,3%	25	15%*
<b>Total</b>		<b>295</b>					

\*p<0,05

<b>Tabla 3. Características sociodemográficas según procedencia</b>							
		<b>Centro de Salud</b>			<b>Hospital</b>		
		N	%	Media	N	%	Media
Sexo	Varón	74	43.8%		54	42.5%	
	Mujer	95	56.2%		73	57.5%	
Edad				49.02			48.51
Estado civil	Soltero	64	37.9%		55	43.3%	
	Casado	76	45.0%		47	37.0%	
	Separado	5	3.0%		6	4.7%	
	Divorciado	17	10.1%		16	12.6%	
	Viudo	7	4.1%		3	2.4%	
Tipo de convivencia	Solo	26	15.4%		30	23.8%	
	Con familia propia	95	56.2%		63	50.0%	
	Con padres	39	23.1%		26	20.6%	
	Institución	2	1.2%		0	.0%	
	Otros	7	4.1%		7	5.6%	
<b>Nivel de estudios**</b>	Analfabeto	4	2.4%		0	.0%	
	Básicos/primarios	64	37.9%		20	15.7%	
	Secundarios	28	16.6%		15	11.8%	
	Bachiller	22	13.0%		25	19.7%	
	Superiores	51	30.2%		67	52.8%	
Cualificación laboral	Estudiante	1	.6%		3	2.4%	
	No cualificado	85	51.2%		46	36.8%	
	Cualificado	76	45.8%		69	55.2%	
	Profesión liberal	4	2.4%		6	4.8%	
	Empresario	0	.0%		1	.8%	
<b>Situación laboral**</b>	Activo	59	35.1%		66	52.0%	
	Parado	17	10.1%		16	12.6%	
	ILT	22	13.1%		3	2.4%	
	Incapacidad permanente	13	7.7%		15	11.8%	
	Pensionista	23	13.7%		6	4.7%	
	Jubilado	19	11.3%		8	6.3%	
	Otros	15	8.9%		13	10.2%	

\*p=0,01; \*\*p<0,001

### ***Tipo de Trastorno Bipolar***

En la tabla 4 mostramos la distribución de pacientes por tipo de diagnóstico, y se especifica asimismo el tipo de episodio más reciente. Hay un mayor porcentaje de pacientes con trastorno bipolar tipo I (65,2%).

Tipo de trastorno bipolar	N	Porcentaje
T bipolar I	193	65,2
T bipolar II	69	23,3
T bipolar no especificado	15	5,1
Ciclotimia	6	2
T esquizoafectivo	13	4,4
Total	296	100
Episodio más reciente		
Sin datos	5	1,7
Fase depresiva	120	40,5
Fase maníaca	77	26
Fase hipomaníaca	51	17,2
Fase mixta	23	7,8
No especificado	20	6,8
Total	296	100

No encontramos diferente proporción de hombres y mujeres por tipo de diagnóstico. Sí hay diferencias en la edad de los pacientes según el tipo de trastorno bipolar (Tabla 5), siendo la edad significativamente mayor en el TB II respecto al TB I ( $p=0,007$ ), y significativamente menor en los pacientes con trastorno esquizoafectivo en relación a los pacientes con TB II ( $p=0,001$ ).

	N	Media	Desviación típica	IC 95% de la media	
				Límite inferior	Límite superior
T bipolar I	193	47,7	14,0	45,8	49,7
T bipolar II	69	54,4	14,6	50,9	57,9
T bipolar no especificado	15	49,3	14,9	41,0	57,5
Ciclotimia	6	40,5	13,0	26,9	54,2
T esquizoafectivo	13	38,3	6,8	34,1	42,4
Total	296	48,8	14,3	47,2	50,4

### **Otros diagnósticos en el Eje I**

Se han realizado de acuerdo a la evaluación clínica y mediante la entrevista semiestructurada MINI.

En nuestra muestra de pacientes el 32% reciben otro diagnóstico adicional en el eje I (Tabla 6), siendo los más frecuentes los trastornos relacionados con el alcohol así como los trastornos de ansiedad.

**Tabla 6. Otros diagnósticos en Eje I**

	Frecuencia	%
Ninguno	202	68,2
F10.1 Abuso de alcohol	5	1,7
F10.20 Dependencia del alcohol, remisión total sostenida/remisión parcial sostenida	6	2
F10.24 Dependencia del alcohol, leve/moderada/grave	9	3
F12.1 Abuso de Cannabis	1	0,3
F13.24 Dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, leve/moderada/grave	1	0,3
F14.1 Abuso de cocaína	4	1,4
F14.24 Dependencia de cocaína, leve/moderada/grave	1	0,3
F19.20 Dependencia de varias sustancias, remisión total sostenida/remisión parcial sostenida	1	0,3
F19.24 Dependencia de varias sustancias, leve/moderada/grave	2	0,7
F40.00 Agorafobia sin historia de trastorno de angustia	6	2
F40.01 Trastorno de angustia con agorafobia	6	2
F40.1 Fobia social	3	1
F40.2 Fobia específica	2	0,7
F41.0 Trastorno de angustia sin agorafobia	13	4,4
F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada	12	4,1
F41.9 Trastorno de ansiedad no especificado	3	1
F42.8 Trastorno obsesivo-compulsivo	3	1
F50.0 Anorexia nerviosa	1	0,3
F50.2 Bulimia nerviosa	7	2,4
F50.9 Trastorno de la conducta alimentaria no especificado	5	1,7
F52.0 Deseo sexual hipoactivo	1	0,3
F63.0 Juego patológico	1	0,3
R41.8 Capacidad intelectual límite	1	0,3
<b>Total</b>	<b>296</b>	<b>100</b>

**Diagnóstico en el Eje II**

Presentan un diagnóstico de trastorno de personalidad el 24% de los pacientes (69 casos), siendo el más frecuente trastorno de personalidad no especificado (40%), seguido del trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (20,3%).

**Datos referentes a la salud física de los pacientes (Eje III)**

Casi la mitad de los pacientes presentan una enfermedad física comórbida (Tabla 7), siendo las enfermedades endocrinológicas las más prevalentes (tabla 8).

**Tabla 7. Presencia de enfermedad física**

	Frecuencia	Porcentaje válido
No	150	52,4
Sí	136	47,6
Total	286	100

<b>Tabla 8. Enfermedades físicas codificadas</b>			
	Frecuencia	% sobre total de la serie	% sobre pacientes con comorbilidad física
<b>Grupos CIE-9-MC (códigos)</b>			
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (001-139)	3	1	2,1
Neoplasias (140-239)	3	1	2,1
E. Endocrinas, de Nutrición, y Metabólicas y Problemas de Inmunidad (240-279)	61	20,6	43,6
Enfermedades de la Sangre y Órganos que Forman la Sangre (280-289)	6	2	4,3
Enfermedades del Sistema Nervioso y Órganos de los Sentidos (320-389)	18	6,1	12,9
Enfermedades del Sistema Circulatorio (390-459)	20	6,8	14,3
Enfermedades del Sistema Respiratorio (460-519)	11	3,7	7,9
Enfermedades del Sistema Digestivo (520-579)	4	1,4	2,9
Enfermedades del Sistema Genitourinario (580-629)	2	0,7	1,4
Enfermedades de la Piel y el Tejido Subcutáneo (680-709)	4	1,4	2,9
Enfermedades del Sistema Músculo-esquelético y Tejido Conjuntivo (710-739)	11	3,7	7,9
<b>Total con comorbilidad física</b>	<b>143</b>	<b>47,3</b>	<b>100</b>
<b>Sin enfermedad física</b>	<b>153</b>	<b>51,7</b>	
<b>Total</b>	<b>296</b>	<b>100</b>	

El 67.9% de los pacientes presentan **sobrepeso u obesidad** (tabla 9). Hay diferencias estadísticamente significativas en el peso ( $P < 0,0001$ ), la talla ( $P < 0,0001$ ) y el índice de masa corporal IMC ( $P = 0,02$ ) entre hombres y mujeres, pero no según el diagnóstico del Eje I. Para los varones, la media del IMC es de 27,40 (DT 4,67) y para las mujeres es de 26,86 (DT 4,97). Entre los que tienen el peso alterado por exceso, y los que no alcanzan el límite inferior, en nuestra muestra solo el 31% de los pacientes están dentro de un peso normal.

<b>Tabla 9. Índice de Masa Corporal (IMC)</b>		
	N	%
Delgadez	2	0.8
Normalidad	78	31.3
Sobrepeso	103	41.4
Obesidad grado I	48	19.3
Obesidad Grado II	16	6.4
Obesidad mórbida	2	0.8
Total	249	100.0

El 20,6% de los pacientes (61 casos de 296) presentan **hipotiroidismo** en algún momento a lo largo del seguimiento. El porcentaje de casos con hipotiroidismo es significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en las mujeres que en los hombres, con una diferencia de un 17,1% más en las mujeres. No hay diferencias en función del diagnóstico del Eje I. El diagnóstico de hipotiroidismo es posterior al inicio del TB en la mayoría de los casos. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del TB y la aparición de hipotiroidismo es de 14,9 años (IC95% 12,2 a 17,6), con una mediana de 14,6 y un mínimo de -6 años y máximo de 41,4 años.

***Evaluación del estrés psicosocial (Eje IV) y de la actividad global de los pacientes (EEAG)***

Se resumen en la tabla 10 los datos referidos al estrés psicosocial. El 37% de los pacientes presentan problemas psicosociales y ambientales en el momento de la evaluación basal.

<b>Tabla 10. Estrés Psicosocial (Eje IV)</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	177	62,8
Problemas relativos al grupo primario de apoyo	47	16,7
Problemas relativos al ambiente social	3	1,1
Problemas laborales	16	5,7
Problemas económicos	11	3,9
Problemas relativos a la interacción con el sistema legal o con el crimen	1	0,4
Otros problemas psicosociales y ambientales	27	9,6
<b>Total</b>	<b>282</b>	<b>100,0</b>

La evaluación de la actividad global, de acuerdo a la escala EEAG, se recoge en la tabla 11, Más de la mitad de los pacientes (el 62,8%) tienen una puntuación en el EEAG igual o superior a 70 (síntomas leves, buen funcionamiento). La puntuación es de 74,62 (IC95% 72,83 a 76,41). No encontramos diferencias en las puntuaciones entre hombres y mujeres, ni tampoco según los diferentes diagnósticos de TB.

<b>Tabla 11 Puntuación EEAG</b>		
EEAG	N	Porcentaje
40	1	0,3
50	25	8,4
55	11	3,7
60	68	23
65	5	1,7
70	40	13,5
75	1	0,3
80	36	12,2
85	5	1,7
90	74	25
92	1	0,3
95	9	3
100	20	6,8
Total	296	100

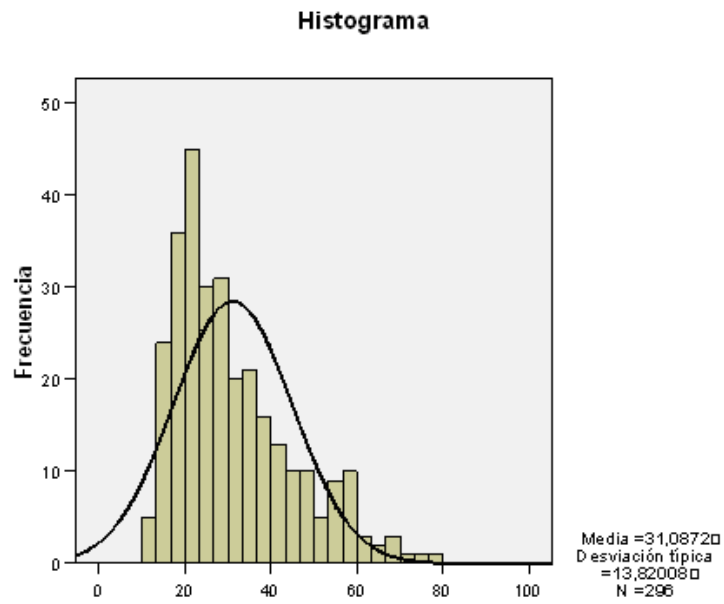
## **Evaluación basal: datos referentes al trastorno bipolar**

### **Edad de inicio**

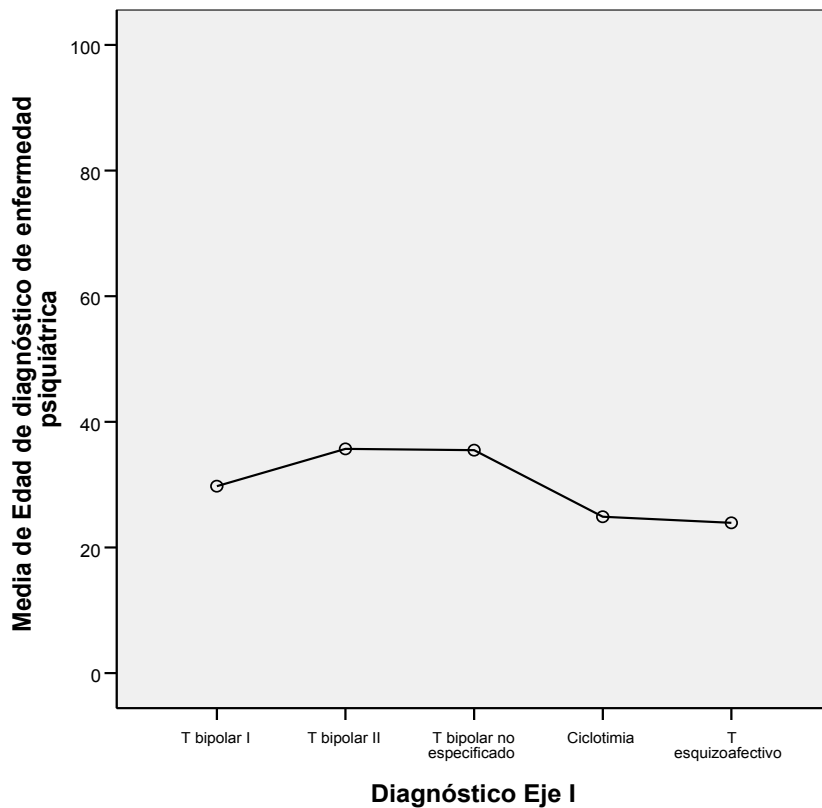
Las fechas de inicio de la enfermedad bipolar abarcan desde del año 1948 hasta el 2008.

La edad media de inicio del trastorno bipolar es de 31,1 años (IC95% 29,5 a 32,7) (Figura 2). Encontramos diferencias significativas en la edad de inicio en función del tipo de TB, entre los pacientes con trastorno bipolar II -que es de 35,7 años (DT=16,5)- y el trastorno esquizoafectivo -(23,9 años, DT6,3)-, ( $p < 0,0001$ ) (Figura 3).

**Figura 2: Edad de inicio del TB**



**Figura 3: Edad de inicio según diagnóstico**



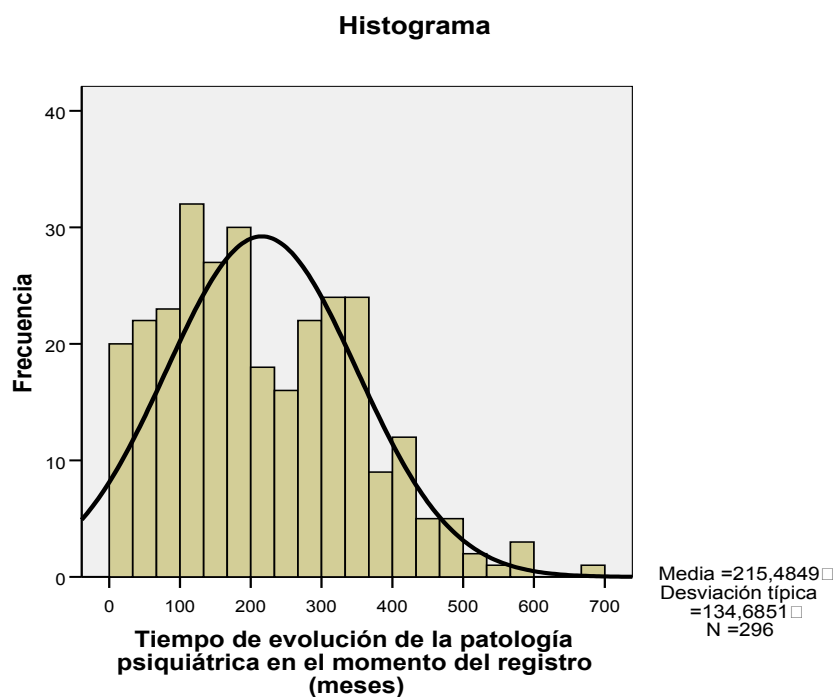


### Tiempo de evolución

En promedio, el tiempo de evolución de los pacientes desde el inicio del TB es de 18 años, con una mediana de 16 años, un mínimo de 1,3 meses y un máximo de 57 años (Figura 4).

No observamos diferencias significativas en el tiempo de evolución del TB entre hombres y mujeres, ni tampoco respecto al tipo de TB.

**Figura 4: Tiempo de evolución del TB**



### Tiempo hasta el diagnóstico

Se tardan en promedio 111,4 meses (IC95% 98,7 a 124), algo más de 9 años, en llegar al diagnóstico definitivo de enfermedad bipolar desde el inicio de ésta, con una mediana de 7 años, mínimo de 0 meses y máximo de 49 años.

No encontramos diferencias entre hombres y mujeres pero sí según el tipo de diagnóstico del eje I, resultando el tiempo significativamente mayor en los pacientes con trastorno bipolar II respecto a los pacientes con TB I ( $p=0,023$ ) (Tabla 12)

<b>Tabla 12. Tiempo (en meses) hasta el diagnóstico de TB</b>					
	N	Media	Desviación típica	IC 95% de la media (en meses)	
				Límite inferior	Límite superior
T bipolar I	193	98,5	107,9	83,2	113,9
T bipolar II	69	145,7	117,4	117,5	173,9
T bipolar no especificado	15	115,6	93,4	63,9	167,3
Ciclotimia	6	158,3	130,5	21,4	295,3
T esquizoafectivo	13	93,5	90,2	39,0	148,0
<b>Total</b>	<b>296</b>	<b>111,4</b>	<b>110,6</b>	<b>98,7</b>	<b>124,0</b>

### Tiempo desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio

En promedio, el tiempo desde el diagnóstico definitivo de enfermedad bipolar hasta su inclusión en el estudio es de 104,1 meses (DT 107,9) (IC95% 91,8 a 116,5), lo que equivale a 8,7 años, con una mediana de 6,3 años, un mínimo de 0 meses y un máximo de 41 años.

### Número y tipo de episodios previos

El 100% de los pacientes han tenido episodios afectivos previos (de manía, hipomanía, depresión o mixtos). En la tabla 13 podemos ver la proporción de pacientes con cada tipo de episodio.

<b>Tabla 13. Episodios previos</b>			
		N	%
Manía	No	100	33,8%
	Sí	196	66,2%
Depresión mayor	No	54	18,2%
	Sí	242	81,8%
Hipomanía	No	86	29,1%
	Sí	210	70,9%
Depresión menor	No	165	55,7%
	Sí	131	44,3%
Episodios mixtos	No	227	76,7%
	Sí	69	23,3%
Cualquier episodio afectivo	No	0	0,0%
	Sí	296	100,0%

Encontramos diferencias por tipo de diagnóstico. Hay menor proporción de pacientes con episodios de hipomanía en el TB I y trastorno esquizoafectivo que en el TB II

( $p < 0,0001$ ). En este último hay más episodios previos de depresión mayor ( $p < 0,0001$ ).

Al analizar el número de episodios previos, resulta significativamente mayor ( $p = 0,024$ ) el número de episodios de depresión mayor previos en las mujeres (media, 5,53. DT 5,70) que en los hombres (media 4,12. DT 13,97).

En la tabla 14 se muestran los datos descriptivos del número medio de episodios de cada tipo. La media de episodios afectivos totales previos es de 12,7 (DT 10,8).

No hay diferencias en cuanto al número medio de episodios –total o de cualquier tipo- en relación a los distintos diagnósticos.

<b>Tabla 14. Número de episodios</b>							
	N	Media	Desviación típica	IC 95% de la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Manía	196	3,1	3,3	2,7	3,6	1	25
Hipomanía	210	5,2	5,0	5,2	4,6	1	40
Depresión mayor	242	4,9	5,1	4,9	4,3	1	30
Depresión menor	131	5,4	6,1	4,4	6,5	1	50
Mixtos	69	2,1	2,3	1,6	2,6	1	15
TOTAL EPISODIOS	296	12,7	10,8	11,5	13,9	1	61

### **Evolución en el último año previo al inicio del estudio**

Hemos evaluado el número y tipo de episodios afectivos en el último año, que se resumen en la tabla 15.

<b>Tabla 15. Pacientes con episodios afectivos en el último año (N=296)</b>		
	N	%
Manía	68	23,00%
Hipomanía	97	32,80%
Depresión mayor	102	34,50%
D. menor	57	19,30%
Mixtos	28	9,50%
De cualquier tipo	221	74,70%

Casi el 75% de los pacientes habían presentado algún episodio afectivo en el último año. El 29,7% de los varones presentaron algún episodio de manía frente al 17,9%

de las mujeres ( $p=0,017$ ). Una mayor proporción de pacientes con TB II presentaban episodios de hipomanía ( $p=0,005$ ), de depresión mayor ( $p=0,005$ ) y de depresión menor ( $p=0,09$ ) que los pacientes con TB I.

Solo el 3% de nuestra muestra (9 casos) son cicladoreos rápidos en el último año, es decir, han presentado 4 o más episodios afectivos, sin que haya diferencias significativas por grupo.

### **Polaridad inicial**

En el 64,9% de los casos (192 pacientes) la polaridad inicial es de tipo depresivo. Un 23% (68 pacientes) comienzan la enfermedad con una fase maníaca. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan polaridad inicial hipomaniaca o mixta, o no nos ha sido posible determinarla.

Es mayor la proporción de hombres que debuta con fase maníaca ( $p<0,05$ ) (Tabla 16. En comparación con el TB I y el trastorno esquizoafectivo, la polaridad inicial depresiva es más frecuente en el TB II.

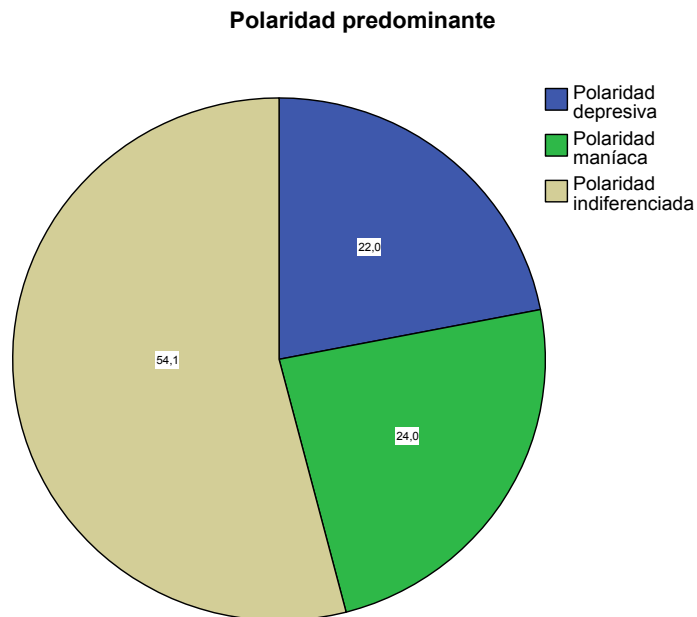
Polaridad inicial	Varón		Mujer	
	N	%	N	%
Desconocido	3	2,3%	7	4,2%
Maniaca*	37	<b>28,9%</b>	<b>31</b>	<b>18,5%</b>
Hipomaniaca	8	6,3%	12	7,1%
Depresiva	76	59,4%	116	69,0%
Mixta	4	3,1%	2	1,2%

\* $p<0,05$

### **Polaridad predominante**

Algo menos de la mitad de los pacientes (46%) presentan una polaridad predominante maníaca o depresiva, con una proporción muy similar entre ambas. El resto de los pacientes se clasifican como de polaridad indiferenciada (Figura 6).

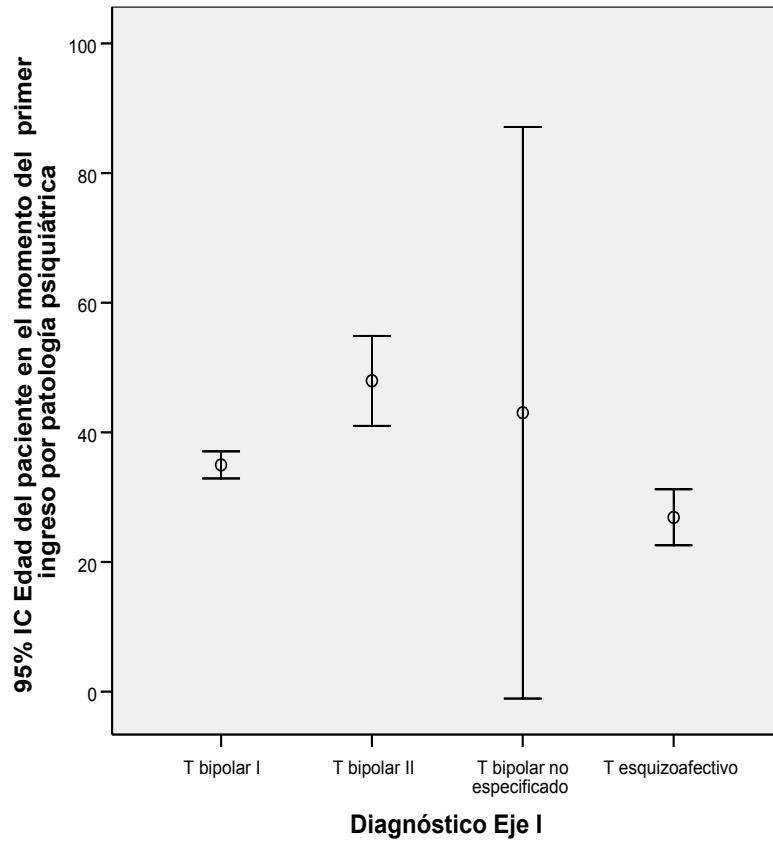
**Figura 6. Polaridad predominante (N=296)**



### **Ingresos previos relacionados con el trastorno bipolar**

El 67,9% de los pacientes habían ingresado en algún momento previo a causa de su TB. La edad media de los pacientes en el primer ingreso es de 36,1 años (IC95% 34,1 a 38,1), con una mediana de 33,3 años, un mínimo de 16 años y máximo de 81,5. No hay diferencias por sexo, pero sí por diagnósticos. La edad del primer ingreso es menor en los pacientes con TB I respecto a los TB II ( $p < 0,0001$ ), y menor en los pacientes con trastorno esquizoafectivo respecto a los TB II ( $p < 0,001$ ) (Figura 7).

**Figura 7. Edad en el primer ingreso**



El tiempo desde el inicio del trastorno bipolar hasta el primer ingreso es en promedio de 68,4 meses (IC95% 55,03 a 81,8). No hay diferencias en la frecuencia de ingresos entre hombres y mujeres pero sí por tipo de episodio: por manía ( $p < 0,0001$ ), mixtos ( $p < 0,0001$ ) o por cualquiera de las tres causas ( $p < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes con ingresos por cualquiera de las tres causas es significativamente mayor en los pacientes bipolares tipo I, respecto a los bipolares II y no especificado. EL 100% de los pacientes esquizoafectivos ingresaron en alguna ocasión (Tabla 17).

**Tabla 17. Proporción de pacientes con ingresos previos, por diagnóstico**

		Diagnóstico Eje I									
		T bipolar I		T bipolar II		T bipolar no especificado		Ciclotimia		T esquizoafectivo	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Manía	No	41	21,4%	69	100,0%	15	100,0%	6	100,0%	4	33,3%
	<b>Sí</b>	<b>151</b>	<b>78,6%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>8</b>	<b>66,7%</b>
Depresión mayor	No	132	68,8%	48	69,6%	12	80,0%	5	83,3%	9	75,0%
	<b>Sí</b>	<b>60</b>	<b>31,3%</b>	<b>21</b>	<b>30,4%</b>	<b>3</b>	<b>20,0%</b>	<b>1</b>	<b>16,7%</b>	<b>3</b>	<b>25,0%</b>
Episodios mixtos	No	161	84,7%	68	100,0%	15	100,0%	6	100,0%	7	58,3%
	<b>Sí</b>	<b>29</b>	<b>15,3%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>5</b>	<b>41,7%</b>
Por cualquier causa	No	26	13,7%	47	69,1%	12	80,0%	5	83,3%	0	0,0%
	<b>Sí</b>	<b>164</b>	<b>86,3%</b>	<b>21</b>	<b>30,9%</b>	<b>3</b>	<b>20,0%</b>	<b>1</b>	<b>16,7%</b>	<b>12</b>	<b>100,0%</b>

La media del número total de ingresos por cualquier tipo de episodio, previo a la evaluación basal, es 3,99 (IC 95% 3,41-4,57), sin que se encuentren diferencias entre los grupos.

El tiempo desde el diagnóstico de TB y el primer ingreso es en promedio de 68,4 meses (IC95% 55,03 a 81,8).

### Curso estacional

El 13,6% de los pacientes (39 pacientes) presentaban un curso estacional, de acuerdo a los criterios del DSM IV-TR.

### Síntomas psicóticos actuales y previos

Como se observa en la tabla 19, algo más de la mitad de los pacientes habían presentado síntomas psicóticos previos, con mayor prevalencia en los varones (P=0,006) y mayor prevalencia en los pacientes con TB I que en los TB II.

**Tabla 19. Síntomas psicóticos previos y actuales (n=292)**

		Sexo					
		TOTAL		Varón		Mujer	
		N	%	N	%	N	%
Síntomas psicóticos previos		<b>158</b>	<b>53,9%</b>	<b>80</b>	<b>63,0%</b>	<b>78</b>	<b>47,0%</b>
Síntomas psicóticos actuales		9	3,1%	4	3,2%	5	3,0%
Síntomas psicóticos previos congruentes con el estado de ánimo	No	103	57,5%	49	56,3%	54	58,7%
	<b>Sí</b>	<b>76</b>	<b>42,5%</b>	<b>38</b>	<b>43,7%</b>	<b>38</b>	<b>41,3%</b>
Síntomas psicóticos previos incongruentes con el estado de ánimo	No	57	33,1%	29	34,5%	28	31,8%
	<b>Sí</b>	<b>115</b>	<b>66,9%</b>	<b>55</b>	<b>65,5%</b>	<b>60</b>	<b>68,2%</b>

### **Evaluación del riesgo autolítico**

El 5,8% de los pacientes presentan ideación suicida en el momento de la consulta (17 casos, n=291). El porcentaje de pacientes con antecedentes de algún intento de suicidio es del 24,1%, sin que haya diferencias significativas por grupos. La mayoría lo habían intentado en una ocasión (63.5%), y el 11% tenían 4 ó más intentos previos.

### **Consumo de tóxicos y de alcohol**

Menos de un 10% de los pacientes refieren abusar del alcohol o de tóxicos en el momento de la evaluación. La droga más frecuente es el cannabis (el 50% de los pacientes que consumen tóxicos). Un porcentaje mayor de pacientes tienen antecedentes de abuso o dependencia en el pasado (30% para el alcohol, 18,8% en el caso de los tóxicos) (Tabla 20).

		Frecuencia	Porcentaje
Abuso de tóxicos	No	272	92,8
	Sí	21	7,2
	Total	293	100
Abuso de alcohol	No	265	91,1
	Sí	26	8,9
	Total	291	100

Casi la mitad de nuestros pacientes fuman tabaco (47,5%).

En la comparación en el consumo de tóxicos en los hombres y mujeres encontramos que los varones tienen mayor prevalencia de abuso de tóxicos actual ( $p=0,025$ ) y en el pasado ( $p<0,0001$ ), y abusan del alcohol en mayor proporción ( $p<0,0001$ ).

### **Antecedentes familiares psiquiátricos**

Como se puede ver en la tabla 21, el 56,8% de los pacientes tiene antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, muchos de ellos trastornos afectivos. Estos



últimos son más frecuentes en los pacientes con TB II que en los pacientes tipo I (64,2% frente al 42,6%, respectivamente.  $p=0,032$ ).

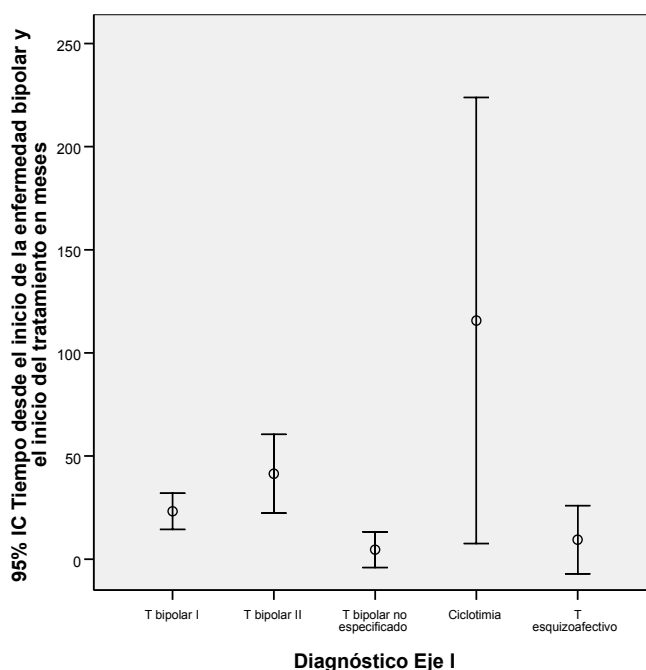
<b>Tabla 21. Antecedentes familiares psiquiátricos</b>			
		N	%
Psiquiátricos	No	126	43,2%
	Sí	166	56,8%
<b>Total</b>		<b>292</b>	
Afectivos	No	150	51,9%
	Sí	139	48,1%
<b>Total</b>		<b>289</b>	
Suicidio	No	231	86,2%
	Sí	37	13,8%
<b>Total</b>		<b>268</b>	

### **Datos relativos a los antecedentes de tratamiento**

#### **Inicio de tratamiento psiquiátrico**

El tiempo medio desde el inicio del trastorno bipolar hasta el comienzo del tratamiento psiquiátrico es de 27,8 meses (IC95% 20,2 a 35,4), desde 0 hasta 401 meses. El 76,7% de los pacientes reciben tratamiento en los primeros 12 meses tras el inicio de la enfermedad.

**Figura 8. Tiempo desde el inicio del trastorno bipolar hasta el comienzo del tratamiento psiquiátrico.**



Hemos encontrado diferencias significativas en el tiempo hasta el inicio del tratamiento entre los pacientes según el tipo de diagnóstico, resultando significativamente mayor en bipolar I respecto a Bipolar no especificado ( $p=0,024$ ), y bipolar II respecto a bipolar no especificado ( $p=0,006$ ). El tiempo hasta el tratamiento es mayor en los pacientes ciclotímicos. (Figura 8).

### **Inicio de tratamiento con estabilizadores**

El tiempo que transcurre desde que se inicia la enfermedad y el paciente recibe tratamiento con estabilizadores es de 125,4 meses (IC95% 112,3-138,5), con una mediana de 97,4 meses, sin que haya diferencias por sexo.

Cuando el paciente recibe el diagnóstico definitivo de TB, aún transcurren de media 13,2 meses (IC95% 6,95-19,3) hasta iniciar tratamiento con estabilizadores. No hay diferencias por sexo ni por diagnóstico.

### **Cumplimiento del tratamiento**

El 73,5% de los pacientes tienen un buen cumplimiento del tratamiento en el momento basal del registro del paciente en la base de datos. En el 21,6% el

cumplimiento es parcial, y hay un mal cumplimiento en un 4,8% de los pacientes (14 casos). No disponemos de este dato en 5 casos (1,7%).

### **Antecedentes de tratamiento**

En promedio los pacientes han recibido, hasta el momento de su inclusión en el estudio, tratamiento con 6,5 fármacos (entre 1 y 21), con una mediana de 6 fármacos por paciente.

Si analizamos los tratamientos por principio activo, el más utilizado ha sido el carbonato de litio (que recibieron en algún momento de la evolución de su enfermedad 192 pacientes).

Por grupo terapéutico, los antidepresivos representan el 27,7% de los tratamientos utilizados previamente a la inclusión en el estudio. En segundo lugar son los antipsicóticos el tratamiento que con más frecuencia recibieron los pacientes (Tabla 22).

<b>Tabla 22. Antecedentes de tratamiento</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
ASG	244	12,8
APG	205	10,8
Estabilizadores*	387	20,3
Antidepresivos	527	27,7
BZD e hipnóticos	406	21,3
Otros	135	7,1
Total	1904	
ASG, antipsicóticos atípicos; APG, antipsicóticos clásicos; BZD, benzodiacepinas.		
* Excluyendo olanzapina		

Si incluimos el antipsicótico atípico olanzapina como estabilizador, además del litio y de los anticomociales, el 89% de los pacientes han sido tratados previamente o están tratados en el momento basal con algún eutimizante.

En promedio se utilizan 1,9 estabilizadores (IC95% 1,8 a 2,01), una mediana de 2 estabilizadores, entre 1 y 6 (Tabla 23).

	Frecuencia	Porcentaje
Carbamacepina	28	5,7
Carbonato de litio	192	39
Lamotrigina	51	10,4
Olanzapina	105	21,3
Oxcarbamazepina	10	2
Valproato	106	21,5
Total	492	100

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de utilización de tratamiento con estabilizadores entre los pacientes bipolar I y II.

### **Pacientes del CSM frente a pacientes hospitalarios: características de la enfermedad bipolar previas a la visita basal**

Como se puede observar en la tabla 24, los pacientes del CSM presentan más antecedentes de síntomas psicóticos que los pacientes hospitalarios. No hay otras diferencias significativas.

	Centro de Salud			Hospital		
	N	%	Media	N	%	Media
<b>Psicosis previa*</b>	100	60,2%		58	45,7%	
Ciclación rápida	5	3,0%		3	2,4%	
Curso estacional	23	14,2%		16	12,9%	
Abuso actual de tóxicos	11	6,6%		10	7,9%	
Abuso actual de alcohol	19	11,4%		7	5,6%	
Tiempo de evolución (meses)			213,98			217,49
Nº episodios (último año)			1,45			1,17
Nº de episodios previos al último año			10,47			12,58
Antecedentes familiares	91	55,2%		77	61,1%	
Polaridad inicial						
Maníaca	40	24,7%		28	22,6%	
Hipomaníaca	12	7,4%		8	6,5%	
Depresiva	108	66,7%		84	67,7%	
Mixta	2	1,2%		4	3,2%	
Tiempo con estabilizadores (meses)			88,31			93,84
Nº total de ingresos previos			3,16			2,23
Adaptación sociald (SASS)			39,84			37,98
Comorbilidad Eje I	56	33,1%		38	29,9%	
Polaridad predominante						
Depresiva	45	26,6%		20	15,7%	
Maníaca	43	25,4%		28	22,0%	
Indiferenciada	81	47,9%		79	62,2%	

\*p=0,01

## Pacientes con seguimiento igual o mayor a 12 meses frente a pacientes con duración inferior

En la tabla 25 se recogen los datos clínicos basales en las dos muestras, observándose algunas diferencias significativas. Los pacientes con más de 12 meses de seguimiento presentan más síntomas previos, más ciclación rápida, consumen menos tóxicos y presentan en mayor proporción una polaridad predominante depresiva que los pacientes con menos tiempo de seguimiento.

		<12 meses			≥ 12 meses		
		N	%	Media	N	%	Media
<b>Psicosis previa†</b>	No	50	46,3%		85	45,9%	
	Sí	58	53,7%		100	54,1%	
<b>Ciclación rápida**</b>	No	111	100,0%		177	95,7%	
	Sí	0	,0%		8	4,3%	
Curso estacional	No	89	84,0%		158	87,8%	
	Sí	17	16,0%		22	12,2%	
<b>Abuso actual de tóxicos†</b>	No	102	92,7%		170	92,9%	
	Sí	8	7,3%		13	7,1%	
Abuso actual de alcohol	No	103	94,5%		162	89,0%	
	Sí	6	5,5%		20	11,0%	
Tiempo de evolución				189,63		231,00	
Nº episodios (último año)				1,13		1,45	
Nº de episodios previos				8,89		12,86	
	No	40	37,7%		83	44,9%	
	Sí	66	62,3%		102	55,1%	
Polaridad inicial	Maníaca	32	30,2%		36	20,0%	
	Hipomaníaca	6	5,7%		14	7,8%	
	Depresiva	65	61,3%		127	70,6%	
	Mixta	3	2,8%		3	1,7%	
Tiempo con estabilizadores (meses)				80,45		96,79	
Nº de ingresos previos				1,88		3,27	
Adaptación social				40,70		38,09	
Comorbilidad en el Eje I	No	79	71,2%		123	66,5%	
	Sí I	32	28,8%		62	33,5%	
<b>Polaridad predominante*</b>	Depresiva	18	16,2%		47	25,4%	
	Maníaca	34	30,6%		37	20,0%	
	Indiferenciada	59	53,2%		101	54,6%	

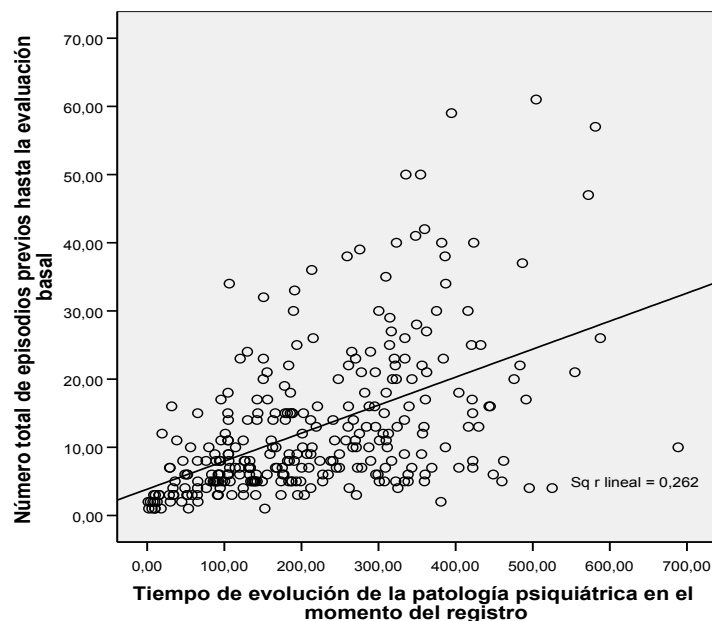
\*p=0,05; \*\*p=0,02; †p=0,003

## Correlaciones significativas entre las variables estudiadas

### 1. Tiempo de evolución de la enfermedad bipolar, número de episodios y número de ingresos

Encontramos una correlación significativa entre el número total de episodios previos y el tiempo de evolución de la enfermedad psiquiátrica en el momento del diagnóstico. ( $p < 0,0001$ ). (Figura 9).

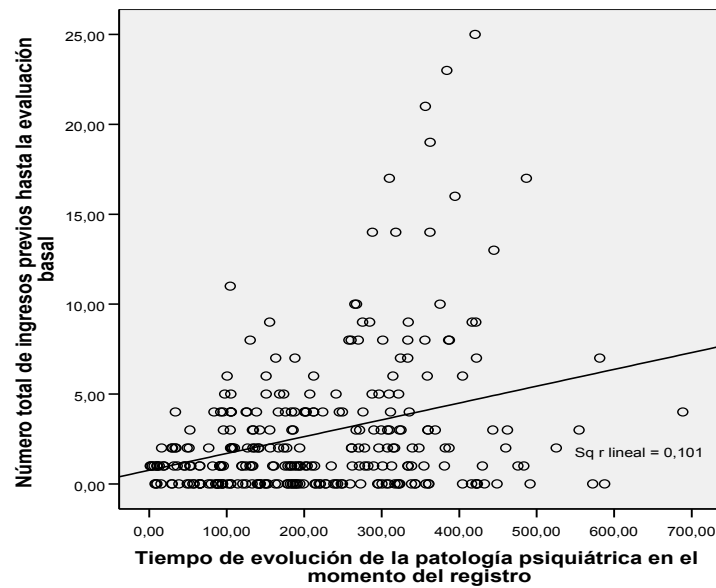
**Figura 9. Tiempo de evolución (en meses) del TBy nº de episodios**



Hemos estudiado la posible relación existente entre el tiempo de evolución de la enfermedad bipolar en el paciente y el número de episodios que presenta en el último año. Observamos que no existe una correlación entre las dos variables estudiadas que resulte significativa.

Hay una correlación lineal y directa o positiva entre el tiempo de evolución y el número de ingresos, siendo este mayor a mayor duración de la enfermedad ( $p < 0,0001$ ) (Figura 10)

**Figura 10. Tiempo de evolución y número de ingresos**



## **2. Tiempo de evolución de la enfermedad bipolar y síntomas psicóticos**

Encontramos una relación significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad bipolar y la presencia de síntomas psicóticos en la actualidad ( $p=0,033$ ), pero no con la presencia de síntomas psicóticos previos.

## **Evaluación basal: Datos clínicos y psicométricos**

### **Tests basales**

En la tabla 26 mostramos los resultados de las puntuaciones de los test basales, como grupo total y por sexo.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala de Hamilton para la depresión y la escala ICG (dimensión D) entre hombres y mujeres ( $p=0,003$  y  $p=0,001$ , respectivamente).

**Tabla 26. Datos psicométricos basales, globales y por sexos**

TEST BASALES	Sexo								
	Global			Varón			Mujer		
	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT
Escala de Young	294	2,8	4,5	127	2,7	4,6	167	2,9	4,5
Escala de Hamilton*	287	6,9	6,9	125	<b>5,6</b>	5,9	162	<b>8,0</b>	7,5
ICG D**	294	2,0	1,3	127	<b>1,8</b>	1,1	167	<b>2,2</b>	1,4
ICG M	294	1,5	0,9	127	1,5	0,9	167	1,5	0,9
ICG G	294	3,4	1,5	127	3,5	1,5	167	3,4	1,5
SASS	242	39,0	7,9	108	38,5	7,8	134	39,4	7,9

N: número válido de casos; M: Media; DT: Desviación Típica.

\*  $p=0,003$ . \*\* $p=0,001$ , diferencia entre ambos sexos

ICG: Impresión Clínica Global D: depresión; M: Manía; G: General

SASS: Escala de Adaptación Social, Social Assessment Scale

### **Estado clínico de acuerdo con los criterios psicométricos establecidos**

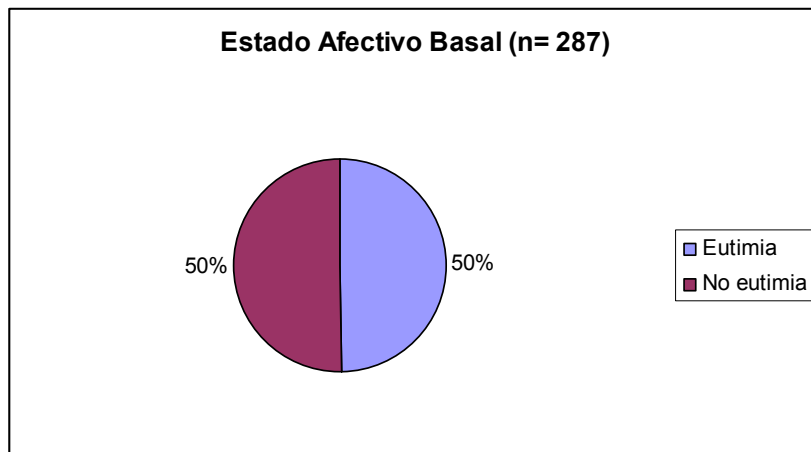
Un 49,8% de los pacientes se clasifican como eutímicos en el momento de su inclusión en el estudio. El resto de los pacientes entran en la cohorte de los “no eutímicos” o sintomáticos. De ellos, un 32,7% reúnen criterios de síntomas subsindrómicos, y un 17,5% de los pacientes se encuentran en episodio (tabla 27, figuras 11 y 12). Observamos que el 5,6% de los varones presentan un episodio depresivo, frente al 13% de las mujeres ( $p<0,05$ ). No hay diferencias significativas en el resto de los grupos.

**Tabla 27. Estado afectivo basal**

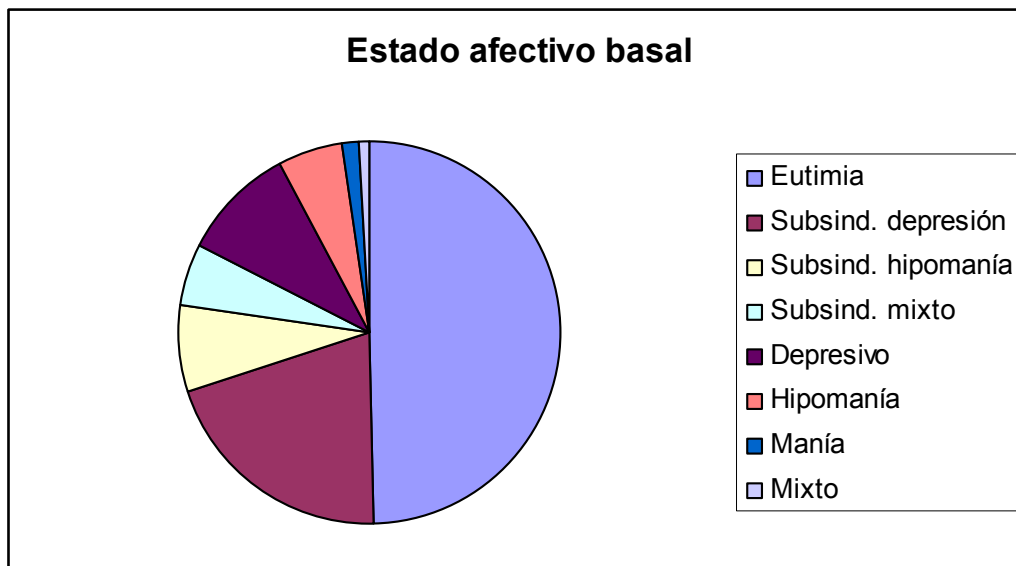
	Frecuencia	Porcentaje
Eutimia	143	49,8
Subsindrómicos depresión	58	20,2
Subsindrómicos hipomanía	21	7,3
Subsindrómicos mixto	15	5,2
Depresión	28	9,8
Hipomanía	16	5,6
Manía	4	1,4
Mixto	2	0,7
Total	287	100



**Figura 11. Estado afectivo basal**



**Figura 12. Estado afectivo basal (subtipos)**



***Variables asociadas a la “no eutimia” en el estado basal***

**1. Análisis multivariante sobre las variables sociodemográficas y clínicas que pueden influir sobre el estado de *eutimia* o *no eutimia* en el estado basal**

Incluimos en el análisis multivariante las variables sociodemográficas y clínicas referidas en la metodología. El modelo máximo clasifica correctamente al 84,2% de los casos. En la tabla 28 mostramos solamente los resultados del estadístico Wald y la significación estadística.

**Tabla 28. Eutimia frente a no eutimia, variables asociadas**

	Wald	p	OR	IC95,0% para OR	
				Inferior	Superior
<b>Sexo</b>	6,28	<b>0,012</b>	5,23	1,43	19,06
Edad	3,69	0,055	1,07	1,00	1,14
Estado civil	1,94	0,746			
Convivencia	7,06	0,133			
Nivel estudios	2,82	0,588			
Cualificación laboral	1,62	0,805			
Situación laboral	11,30	0,079			
E, Física	2,28	0,131	2,56	0,76	8,68
Diagnóstico Eje I	4,93	0,294			
<b>S, psicóticos previos</b>	4,22	<b>0,040</b>	0,20	0,04	0,93
S, psicóticos actuales	0,31	0,580	0,29	0,00	23,86
Ciclación rápida	0,00	0,999		0,00	,
<b>Curso Estacional</b>	8,98	<b>0,003</b>	0,07	0,01	0,39
Ideación suicida	0,00	0,999		0,00	,
Abuso tóxicos actuales	0,00	0,962	1,07	0,08	13,83
<b>Abuso actual de alcohol</b>	6,19	<b>0,013</b>	15,48	1,79	134,13
Cumplimiento	5,30	0,071			
<b>Tiempo evolución</b>	7,06	<b>0,008</b>	0,99	0,98	1,00
Nº episodios previos	2,72	0,099	1,08	0,99	1,18
<b>Nº episodios último año</b>	6,82	0,009	2,53	1,26	5,07
Antecedentes Familiares	0,31	<b>0,575</b>	1,38	0,45	4,24
Polaridad inicial	0,96	0,812			
Tiempo con estabilizadores	0,05	0,818	1,00	0,99	1,01
Número de ingresos	3,68	0,055	0,84	0,71	1,00
Número de intentos suicidio	2,66	0,103	3,71	0,77	17,95
<b>Adaptación social- SASS</b>	9,22	<b>0,002</b>	0,86	0,78	0,95
Comorbilidad Eje I	0,13	0,719	0,80	0,23	2,78
Polaridad predominante	4,49	0,106			
Constante	0,08	0,779	0,30		

Como factores asociados a un mayor riesgo de encontrarse en *no eutimia o sintomático* en el momento de la evaluación basal destacamos:

- Abuso de alcohol: es 15 veces más probable que el paciente no esté eutímico si consume alcohol ( $p=0,013$ ), OR 15,483 (IC95% 1,78 a 134,13).
- Ser mujer, que aumenta el riesgo hasta cinco veces, teniendo en consideración todas las variables recogidas en la ecuación ( $p=0,12$ ), OR 5,227 (IC95% 1,43 a 19,05).

- A mayor número de episodios en el último año, hay mayor probabilidad de que el paciente no esté eutímico en la visita basal ( $p=0,009$ ), OR 2,528 (IC95% 1,26 a 5,07).

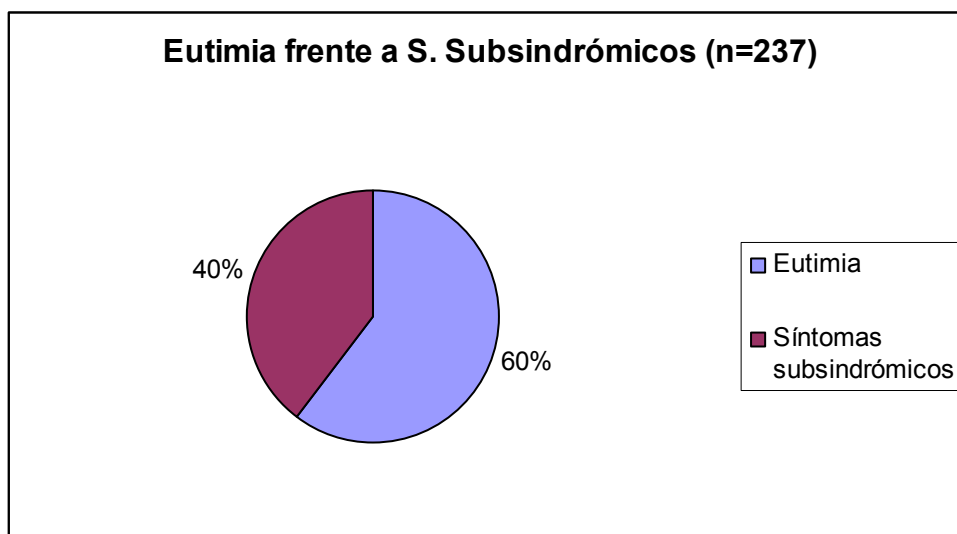
Por el contrario, se asocia a un menor riesgo de no eutimia (mayor probabilidad de estar en *eutimia*):

- Presentar antecedentes de síntomas psicóticos ( $p=0,04$ ), OR 0,195 (IC95% 0,04 a 0,93).
- Presentar un curso evolutivo estacional ( $p=0,003$ ), OR 0,66 (IC95% 0,01 a 0,39).
- Un mayor tiempo de evolución de la enfermedad ( $p=0,008$ ), OR 0,99 (IC95% 0,98 a 0,99).
- Mayor puntuación en la escala de adaptación social ( $p=0,002$ ), OR 0,868 (IC95% 0,783 a 0,949). Es decir, por cada 10 puntos de aumento en la escala SASS aumenta un 8,6% la probabilidad de estar en eutimia.

## 2. Variables asociadas a la presencia de síntomas subsindrómicos en el estado basal, frente a eutimia

Realizamos el análisis sobre los pacientes o bien eutímicos en la revisión basal o bien con síntomas subsindrómicos, excluyendo a los pacientes que se encuentran en episodio (Figura 13).

**Figura 13. Eutimia frente a síntomas subsindrómicos**



En el análisis multivariante, la ecuación clasifica correctamente al 89,7% de los casos. En la tabla 29 se recogen las variables con significación estadística. En el análisis multivariante encontramos que las variables asociadas son muy similares a las referidas en el análisis que incluía a todos los pacientes sintomáticos o en no eutimia. Se incluyeron en el análisis las mismas variables que en la exploración del estado de eutimia frente a no eutimia, resultando significativas las variables que se resumen en la siguiente tabla.

				I.C. 95% de la OR	
	Wald	Sig.	OR	Inferior	Superior
Sexo	6,45	0,01	6,20	1,52	25,35
Curso estacional	6,02	0,01	0,09	0,01	0,62
Abuso de alcohol	5,20	0,02	21,35	1,54	296,93
Duración TB	7,18	0,01	0,99	0,97	0,99
Episodios previos	4,82	0,03	1,14	1,01	1,28
SASS	8,92	0,00	0,84	0,74	0,94

Como factores asociados a un mayor riesgo de presentar síntomas subsindrómicos se encuentran

- Abusar del alcohol, que lo aumenta 21 veces ( $p=0,023$ ), OR 21,35 (IC95% 1,53 a 296,93).
- Ser mujer, que aumenta hasta en seis veces el riesgo ( $p=0,011$ ), OR 6,2 (IC95% 1,51 a 25,35).
- Mayor número de episodios previos ( $p=0,028$ ), OR 1,139 (IC95% 1,01 a 1,28).

Por el contrario, hay un menor riesgo en los pacientes que:

- Presentan un curso estacional ( $p=0,01$ ), OR 0,093 (IC95% 0,01 a 0,62).
- Llevan más tiempo de evolución de la enfermedad bipolar ( $p=0,01$ ), OR 0,988 (IC95% 0,97 a 0,99).
- Tienen mayor puntuación en la escala de adaptación social ( $p=0,003$ ), OR 0,837 (IC95% 0,744 a 0,940).

### 3. Variables asociadas a la presencia de episodios en el estado basal respecto a presentar solo síntomas subsindrómicos

En este análisis hemos eliminado algunas variables que no resultaron significativas en análisis anteriores, para poder obtener un análisis de regresión que compare los grupos que son objeto de estudio

De acuerdo con los resultados obtenidos, en nuestra muestra las variables asociadas a mayor riesgo de presentar un episodio afectivo en la evaluación basal, frente a presentar síntomas subsindrómicos, son (Tabla 30):

- A mayor número de episodios *en el último año*, hay mayor riesgo de que el paciente esté en episodio ( $p=0,046$ ) OR 7,558 (IC95% 1,038 a 55,042). Es decir, por cada episodio en el último año hay hasta 7,5 veces más riesgo de presentar un episodio en la visita basal.
- A mayor número de ingresos totales, hay mayor riesgo de que el paciente esté en episodio ( $p=0,028$ ) OR 2,148 (IC95% 1,088 a 4,244). Es decir, por cada ingreso previo más hay hasta 2,2 veces más riesgo de presentar un episodio afectivo en la visita basal.
- La edad en el momento de la visita basal se asocia a mayor riesgo de estar en episodio ( $p=0,04$ ), OR 1,178 (IC95%1 a 1,38). Es 1,2 veces mayor el riesgo de tener un episodio afectivo por cada año mayor del paciente.

La variable relacionada con un menor riesgo de presentar un episodio en la visita basal es el número de episodios previos - exceptuando los episodios correspondientes al último año-, ( $p=0,035$ ), OR 0,684 (IC95% 0,48 a 0,974). Es decir, a mayor número de episodios previos, mayor probabilidad de que el paciente tenga síntomas subsindrómicos en vez de episodio.

<b>Tabla 30. Episodio frente a síntomas subsindrómicos, variables asociadas</b>					
				IC95% para OR	
	Wald	Sig.	OR	Inferior	Superior
Edad	4.201	.040	1.178	1.007	1.378
Episodios previos	4.445	.035	.684	.480	.974
Episodios último año	3.986	.046	7.558	1.038	55.042
Número de ingresos	4.848	.028	2.148	1.088	4.244



## **Análisis de seguimiento hasta 72 semanas**

### **1. Número total de visitas completadas**

En el momento del análisis se han completado un total de 1219 visitas de seguimiento de los pacientes hasta la semana 72, incluidas las visitas del momento de la inclusión en el estudio.

Se han agrupado las visitas en periodos de 12 semanas (tres meses), y se ha realizado el cálculo del número de pacientes que completan cada periodo de seguimiento. En la tabla 31 se muestra el número de pacientes que completan las visitas de revisión únicas en cada periodo de seguimiento.

Semana	N	%
Basal	32	9,1
12	8	2,7
24	24	8,1
36	19	6,4
48	15	5,1
60	61	20,6
72 o más	137	46,3
Total	296	100

Para saber cuántos pacientes se encuentran en cada momento de seguimiento, se han eliminado de la base de datos de seguimiento original las visitas duplicadas para el mismo paciente en cada periodo de tres meses.

Hay 32 pacientes que únicamente han completado la visita basal, 83 pacientes están en seguimientos inferiores a 365 días, 213 pacientes son seguidos durante 12 meses o más, y 66 pacientes completan visitas entre 52 semanas y menos de 72.

### **2. Valoración psicométrica en el seguimiento**

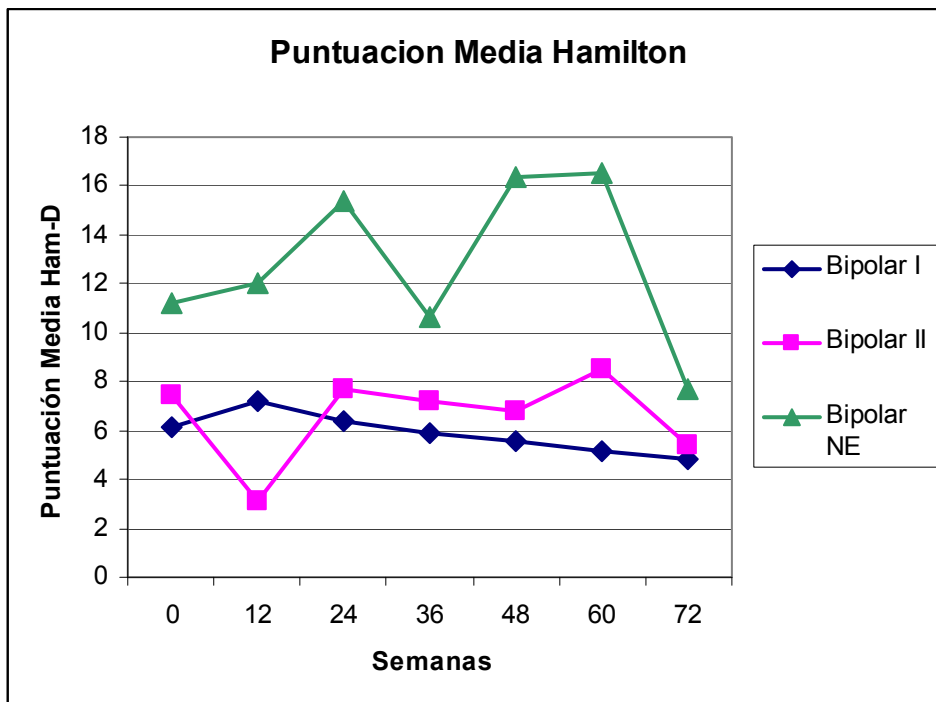
Se describen en las tablas 32 y 33, y figuras 14 y 15 la evolución en las sucesivas visitas de las escalas de Hamilton y de Young, según el tipo de TB.

## 2.1. Escala de Hamilton para la depresión

**Tabla 32. Puntuación Media de la Escala de Hamilton y tipo de trastorno bipolar**

Semana	T bipolar I			T bipolar II			TB no especificado			Ciclotimia			T esquizoafectivo		
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	186	6,12	6,46	67	7,42	6,76	15	11,2	9,34	6	9,5	7,48	13	9,77	8,43
12	44	7,16	7,37	14	3,14	3,06	4	12	9,97	2	1,5	2,12	6	9,67	8,19
24	125	6,37	6,03	49	7,69	6,78	8	15,38	8,43	3	12,67	11,68	7	8	5,83
36	110	5,86	6,33	41	7,22	6,71	6	10,67	6,53	4	2,5	5	9	6,56	6,6
48	98	5,56	6,65	33	6,76	5,87	3	16,33	2,08	2	3	4,24	5	18,6	13,9
60	100	5,14	5,96	35	8,54	6,45	6	16,5	10,13	4	0	0	8	4,38	4,93
72	95	4,85	5,73	32	5,38	6,4	3	7,67	6,03	0			8	7,75	7,52

**Figura 14. Puntuación media escala Hamilton-Depresión**



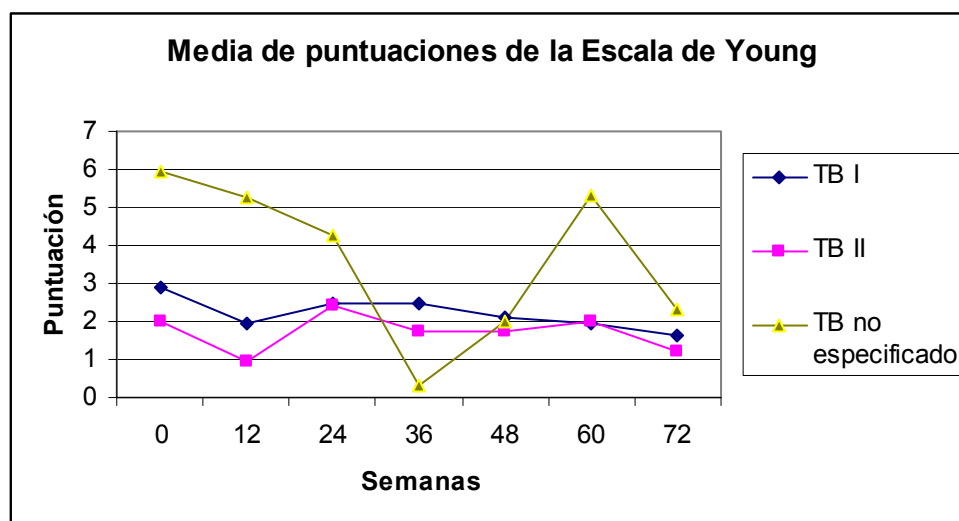


## 2.2. Escala de Young para la manía

**Tabla 33. Media de puntuación en la Escala de Young para la manía**

	T. bipolar I			T. bipolar II			TB no especificado			Ciclotimia			T. esquizoafectivo		
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
Semana 0	191	2,88	4,72	69	1,99	3,31	15	5,93	6,34	6	2,33	1,51	13	3	4,74
12	44	1,95	3,77	15	0,93	1,62	4	5,25	5,19	2	7	9,9	6	4	7,46
24	128	2,48	4,16	50	2,44	3,83	8	4,25	4,1	3	3	2,65	7	5,43	8,16
36	114	2,48	4,19	42	1,74	2,59	6	0,33	0,52	4	2,75	5,5	9	4,89	8,58
48	102	2,12	3,74	35	1,74	3,07	3	2	2,65	2	7	5,66	5	4,8	6,61
60	103	1,93	3,72	37	2	2,75	6	5,33	3,39	4	5	7,57	8	1,13	2,42
72	99	1,62	2,91	33	1,21	2,12	3	2,33	0,58	0	,	,	8	2	3,85

**Figura 15. Escala de Young y tipo de trastorno bipolar**

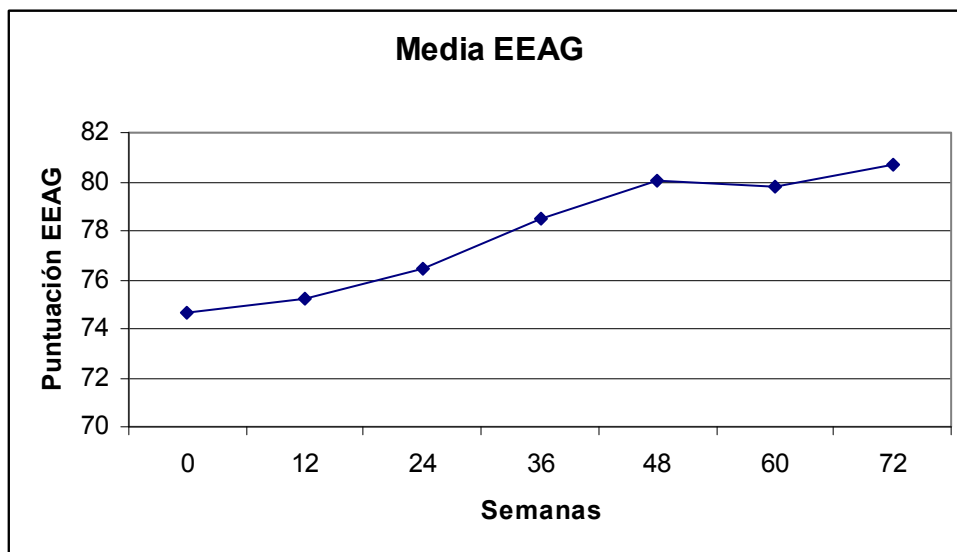


## 2.3. Eje V: Evaluación de la actividad global, EEAG

Mostramos a continuación la media de las puntuaciones de la escala EEAG a lo largo del seguimiento (Tabla 34, Figura 16)

Semana	N	Media	DT
0	296	74,62	15,67
12	72	75,21	16,58
24	194	76,44	14,93
36	173	78,5	15,16
48	148	80,03	15,37
60	156	79,78	15,07
72	140	80,68	14,43

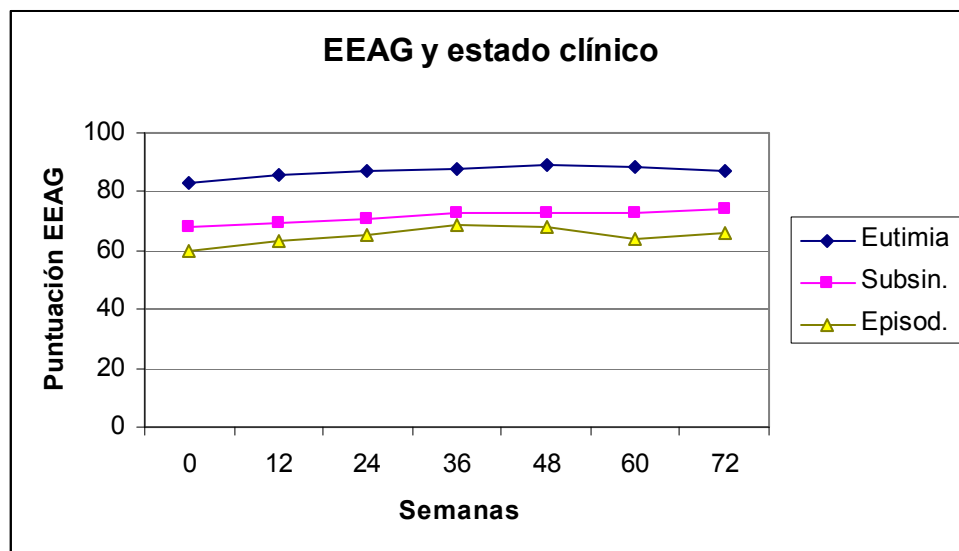
**Figura 16. Escala EEAG: media de puntuaciones**



Analizamos la puntuación en la escala EEAG en relación a los distintos tipos de estado afectivo que hemos considerado. Podemos observar que los pacientes eutímicos presentan puntuaciones superiores a los pacientes con síntomas subsindrómicos o en episodio en el EEAG en todo el seguimiento, mientras que los subsindrómicos se colocan por encima de los pacientes en episodio (Tabla 35, Figura 17). Hay que recordar que en la valoración de la escala EEAG se incluye no solo la valoración funcional sino también la valoración clínica.

Semana	Eutimia			Subsindrómicos			Episodios		
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	143	83,16	13,29	94	68,09	12,97	50	60,2	9,03
12	31	85,81	12,25	16	69,06	15,08	22	63,18	13,59
24	81	87,1	10,33	40	70,88	11,87	65	65,31	11,95
36	74	87,5	10,96	43	73,02	12,21	49	68,67	15,77
48	74	89,05	9,85	22	72,95	12,02	47	68,09	14,8
60	80	88,38	10,96	39	72,82	10,56	30	63,83	12,91
72	80	87,19	11,8	24	74,38	13,78	28	66,25	10,68

**Figura 17. EEAG y estado clínico**

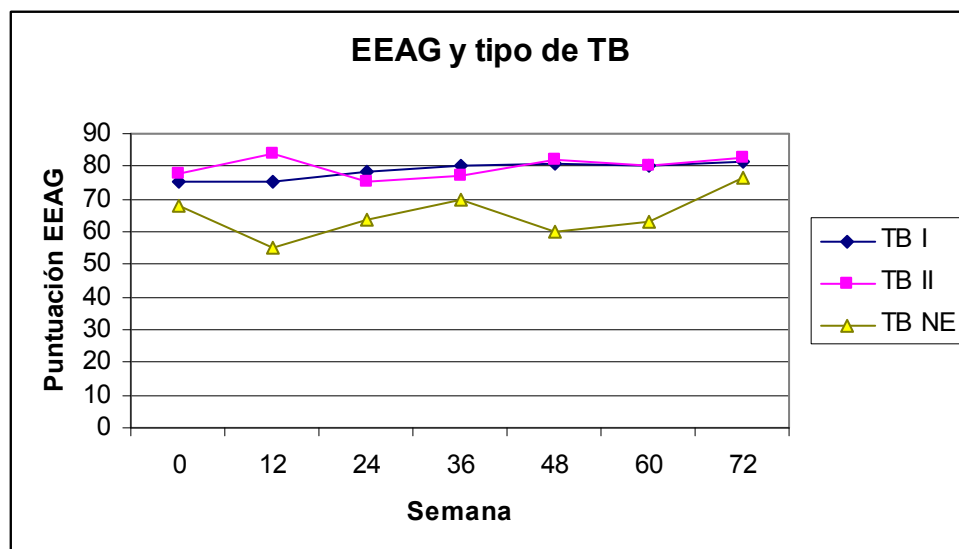


### EEAG y tipo de trastorno bipolar

En la Tabla 36 y en la figura 18 podemos observar que los pacientes con trastorno esquizoafectivo presentan peor puntuación en la escala EEAG que los pacientes con TB I y II.

Tabla 36. Puntuación media escala EEAG y tipo de trastorno bipolar															
	T bipolar I			T bipolar II			TB No especificado			Ciclotimia			T. Esquizoafectivo		
Semana	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	193	75,04	15,5	69	77,46	14,2	15	67,67	18,1	6	75,83	17,4	13	60,77	15,4
12	44	75,34	16,4	16	83,75	12	4	55	10	2	75	21,2	6	65	17,9
24	127	78,5	14,4	48	75,52	14,7	8	63,75	13,8	3	70	17,3	8	64,38	14,3
36	113	80	14,9	42	76,9	13,8	6	70	12,7	4	87,5	18,9	8	67,5	20,5
48	102	80,98	15	36	82,08	13,5	3	60	10	2	75	21,2	5	60	20
60	101	80,5	14,8	37	80	13,6	6	63,33	20,7	4	87,5	18,9	8	78,13	15,1
72	96	81,35	14,2	33	82,58	13,3	3	76,67	15,3	0			8	66,25	16

Figura 18. EEAG y tipo de TB

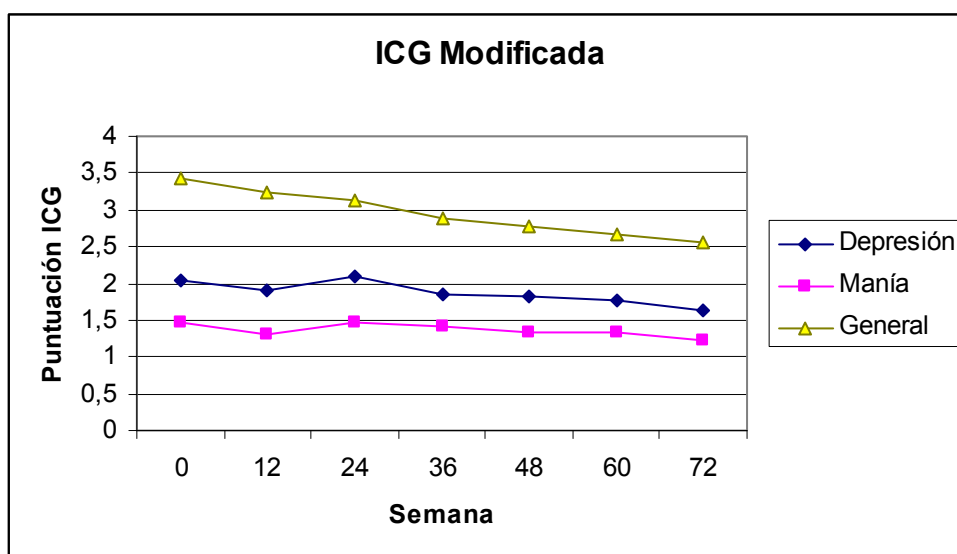


#### 2.4. Impresión Clínica Global Modificada para el trastorno bipolar

En la Tabla 37 se pueden ver las medias de las puntuaciones en las tres subescalas de la ICG a lo largo de las 72 semanas de seguimiento, representado gráficamente en la figura 19. Las puntuaciones en la subescala general son algo superiores a las subescalas que indican el estado actual, moviéndose a lo largo de todo el seguimiento en el rango de 2,56 (DT 1,45) a 3,43 (DT 1,51), en un rango de gravedad clínica de mínima a moderada.

Semana	N	Depresión		Manía		General	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT
0	294	2,04	1,26	1.48	.90	3.43	1.51
12	70	1,91	1,36	1.30	.77	3.23	1.63
24	195	2,09	1,31	1.47	.94	3.14	1.51
36	173	1,86	1,14	1.42	.88	2.88	1.46
48	148	1,82	1,29	1.32	.77	2.78	1.53
60	158	1,76	1,17	1.32	.84	2.66	1.46
72	143	1,64	1,08	1.23	.67	2.56	1.45

**Figura 19. Impresión Clínica Global Modificada**

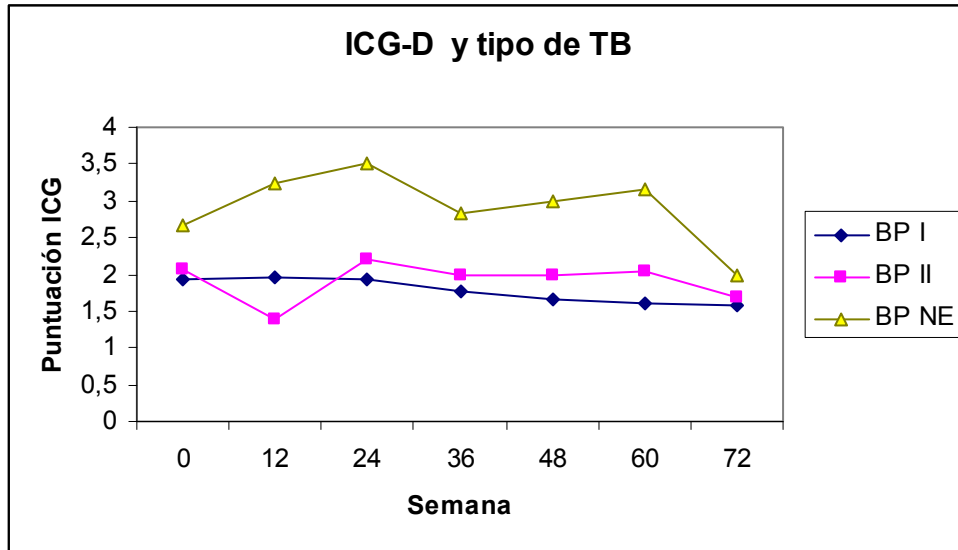


### ICG y tipo de trastorno bipolar

En las tablas 38, 39 y 40 y en las figuras 20, 21 y 22, mostramos los datos de las medias de las puntuaciones de las distintas subescalas de la ICG, según el tipo de TB.

Semana	N	T bipolar I		T bipolar II		TB No especificado			Ciclotimia			T esquizoafectivo			
		Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	191	1,93	1,19	69	2,07	1,24	15	2,67	1,68	6	2,33	1,21	13	2,62	1,56
12	43	1,95	1,46	15	1,4	0,74	4	3,25	1,71	2	1	0	6	2,33	1,21
24	128	1,93	1,26	48	2,21	1,34	8	3,5	1,31	3	2,67	1,53	8	2,38	1,3
36	113	1,78	1,15	42	2	1,1	6	2,83	1,17	4	1,25	0,5	8	1,88	1,13
48	102	1,65	1,21	36	2	1,17	3	3	0	2	1	0	5	3,6	2,51
60	103	1,6	1,12	37	2,05	1,15	6	3,17	1,47	4	1	0	8	1,75	1,04
72	99	1,59	1,04	33	1,7	1,13	3	2	1,73	0			8	2	1,2

**Figura 20. ICG Subescala para la depresión**



**Tabla 39. ICG-M (manía) y tipo de trastorno bipolar**

Semana	T bipolar I			T bipolar II			T bipolar no especificado			Ciclotimia			T esquizoafectivo		
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	191	1,52	0,96	69	1,25	0,63	15	2	1	6	1,33	0,52	13	1,46	0,97
12	43	1,23	0,72	15	1,2	0,56	4	1,5	1	2	2	1,41	6	1,67	1,21
24	128	1,49	0,96	48	1,42	0,85	8	1,38	0,74	3	1	0	8	1,75	1,39
36	113	1,5	0,96	42	1,26	0,66	6	1	0	4	1,25	0,5	8	1,5	1,07
48	102	1,34	0,79	36	1,22	0,59	3	1	0	2	2	1,41	5	1,6	1,34
60	103	1,33	0,92	37	1,27	0,61	6	1,33	0,52	4	1,75	1,5	8	1,13	0,35
72	99	1,24	0,73	33	1,12	0,33	3	1,67	1,15	0	,	,	8	1,38	0,74

**Figura 21. ICG Subescala para la manía**

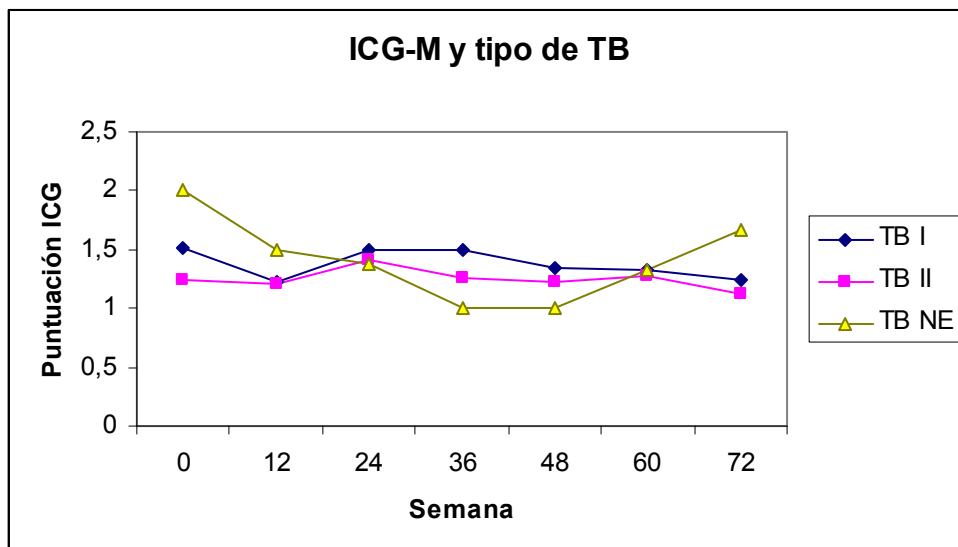
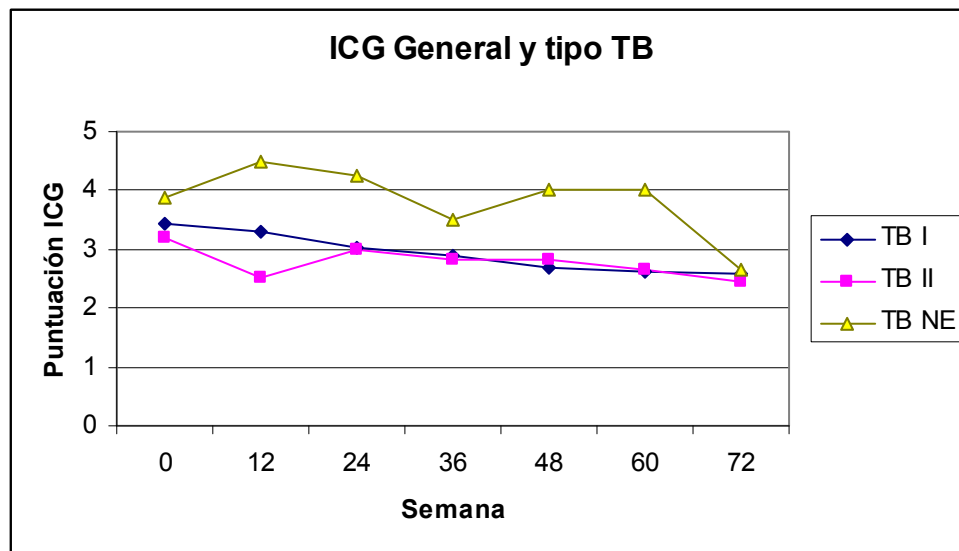


Tabla 40. ICG- G (General) y tipo de trastorno bipolar															
Semana	T bipolar I			T bipolar II			TB No especificado			Ciclotimia			T esquizoafectivo		
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT
0	191	3,44	1,59	69	3,2	1,22	15	3,87	1,46	6	2,83	1,6	13	4,15	1,46
12	43	3,3	1,71	15	2,53	0,99	4	4,5	1,73	2	2,5	2,12	6	3,83	1,83
24	128	3,04	1,55	48	3	1,32	8	4,25	1,04	3	4	2	8	4,13	1,73
36	113	2,9	1,48	42	2,81	1,27	6	3,5	1,64	4	1,5	1	8	3,25	2,05
48	102	2,69	1,55	36	2,81	1,26	3	4	1	2	2	1,41	5	4	2,74
60	103	2,61	1,48	37	2,65	1,11	6	4	1,67	4	1,75	1,5	8	2,75	2,12
72	99	2,57	1,46	33	2,45	1,3	3	2,67	1,53	0	,	,	8	2,88	1,96

Figura 22. Subescala General de la ICG y tipo de TB



### 3. Proporción de tiempo con síntomas

El objetivo principal del estudio ha sido evaluar de forma prospectiva la proporción de tiempo con sintomatología afectiva en los pacientes con un seguimiento mínimo de un año.

#### 3. 1. Análisis del porcentaje de tiempo medido en días

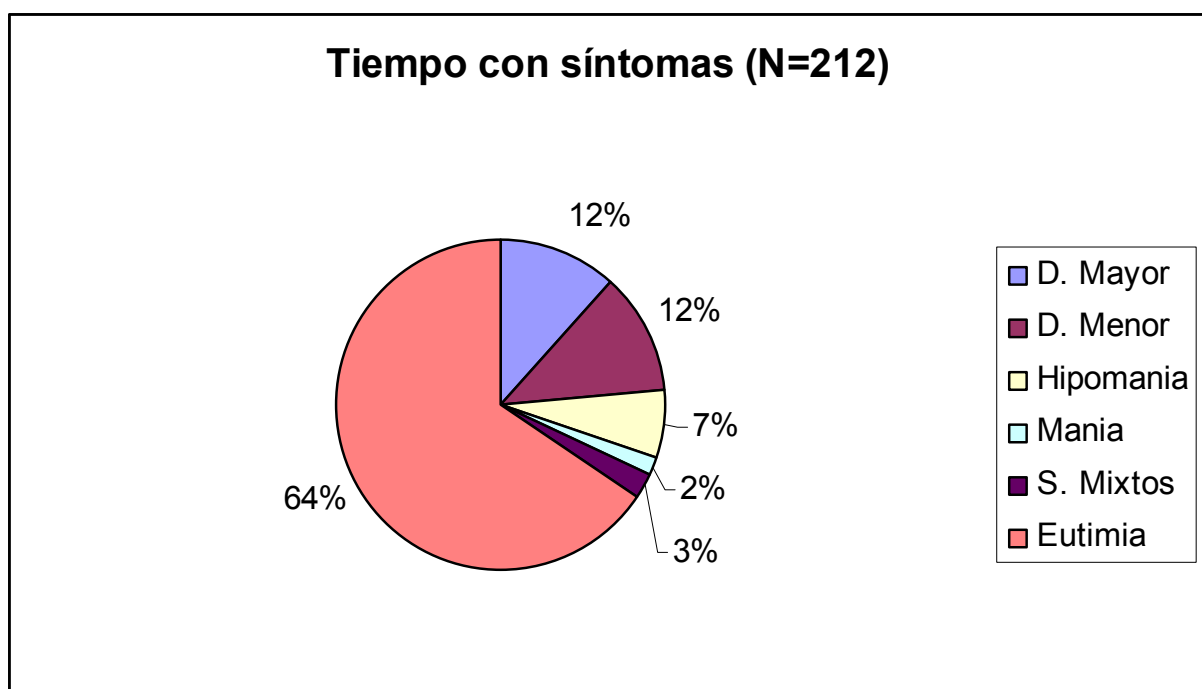
El análisis de estos datos es por protocolo, sobre un seguimiento definido en el protocolo de 72 semanas ( $\pm 2$  semanas), lo que equivale a 518 días. Se han incluido en este análisis *solo los pacientes que han cumplido al menos 12 meses de seguimiento* (n=213).

En promedio, los pacientes no se encuentran eutímicos el 34,5% del tiempo de seguimiento (IC95% 29,6 a 39,5), tiempo durante el que presentan criterios de episodio afectivo, incluyendo depresión menor. Los datos se resumen en la tabla 41 y en la figura 23.

El 38,7% de los pacientes están siempre eutímicos.

<b>Tabla 41 Porcentaje de tiempo (en días) sintomáticos, 72 semanas de seguimiento</b>		
<b>Tipo estado afectivo</b>	<b>%</b>	<b>IC95%</b>
En episodio depresivo mayor	11,8	8.7-14.9
En episodio de manía	1,6	0.8-2.3
En episodio hipomaniaco	6,7	4.5-8.9
En episodio mixto	2,6	1.4-3.8
En episodio depresivo menor	11,9	8.5-15.2
<b>Total No Eutímicos</b>	<b>34,5</b>	<b>29,6-39,5</b>

**Figura 23. Porcentaje de tiempo (en días) y tipo de síntomas**





### 3.2. Proporción de visitas en No eutimia

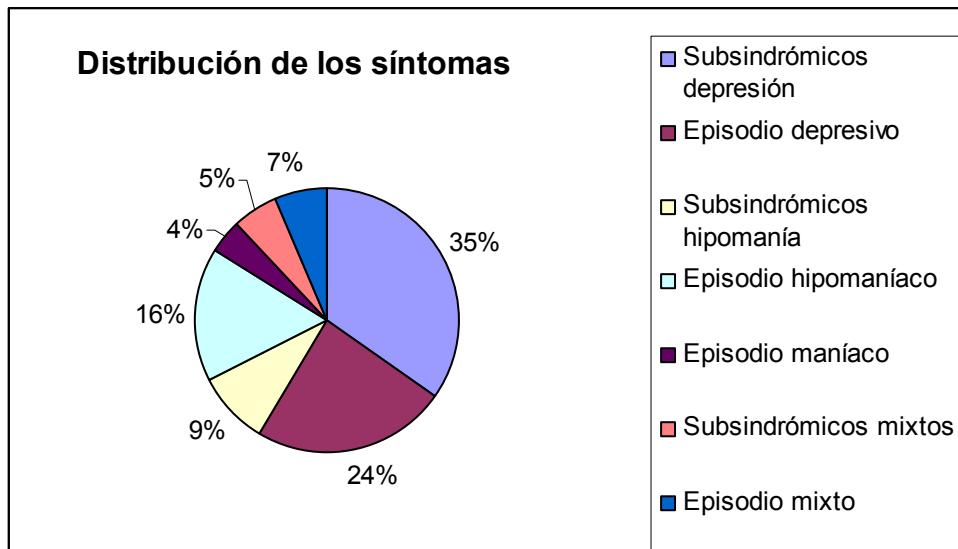
En la tabla 42 se muestran los porcentajes medios ponderados por paciente de la proporción de visitas en que los pacientes se han encontrado en no eutimia (con síntomas subsindrómicos, en episodio o ambos) a lo largo del tiempo de seguimiento. Los pacientes presentan síntomas subsindrómicos el 24,7% (IC95% 21,4 a 28,1) del total de las visitas, fundamentalmente síntomas subsindrómicos depresivos (17,6%, IC95% 14,5 a 20,7).

Los pacientes están en eutimia el 63,4% de las visitas.

No eutimicos	36,6	IC95% 33,1- 40
Subsindrómicos	24,7	IC95% 21,4- 28,1
Subsindrómicos depresión	17,6	IC95% 14,5- 20,7
Subsindrómico hipomanía	4,5	IC95% 2,7- 6,2
Subsindrómico mixto	2,7	IC95% 1,5- 3,8
En episodio	25,8	IC95% 21,8 -29,7
En episodio depresivo	12,1	IC95% 9,2 -15,1
En episodio maníaco	2,2	IC95% 1,2 -3,2
Episodio hipomaníaco	8,2	IC95% 6,1 -10,3
Episodio mixto	3,3	IC95% 1,9 -4,6
Eutímicos	63,4	IC95% 59,9-66,9

Se representa en la figura 24 la distribución de los distintos estados afectivos de no eutimia o sintomáticos en el total de visitas, a lo largo de 72 semanas de seguimiento. Observamos que en el 59% de las visitas en no eutimia, los síntomas son de tipo depresivo (en episodio o subsindrómico).

**Figura 24. Distribución de los síntomas en las visitas**



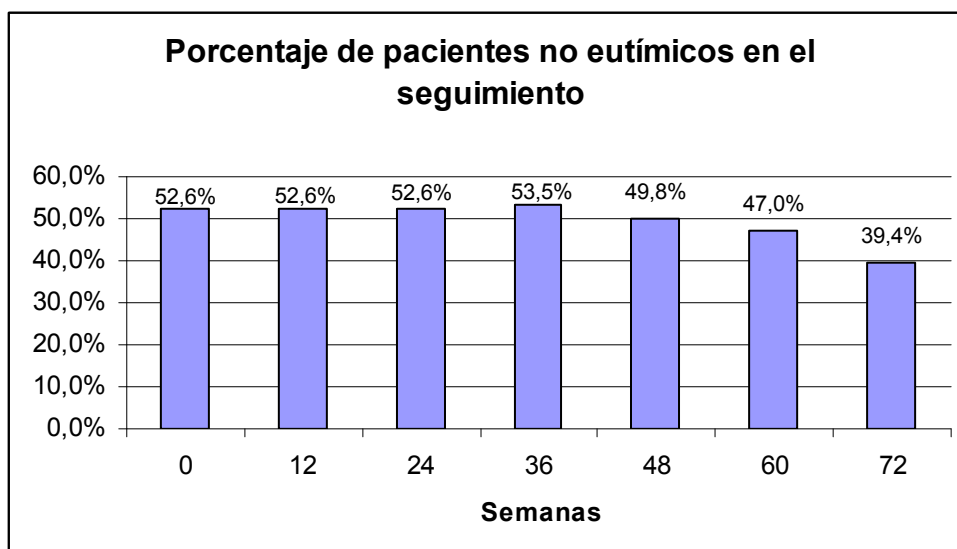
## 4. Porcentaje de pacientes

### 4.1. Proporción de pacientes con síntomas

Hemos evaluado la proporción de pacientes en los distintos estados afectivos en las 72 semanas de seguimiento, en un análisis por intención de tratar

En la figura 25 podemos observar la proporción de pacientes que se encuentran en no eutimia, en los pacientes con al menos 12 meses de seguimiento.

**Figura 25. Porcentaje de casos no eutímicos (ITT)**



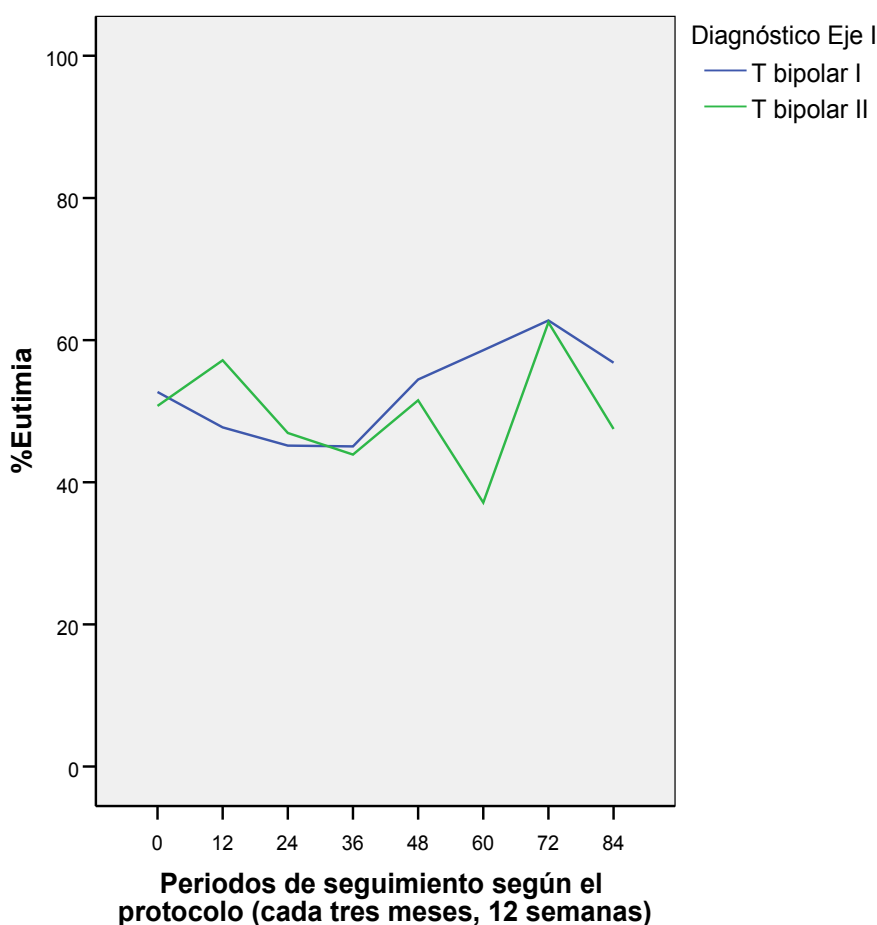
#### 4.2. Evaluación del estado afectivo en el seguimiento, según tipo de trastorno bipolar y según sexo

En la tabla 43 y en la figura 26 se recoge la evaluación del estado afectivo en el seguimiento según el tipo de TB, en los pacientes con más de 12 meses de seguimiento.

**Tabla 43. Eutimia frente a no eutimia, según tipo de trastorno bipolar**

	T bipolar I				T bipolar II				T bipolar no especificado				Ciclotimia				T esquizoafectivo			
	Eutimia		No eutimia		Eutimia		No eutimia		Eutimia		No eutimia		Eutimia		No eutimia		Eutimia		No eutimia	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
12	16	43,2	21	57	7	70	3	30	0	0,0%	2	100	1	50	1	50	2	50,0%	2	50
24	43	40,6	63	59	18	46	21	54	1	25,0%	3	75	1	100	0	0	2	33,3%	4	67
36	46	45,1	56	55	16	47	18	53	0	0,0%	4	100	3	75	1	25	3	50,0%	3	50
48	54	55,7	43	44	17	52	16	49	0	0,0%	4	100	1	50	1	50	1	20,0%	4	80
60	58	58,6	41	41	13	37	22	63	2	33,3%	4	66,7	3	75	1	25	5	62,5%	3	38
72	59	62,8	35	37	20	63	12	38	1	33,3%	2	66,7	0	0	0	0	3	37,5%	5	63

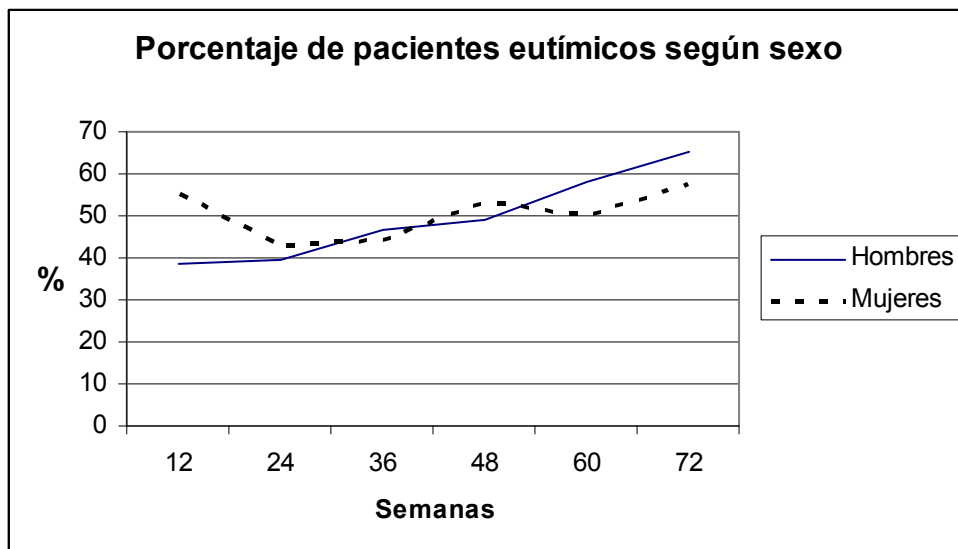
**Figura 26. Porcentaje de pacientes eutímicos, según diagnóstico**



No se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en todo el seguimiento, en el análisis univariante por periodo, aunque se observa una tendencia aparente a la no eutimia más frecuente en las mujeres (tabla 44, figura 27)

<b>Tabla 44. Porcentaje de pacientes eutímicos, según sexo</b>								
Varón					Mujer			
Clasificación Eutimia-No eutimia				Clasificación Eutimia-No eutimia				
Eutimia		No eutimia		Eutimia		No eutimia		
Semana	N	%	N	%	N	%	N	%
12	10	38,5	16	61,5	16	55,2	13	44,8
24	25	39,7	38	60,3	40	43,0	53	57,0
36	29	46,8	33	53,2	39	44,3	49	55,7
48	27	49,1	28	50,9	46	53,5	40	46,5
60	36	58,1	26	41,9	45	50,0	45	50,0
72	34	65,4	18	34,6	49	57,6	36	42,4

**Figura 27. Porcentaje de pacientes eutímicos según sexo**

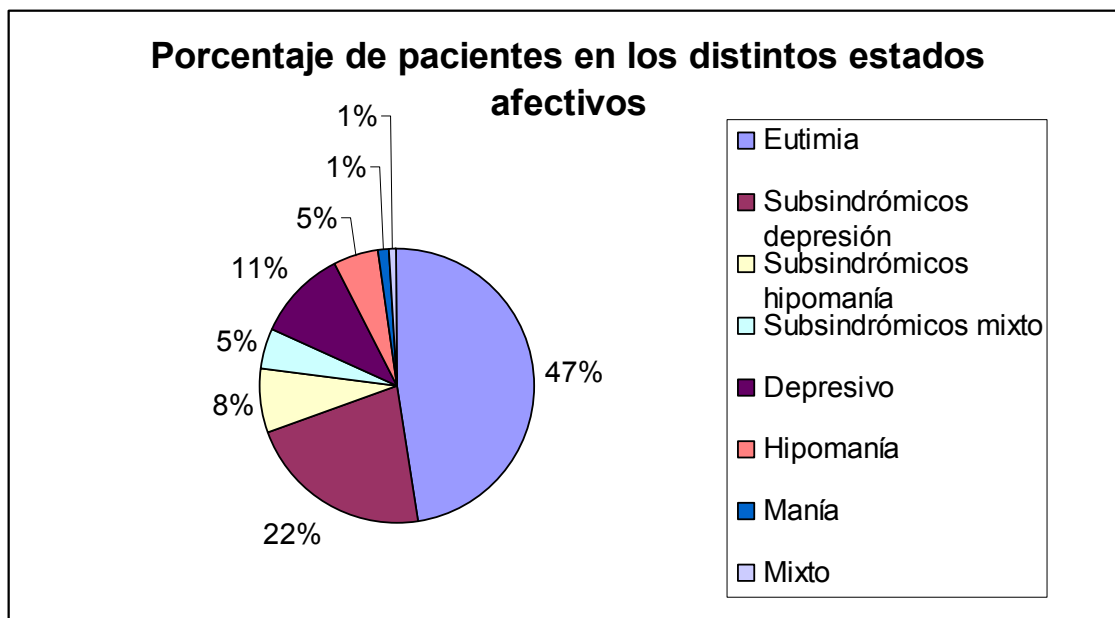


### 4.3. Prevalencia de los distintos estados afectivos en todo el seguimiento registrado, porcentaje de pacientes

Mostramos la proporción de pacientes que se encuentran en los distintos estados afectivos a lo largo del seguimiento de 72 semanas, en los pacientes con un seguimiento igual o superior a 48 semanas (tabla 45, figura 28).

<b>Tabla 45: Estado afectivo en el seguimiento, porcentaje de pacientes</b>																
Semana	Eutimia		Subsindrómicos depresión		Subsindrómicos hipomanía		Subsindrómicos mixto		Depresivo		Hipomanía		Manía		Mixto	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
12	26	47,3	9	16,4	2	3,6	1	1,8	9	16,4	7	12,7	0	0	1	1,8
24	65	41,7	27	17,3	6	3,8	4	2,6	23	14,7	16	10,3	8	5,1	7	4,5
36	68	45,3	26	17,3	5	3,3	5	3,3	14	9,3	19	12,7	4	2,7	9	6
48	73	51,8	19	13,5	2	1,4	1	0,7	19	13,5	16	11,3	4	2,8	7	5
60	81	53,3	30	19,7	6	3,9	5	3,3	14	9,2	9	5,9	3	2	4	2,6
72	83	60,6	15	10,9	8	5,8	2	1,5	11	8	12	8,8	2	1,5	4	2,9

**Figura 28. Estado afectivo en el seguimiento (% casos, ITT, N=213)**



## **5. Análisis de las variables relacionadas con el porcentaje de visitas con síntomas**

En el análisis de regresión múltiple lineal se han incluido las variables que definían el modelo máximo en los análisis basales.

### **5.1. Eutimia frente a no eutimia: porcentaje de visitas y variables asociadas**

213 pacientes (72%) de los 296 incluidos en el estudio completan un año de seguimiento y cumplen todos los requisitos para ser incluidos en los análisis de seguimiento. El 16% permanecen eutímicos el 100% de las visitas de seguimiento. En promedio, los pacientes están con síntomas o en episodio el 36,6% de las visitas (IC95% 33,1 a 40). En la tabla 46 podemos ver las variables que se han incluido en el análisis multivariante, y su grado de significación.

**Tabla 46. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en NO eutimia**

	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	20,680	0,240	-14,005	55,366
Sexo	-3,361	0,395	-11,148	4,425
Edad	,312	0,124	-,087	,711
Estado civil	-1,737	0,357	-5,454	1,981
Tipo convivencia	,031	0,989	-4,641	4,703
Nivel de estudios	,119	0,950	-3,606	3,845
Cualificación laboral	1,235	0,757	-6,641	9,112
Situación laboral	,077	0,943	-2,069	2,224
E. física	-,636	0,870	-8,276	7,005
Eje I	,637	0,781	-3,882	5,155
Eje II	-3,910	0,430	-13,682	5,862
Eje IV	1,508	0,095	-,266	3,283
Psicosis previa	7,107	0,110	-1,630	15,843
Psicosis visita basal	4,883	0,744	-24,662	34,429
Ciclación rápida	-4,354	0,768	-33,481	24,773
<b>Curso estacional</b>	<b>-16,089</b>	<b>0,008</b>	<b>-27,887</b>	<b>-4,292</b>
Ideación suicida visita basal	16,586	0,070	-1,359	34,531
Abuso tóxicos	-12,240	0,169	-29,731	5,251
Abuso alcohol	10,134	0,169	-4,349	24,617
Cumplimiento	-3,564	0,359	-11,223	4,094
T° de evolución (meses)	-,034	0,148	-,080	,012
<b>N° de episodios previos</b>	<b>,598</b>	<b>0,021</b>	<b>,092</b>	<b>1,104</b>
<b>N° episodios último año</b>	<b>6,172</b>	<b>0,004</b>	<b>2,022</b>	<b>10,322</b>
Antecedentes familiares	,618	0,870	-6,828	8,065
Polaridad inicial	,622	0,815	-4,639	5,884
T° con estabilizadores	,018	0,493	-,034	,070
N° ingresos previos	,033	0,949	-1,003	1,070
Intentos de suicidio	5,252	0,329	-5,365	15,869
Adaptación social	-,526	0,081	-1,117	,066
Comorbilidad Eje I	1,960	0,651	-6,591	10,510
Polaridad predominante	2,203	0,323	-2,191	6,598

Variable dependiente: % de visitas en las que el paciente no está eutímico (ITT)  
En negrita, variables con significación estadística.

Las variables que se asocian en nuestro estudio a mayor o menor proporción de visitas en no eutimia son:

- El número total de episodios en el año previo a la inclusión del paciente en el estudio se relaciona significativamente con un mayor porcentaje de visitas en no eutimia ( $p=0,004$ ). Por cada episodio en el último año, el porcentaje de

visitas en el seguimiento en estado de no eutimia aumenta un 6,2% (IC95% 2 a 10,3).

- Aunque en menor medida, también el número de episodios totales anteriores al último año se relaciona con un mayor porcentaje de visitas de seguimiento en no eutimia ( $p=0,021$ ). Por cada episodio previo, aumenta un 0,598% (IC95% 0,92 a 1,104) el porcentaje de tiempo en no eutimia.
- Por el contrario, un curso estacional se relaciona de forma negativa ( $p=0,008$ ) con el porcentaje de visitas en no eutimia. Si el paciente presenta un curso estacional, está en menor porcentaje no eutímico, un 16,089% (IC95% 4,3 a 27,9).

## 5.2. Síntomas subsindrómicos: porcentaje de visitas y variables asociadas

El 1,4% de los pacientes presentan síntomas subsindrómicos en todas las visitas, y de media el 24,7% de las visitas (IC95% 21,36 a 28,1) presentan síntomas subsindrómicos en la evaluación de la semana 72 (Tabla 47).

<b>Tabla 47. Porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos, en función del tiempo en seguimiento (n =213)</b>		
	N	Porcentaje
0	77	36,2
14,29	19	8,9
16,67	11	5,2
20,00	4	1,9
28,57	26	12,2
33,33	15	7,0
40,00	3	1,4
42,86	20	9,4
50,00	9	4,2
57,14	12	5,6
66,67	2	,9
71,43	5	2,3
80,00	1	,5
83,33	2	,9
85,71	4	1,9
100,00	3	1,4
Total	213	100,0



<b>Tabla 48. Síntomas subsindrómicos y variables relacionadas</b>				
	B	P	IC95% para OR	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	29,794	0,126	-8,508	68,096
Sexo	-4,827	0,269	-13,425	3,771
Edad	,181	0,417	-,259	,622
Estado civil	-,206	0,921	-4,311	3,900
Tipo convivencia	1,590	0,543	-3,569	6,749
Nivel de estudios	,096	0,963	-4,017	4,210
Cualificación laboral	-1,927	0,662	-10,625	6,771
Situación laboral	-1,654	0,170	-4,025	,716
E. física	6,477	0,131	-1,960	14,914
Eje I	2,901	0,252	-2,088	7,891
Eje II	3,588	0,512	-7,202	14,379
Eje IV	,566	0,568	-1,393	2,526
Psicosis previa	8,512	0,083	-1,136	18,159
Psicosis visita basal	-29,526	0,076	-62,152	3,100
Ciclación rápida	-11,031	0,499	-43,195	21,133
Curso estacional	-6,205	0,348	-19,233	6,822
Ideación suicida visita basal	-7,651	0,446	-27,467	12,165
Abuso tóxicos	-7,152	0,465	-26,467	12,163
Abuso alcohol	-1,461	0,857	-17,454	14,532
Cumplimiento	-2,704	0,528	-11,161	5,753
Tº de evolución (meses)	-,020	0,441	-,071	,031
Nº de episodios previos	,165	0,560	-,394	,724
Nº episodios último año	3,567	0,126	-1,015	8,150
<b>Antecedentes familiares</b>	8,550	<b>0,042</b>	,327	16,773
Polaridad inicial	2,589	0,380	-3,221	8,399
Tº con estabilizadores	,034	0,251	-,024	,091
Nº ingresos previos	-,761	0,191	-1,906	,384
Intentos de suicidio	2,101	0,723	-9,623	13,825
<b>Adaptación social</b>	-,775	<b>0,020</b>	-1,428	-,122
Comorbilidad Eje I	7,257	0,131	-2,185	16,699
Polaridad predominante	,243	0,921	-4,610	5,096

Como podemos observar en la tabla 48, en nuestro estudio las variables que muestran significación estadística son la presencia de antecedentes familiares de patología psiquiátrica y la adaptación social, medida a través de la escala SASS cuando el paciente se ha encontrado clínicamente eutímico.

Observamos que la presencia de antecedentes familiares de patología psiquiátrica se relaciona de forma significativa ( $p=0,042$ ) con un mayor porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos. Si el paciente tiene antecedentes

familiares, aumenta su porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos en un 8,6% (IC95% 0,33 a 16,77).

Asimismo, hay una relación significativa ( $p=0,020$ ) entre la puntuación de la escala de adaptación social y el porcentaje de visitas con síntomas subsindrómicos, de forma que por cada punto mayor en la escala (mejor adaptación social), se reduce el porcentaje de visitas subsindrómicas en un 0,775% (IC95% 0,122 a 1,428), es decir un 7,75% por cada 10 puntos en la escala.

### **5.2.1. Tipo de síntomas subsindrómicos**

Los pacientes presentan síntomas subsindrómicos depresivos (porcentaje medio ponderado, IC95% para la media) el 17,62% de las visitas (14,53-20,72), con síntomas subsindrómicos de hipomanía, el 4,5% (2,7 a 6,2) y con síntomas subsindrómicos mixtos, el 2,7% (1,5 a 3,8).

## **5.3. Episodios afectivos: porcentaje de visitas y variables asociadas**

### **5.3.1. Cualquier episodio**

Los pacientes con al menos 12 meses de seguimiento, presentan episodios en promedio el 25,8% de las visitas (IC95% 21,8 a 29,7).

Las variables que se asocian a un mayor riesgo en este caso se recogen en la tabla 49. Como podemos observar, hay una proporción mayor de visitas en episodio afectivo en aquellos pacientes que:

- Presentan ideación suicida en la visita basal ( $p=0,011$ ). Si el paciente tiene ideación suicida, el porcentaje de visitas en episodio es un 26% mayor (IC95% 6,1 a 45,9).
- Tienen mayor número de episodios en el último año ( $p=0,011$ ) Aumenta un 5,97% más por cada episodio en el año previo (IC95% 1,4 a 10,6).

El curso estacional, por el contrario, se asocia a menor porcentaje de visitas en episodio ( $p=0,012$ ), la diferencia es de un 16,8% menor (IC95% 3,7 a 29,8 ).

**Tabla 49. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas de seguimiento con cualquier tipo de episodio**

	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-6,938	0,721	-45,339	31,463
Sexo	-1,530	0,726	-10,150	7,090
Edad	,227	0,312	-,215	,669
Estado civil	-1,560	0,455	-5,677	2,556
Tipo convivencia	-1,909	0,466	-7,082	3,263
Nivel de estudios	,005	0,998	-4,119	4,130
Cualificación laboral	,929	0,833	-7,792	9,650
Situación laboral	1,568	0,194	-,809	3,944
E. física	-4,534	0,291	-12,994	3,925
Eje I	-1,350	0,594	-6,352	3,653
Eje II	-5,239	0,340	-16,057	5,580
Eje IV	1,583	0,113	-,382	3,547
Psicosis previa	-,560	0,909	-10,233	9,112
Psicosis visita basal	30,439	0,068	-2,271	63,150
Ciclación rápida	,624	0,970	-31,623	32,871
<b>Curso estacional</b>	<b>-16,761</b>	<b>0,012</b>	<b>-29,822</b>	<b>-3,699</b>
<b>Ideación suicida en visita basal</b>	<b>26,007</b>	<b>0,011</b>	<b>6,139</b>	<b>45,874</b>
Abuso tóxicos	-4,982	0,612	-24,346	14,383
Abuso alcohol	12,715	0,119	-3,319	28,750
Cumplimiento	-1,299	0,762	-9,778	7,180
T° de evolución (meses)	-,024	0,351	-,075	,027
N° de episodios previos	,452	0,113	-,109	1,012
<b>N° episodios último año</b>	<b>5,971</b>	<b>0,011</b>	<b>1,376</b>	<b>10,566</b>
Antecedentes familiares	-3,804	0,363	-12,048	4,441
Polaridad inicial	-1,485	0,615	-7,310	4,340
T° con estabilizadores	,003	0,915	-,055	,061
N° ingresos previos	,482	0,408	-,666	1,629
Intentos de suicidio	8,061	0,177	-3,693	19,815
Adaptación social	,240	0,470	-,415	,894
Comorbilidad Eje I	-5,589	0,245	-15,055	3,878
Polaridad predominante	4,080	0,100	-,786	8,945

Variable dependiente: Porcentaje de visitas en las que el paciente está EN EPISODIO en función del tiempo en seguimiento  
En negrita, variables con asociación estadísticamente significativa

### 5.3.2. Episodios depresivos

Los pacientes se encuentran en episodio depresivo una media de 12,13 % de las visitas de seguimiento (IC95% 9,19 a 15,1). En la tabla 50 se presentan las variables relacionadas. Como se puede observar, encontramos una relación significativa entre presentar ideación suicida en la visita basal y el porcentaje de visitas con síntomas depresivos ( $p=0,005$ ). El porcentaje de visitas con síntomas depresivos es 21,1% mayor en los pacientes con ideación suicida basal (IC95% 6,5 a 35,8).

Además, el no estar activo laboralmente se relaciona significativamente con el porcentaje de visitas con síntomas depresivos ( $p=0,018$ ).

<b>Tabla 50. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio depresivo</b>				
	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-5,838	0,684	-34,135	22,458
Sexo	-,542	0,866	-6,894	5,810
Edad	,082	0,619	-,244	,407
Estado civil	,478	0,756	-2,555	3,511
Tipo convivencia	-,302	0,876	-4,113	3,510
Nivel de estudios	-,932	0,545	-3,971	2,108
Cualificación laboral	1,080	0,740	-5,346	7,506
<b>Situación laboral</b>	2,115	<b>0,018</b>	,364	3,866
E. física	-,029	0,993	-6,262	6,205
Eje I	,860	0,645	-2,826	4,546
Eje II	-5,940	0,143	-13,912	2,032
Eje IV	,255	0,728	-1,193	1,703
Psicosis previa	2,064	0,568	-5,063	9,191
Psicosis visita basal	12,456	0,308	-11,648	36,559
Ciclación rápida	2,786	0,817	-20,976	26,549
Curso estacional	-6,412	0,190	-16,036	3,213
<b>Ideación suicida visita basal</b>	21,112	<b>0,005</b>	6,472	35,751
Abuso tóxicos	,075	0,992	-14,194	14,344
Abuso alcohol	-2,917	0,626	-14,732	8,899
Cumplimiento	-,161	0,959	-6,408	6,087
T° de evolución (meses)	,014	0,475	-,024	,051
N° de episodios previos	-,220	0,294	-,632	,193
N° episodios último año	2,415	0,161	-,971	5,801
Antecedentes familiares	,203	0,947	-5,872	6,278
Polaridad inicial	1,641	0,451	-2,651	5,934
T° con estabilizadores	-,017	0,427	-,060	,025
N° ingresos previos	-,106	0,804	-,952	,739
Intentos de suicidio	3,295	0,453	-5,366	11,956
Adaptación social	-,057	0,815	-,540	,425
Comorbilidad Eje I	2,271	0,521	-4,705	9,246
Polaridad predominante	3,175	0,082	-,410	6,760

#### 5.3.4. Episodios maníacos

De media, presentan episodios maníacos el 2,19% de las visitas (IC95% 1,2 a 3,17). En el análisis multivariante (tabla 51), las variables relacionadas son:

- Abuso o dependencia de alcohol en la visita basal ( $p=0,048$ ). El porcentaje de visitas con síntomas de manía es un 4,4% mayor si consumen alcohol (IC95% 0,4 a 9,8).

- Número total de ingresos previos a la visita basal ( $p=0,033$ ), un 0,379% más de visitas en manía por cada ingreso previo (IC95% 0,36 a 0,727).

	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,690	0,649	-8,968	14,348
Sexo	-1,076	0,418	-3,692	1,541
Edad	,031	0,651	-,103	,165
Estado civil	-,618	0,330	-1,867	,632
Tipo convivencia	,050	0,950	-1,520	1,620
Nivel de estudios	-,906	0,155	-2,158	,346
Cualificación laboral	1,800	0,181	-,848	4,447
Situación laboral	-,136	0,711	-,857	,586
E. física	,771	0,554	-1,798	3,339
Eje I	-,452	0,557	-1,971	1,066
Eje II	-2,023	0,225	-5,307	1,262
Eje IV	,012	0,968	-,584	,609
Psicosis previa	1,076	0,470	-1,860	4,012
Psicosis visita basal	-4,266	0,397	-14,196	5,664
Ciclación rápida	-,589	0,905	-10,379	9,200
Curso estacional	-2,941	0,145	-6,907	1,024
Ideación suicida visita basal	-2,614	0,393	-8,645	3,417
Abuso tóxicos	,911	0,760	-4,968	6,790
<b>Abuso alcohol</b>	4,907	<b>0,048</b>	,039	9,774
Cumplimiento	-1,522	0,244	-4,096	1,052
Tº de evolución (meses)	-,001	0,896	-,017	,015
Nº de episodios previos	-,041	0,637	-,211	,129
Nº episodios último año	-,012	0,986	-1,407	1,382
Antecedentes familiares	,920	0,468	-1,582	3,423
Polaridad inicial	-,015	0,986	-1,784	1,753
Tº con estabilizadores	-,002	0,810	-,020	,015
<b>Nº ingresos previos</b>	,379	<b>0,033</b>	,030	,727
Intentos de suicidio	,128	0,944	-3,440	3,696
Adaptación social	-,051	0,612	-,250	,148
Comorbilidad Eje I	,894	0,539	-1,980	3,768
Polaridad predominante	,099	0,894	-1,378	1,576

a Variable dependiente: Porcentaje de visitas en manía en función del tiempo en seguimiento

### 5.3.5. Episodios hipomaniacos

Los pacientes están en hipomanía, de media, el 8,2% de las visitas (IC95% 6,13 a -10,28). En la tabla 52 .se muestra el análisis multivariante.

<b>Tabla 52. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio hipomaniaco</b>				
	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,040	0,866	-21,755	25,836
Sexo	-,649	0,810	-5,991	4,693
Edad	,131	0,345	-,143	,405
Estado civil	-,639	0,621	-3,190	1,912
Tipo convivencia	-1,264	0,437	-4,469	1,942
Nivel de estudios	1,427	0,271	-1,129	3,982
Cualificación laboral	-1,034	0,706	-6,438	4,370
Situación laboral	-,615	0,410	-2,088	,857
E. física	-1,205	0,650	-6,446	4,037
Eje I	-1,157	0,461	-4,257	1,942
Eje II	3,367	0,322	-3,337	10,071
Eje IV	,785	0,205	-,433	2,002
Psicosis previa	-3,954	0,194	-9,947	2,040
Psicosis visita basal	-5,057	0,622	-25,326	15,212
Ciclación rápida	-1,572	0,877	-21,555	18,410
Curso estacional	-6,170	0,134	-14,264	1,923
Ideación suicida visita basal	5,946	0,341	-6,365	18,257
Abuso tóxicos	-4,372	0,472	-16,372	7,627
Abuso alcohol	5,043	0,317	-4,893	14,979
Cumplimiento	-1,346	0,613	-6,600	3,908
<b>T° de evolución(meses)</b>	-,034	<b>0,037</b>	-,065	-,002
<b>N° de episodios previos</b>	,559	<b>0,002</b>	,212	,907
N° episodios último año	2,517	0,083	-,330	5,364
Antecedentes familiares	-3,289	0,205	-8,398	1,819
Polaridad inicial	-2,190	0,232	-5,799	1,420
T° con estabilizadores	,006	0,752	-,030	,042
N° ingresos previos	-,003	0,992	-,715	,708
Intentos de suicidio	5,298	0,152	-1,985	12,582
Adaptación social	,114	0,578	-,292	,520
<b>Comorbilidad Eje I</b>	-5,943	<b>0,047</b>	-11,809	-,077
Polaridad predominante	,403	0,792	-2,612	3,418

Variable dependiente: % de visitas paciente está en hipomanía

Las variables que se asocian a mayor porcentaje de visitas en hipomanía son el número total de episodios previos -excluyendo el último año- (p=0,002), y la comorbilidad en el eje I (p=0,047). A mayor número de episodios previos existe mayor probabilidad de que el paciente esté en hipomanía, por cada episodio

aumenta el porcentaje de tiempo en hipomanía un 0,559% (IC95% 0,212 a 0,907).

Si el paciente presenta otro trastorno en el eje I, el porcentaje de visitas en hipomanía es menor un 5,943% (IC95% 0,077 a 11,81).

A mayor tiempo de evolución de la enfermedad bipolar se reduce el porcentaje de visitas en hipomanía (un 0,034% por cada mes de evolución, IC95% 0,002 a 0,065).

### **5.3.6. Episodios mixtos**

En nuestra muestra, los pacientes presentan episodios mixtos el 3,3% del tiempo de seguimiento (IC95% 1,9 a 4,6).

En la tabla 53 se resume el análisis multivariante, donde se puede observar que los síntomas psicóticos en el momento de la evaluación basal se relacionan con un mayor porcentaje de visitas con episodios mixtos en el seguimiento ( $p < 0,001$ ), así como la presencia de enfermedad física ( $p = 0,025$ ).

**Tabla 53. Variables relacionadas con el porcentaje de visitas en episodio mixto**

	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-5,830	0,477	-22,001	10,341
Sexo	,737	0,689	-2,893	4,367
Edad	-,017	0,857	-,203	,169
Estado civil	-,782	0,374	-2,515	,952
Tipo convivencia	-,394	0,721	-2,572	1,784
Nivel de estudios	,416	0,636	-1,320	2,153
Cualificación laboral	-,917	0,622	-4,589	2,755
Situación laboral	,203	0,689	-,798	1,204
<b>E. física</b>	<b>-4,072</b>	<b>0,025</b>	<b>-7,634</b>	<b>-,509</b>
Eje I	-,600	0,574	-2,706	1,507
Eje II	-,643	0,780	-5,199	3,912
Eje IV	,531	0,206	-,296	1,358
Psicosis previa	,253	0,902	-3,820	4,326
<b>Psicosis visita basal</b>	<b>27,306</b>	<b>0,000</b>	<b>13,532</b>	<b>41,081</b>
Ciclación rápida	-,001	10,000	-13,581	13,578
Curso estacional	-1,237	0,657	-6,737	4,263
Ideación suicida visita basal	1,563	0,712	-6,803	9,929
Abuso tóxicos	-1,596	0,699	-9,750	6,559
Abuso alcohol	5,683	0,098	-1,069	12,435
Cumplimiento	1,730	0,340	-1,841	5,300
T° de evolución (meses)	-,003	0,776	-,025	,018
N° de episodios previos	,152	0,203	-,083	,388
N° episodios último año	1,051	0,284	-,884	2,986
Antecedentes familiares	-1,637	0,352	-5,109	1,834
Polaridad inicial	-,921	0,459	-3,374	1,532
T° con estabilizadores	,017	0,178	-,008	,041
N° ingresos previos	,213	0,386	-,271	,696
Intentos de suicidio	-,660	0,792	-5,610	4,290
Adaptación social	,234	0,096	-,042	,509
Comorbilidad Eje I	-2,810	0,165	-6,796	1,176
Polaridad predominante	,402	0,698	-1,647	2,451

Variable dependiente: Porcentaje de visitas en las que el paciente está con síntomas mixtos en función del tiempo en seguimiento



## **6. Análisis de las variables asociadas a estar más tiempo en episodio, tiempo medido en días de seguimiento**

En la tabla 54 se recogen los datos del análisis de regresión.

- Si el paciente tiene ideación suicida en la visita inicial, presentará mayor proporción de tiempo en episodio afectivo en el seguimiento posterior ( $p=0,001$ ), un 49,8% más de días en episodio en el seguimiento (IC95% 21,3 a 78,4) que si el paciente no tiene ideación suicida.
- Un mayor número de episodios en el último año se asocia a mayor porcentaje del tiempo en episodio en el seguimiento ( $p=0,014$ ). Por cada episodio previo este tiempo aumenta un 8,4% (IC95% 1,7 a 15).
- El estrés psicosocial, evaluado a través del Eje IV en la visita inicial, se asocia también a mayor proporción de tiempo en episodio en el seguimiento posterior ( $p=0,032$ ). Los pacientes con algún tipo de estrés psicosocial presentan un 3% más de días en episodio en el seguimiento (IC95% 0,3 a 5,9) que los pacientes en los que no se identifican factores de estrés en la visita inicial.

**Tabla 54. Variables asociadas al tiempo (en días) con episodios**

	B	P	IC95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	12,757	0,648	-42,443	67,956
Sexo	-6,175	0,327	-18,597	6,246
Edad	,159	0,619	-,474	,793
Estado civil	,394	0,895	-5,509	6,298
Tipo convivencia	1,801	0,632	-5,628	9,230
Nivel de estudios	-,109	0,971	-6,034	5,816
Cualificación laboral	-6,917	0,276	-19,425	5,590
Situación laboral	-,776	0,654	-4,196	2,643
E. física	,021	0,997	-12,258	12,300
Eje I	4,064	0,270	-3,189	11,317
Eje II	5,383	0,493	-10,129	20,895
<b>Eje IV</b>	3,084	<b>0,032</b>	,263	5,905
Psicosis previa	-3,025	0,667	-16,893	10,844
Psicosis visita basal	-6,882	0,772	-53,803	40,040
Ciclación rápida	-19,819	0,399	-66,132	26,494
Curso estacional	-10,695	0,261	-29,423	8,034
<b>Ideación suicida visita basal</b>	49,838	<b>0,001</b>	21,329	78,348
Abuso tóxicos	-12,794	0,365	-40,633	15,045
Abuso alcohol	5,527	0,635	-17,464	28,518
Cumplimiento	11,650	0,066	-,777	24,076
Tº de evolución (meses)	-,011	0,775	-,084	,063
Nº de episodios previos	,481	0,239	-,323	1,284
<b>Nº episodios último año</b>	8,360	<b>0,014</b>	1,734	14,985
Antecedentes familiares	,075	0,990	-11,786	11,936
Polaridad inicial	-3,488	0,410	-11,845	4,869
Tº con estabilizadores	-,014	0,747	-,096	,069
Nº ingresos previos	-,918	0,272	-2,564	,728
Intentos de suicidio	8,418	0,325	-8,436	25,272
Adaptación social	,347	0,467	-,593	1,286
Comorbilidad Eje I	-5,044	0,464	-18,648	8,559
Polaridad predominante	-2,253	0,529	-9,312	4,806

## **Discusión**

Hemos evaluado una cohorte de pacientes con trastorno bipolar en seguimiento ambulatorio a lo largo de 18 meses, atendidos en dispositivos asistenciales públicos en nuestro medio. Se han incluido pacientes atendidos tanto en el ámbito comunitario (Centros de Salud Mental) como en una consulta hospitalaria especializada. Dichas consultas atienden distintas zonas urbanas del municipio de Madrid. Los pacientes llegan a estas consultas derivados ya sea desde los Servicios de Urgencias, las Unidades de Hospitalización, la Atención Primaria (incluyendo la consulta ubicada en el Hospital) o bien derivados por otros especialistas (en ambos casos). Dada la distinta ubicación, hemos querido conocer si había diferencias entre las muestras atendidas en los CSM frente a los pacientes hospitalarios. Hemos encontrado algunas pequeñas diferencias sociodemográficas y clínicas. A los efectos de los análisis no hemos considerado necesario introducir la variable centro en la ecuación. Esta heterogeneidad pensamos que indica una mayor representatividad de nuestra muestra, en relación al conjunto de los pacientes con trastorno bipolar atendidos en las consultas especializadas en Salud Mental en Madrid.

No se han constatado diferencias sociodemográficas entre los pacientes con un seguimiento mayor o menor de 12 meses.

En nuestra muestra hay un número muy bajo de pacientes con ciclotimia, trastorno bipolar no especificado y trastorno esquizoafectivo. Creemos que, por esta razón, algunos de los resultados encontrados en relación a estos trastornos pueden ser espurios y que las diferencias pueden ser un artefacto, por lo que no nos detendremos en ellos a lo largo de esta discusión.

### **Resultados sociodemográficos y clínicos basales**

En nuestra muestra hay un ligero predominio de mujeres. Dado que la prevalencia de la enfermedad es similar en ambos sexos, posiblemente se deba a mayor riesgo de abandonos o menor solicitud de atención médica por parte de los varones.

La edad media de nuestros pacientes es de 48,8 años. En el momento de la inclusión en el estudio, 4 de cada 10 pacientes están laboralmente en activo, y

aproximadamente un tercio son pensionistas o están en situación de incapacidad laboral.

Hemos incluido pacientes con distintos tipos de trastorno bipolar. El 65% presentan un trastorno bipolar tipo I y el 23% un TB tipo II.

Se ha utilizado la entrevista semiestructurada MINI para confirmar los diagnósticos psiquiátricos. El 32% de nuestros pacientes reciben otro diagnóstico adicional en el eje I, fundamentalmente trastornos de ansiedad y por consumo de alcohol, y el 24% un diagnóstico de trastorno de personalidad. La comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico suele ser más elevada, según varios estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos<sup>2, 6, 258</sup>. Sin embargo, en nuestro medio y en entornos asistenciales similares, otros investigadores encuentran prevalencias menores, más próximas a nuestros resultados<sup>76, 205, 330</sup>.

Casi la mitad del total de los pacientes presentan una enfermedad física comórbida. Cabe destacar que, aunque solo se han codificado como enfermedad los pacientes con obesidad mórbida, el 68% de los pacientes presentan sobrepeso u obesidad. Recientemente se han publicado datos sobre la alta prevalencia de enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular en la población española con trastorno bipolar<sup>373, 374</sup>. Nuestros datos confirman estos hallazgos.

La edad media de inicio del trastorno bipolar en nuestra muestra es de 31 años, lo que es acorde con los datos de edad de inicio en otros estudios realizados en nuestro medio<sup>95, 138, 205</sup>.

En promedio, hasta el momento de su inclusión en el estudio, los pacientes llevaban 18 años de evolución de su enfermedad. La ausencia de correlación encontrada entre el tiempo de evolución y el número de episodios en el último año, apunta a que son pacientes bipolares que, en su mayoría, estaban estabilizados cuando entran en nuestro estudio. Esto sería congruente con la baja proporción de pacientes cicladores rápidos constatada en nuestra serie. No obstante, el hecho de que el 75% haya tenido al menos un episodio en el último año deja poco lugar a la complacencia.

Creemos que la correlación entre el total de ingresos y el tiempo de evolución está midiendo de dos formas diferentes la duración total de la enfermedad, y no merece más comentario.

Los pacientes tardaron algo más de 9 años en recibir el diagnóstico definitivo de enfermedad bipolar desde el inicio de ésta, y este tiempo es aún mayor en los

pacientes con TB tipo II. El retraso en el diagnóstico es un hallazgo reiterado en diversos estudios tanto en USA<sup>375, 376</sup> como en Europa<sup>274, 357</sup>. Este retraso puede obedecer a causas diversas, entre las cuales la más mencionada se refiere a la dificultad de realizar el diagnóstico en los pacientes con polaridad inicial depresiva, o con fases hipomaniacas leves no reconocidas como patológicas por el paciente ni por su entorno. La utilización y aplicación en las consultas generales de psiquiatría de instrumentos que ayudan en la detección sistemática del trastorno bipolar<sup>377-379</sup>, al menos para los pacientes con depresión mayor, podría ayudar a disminuir este retraso, en nuestra opinión inaceptable, en el diagnóstico.

Respecto al tratamiento es llamativo que en nuestra muestra, aún cuando hemos utilizado un criterio amplio de fármaco estabilizador –hemos incluido a la olanzapina-, transcurre de media un año más desde el diagnóstico hasta que los pacientes inician un tratamiento con algún estabilizador. El retraso en el inicio de tratamiento estabilizador ha sido también constatado previamente en la literatura<sup>175, 380</sup>.

Nuestros pacientes habían recibido previamente, de media, más de 6 psicofármacos en algún momento a lo largo de su evolución.

Por principio activo, el más utilizado ha sido el carbonato de litio (que recibieron o reciben en el momento de la visita basal 192 pacientes, el 65% del total).

Por grupo terapéutico, los antidepresivos representan el grupo terapéutico más utilizado por los pacientes previamente a la inclusión en el estudio, y en segundo lugar son los antipsicóticos.

Como comentamos previamente, hemos incluido la olanzapina dentro del grupo de los fármacos estabilizadores. El estudio se inició en el año 2004, y en aquel momento era el antipsicótico atípico con más datos acerca de su eficacia en las distintas fases del tratamiento del trastorno bipolar. Así pues, considerando también a la olanzapina, casi el 90% de los pacientes han sido tratados o están tratados en el momento del inicio del estudio con algún eutimizante.

En promedio se han utilizado 2 estabilizadores.

Los pacientes han presentado, de media, algo más de 12 episodios afectivos previos. Las mujeres tuvieron más episodios depresivos que los hombres, y también los pacientes con TB II tenían antecedentes de más episodios depresivos previos que los pacientes con TB I. No hemos encontrado sin embargo diferencias en cuanto al número de episodios y el tipo de trastorno bipolar.

Como se ha comentado previamente al hablar de la polaridad de inicio, al igual que en otras investigaciones, también nosotros encontramos que la polaridad inicial fue de tipo depresivo en una proporción superior de casos. En los hombres, es mayor el porcentaje que debuta con fase maníaca. En comparación con el TB I y el trastorno esquizoafectivo, la polaridad inicial depresiva es más frecuente en el TB II. En este estudio hemos analizado la polaridad predominante, de acuerdo a los criterios de Colom y colaboradores<sup>198</sup>, aunque nosotros hemos incluido también los episodios de depresión menor a la hora de contabilizar los episodios depresivos. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes bipolares que presentan una polaridad definida en nuestro estudio es ligeramente inferior al del grupo de Barcelona (45% frente a 56% del total de la muestra). Además, en nuestra muestra, no hemos encontrado un predominio de polaridad depresiva. La proporción entre polaridad predominante maníaca y depresiva es muy similar. Pensamos que la cohorte de Barcelona puede estar representada por pacientes más resistentes, derivados como último recurso a un centro muy especializado en la atención a pacientes con trastorno bipolar, pero desconocemos en qué medida esto puede explicar el predominio de la polaridad depresiva. Nuestra muestra incluye pacientes derivados directamente desde la Atención Primaria, o desde las Unidades de Hospitalización, en general como primer recurso especializado para el seguimiento de pacientes con un trastorno mental crónico. Otro factor importante a tener en cuenta tiene que ver también con la diferencia en la metodología para recoger los datos, que en nuestro caso son retrospectivos, y en la cohorte de Barcelona son –al menos en parte– prospectivos, recogidos a lo largo de 10 años de seguimiento.

El 68% de los pacientes habían ingresado en algún momento previo a causa de su TB, ya fuera por episodio maníaco, depresivo o mixto, con una media de casi 4 ingresos por paciente. No hay diferencias por sexo, pero sí por diagnósticos. El porcentaje de pacientes con ingresos por cualquiera de las tres causas es significativamente mayor en los pacientes bipolares tipo I, respecto a los bipolares II y no especificado. Aunque no son un número muy grande, cabe destacar que todos los pacientes esquizoafectivos de nuestra cohorte han ingresado previamente en alguna ocasión. Además, lo hacen a una edad más temprana (en comparación con los pacientes con TB II).

Respecto a los episodios en el último año, casi el doble de varones había presentado un episodio de manía o hipomanía en comparación a las mujeres. Los

pacientes con TB II habían presentado más episodios de hipomanía y depresivos que los pacientes con TB I.

Ya hemos comentado que nuestra proporción de pacientes cicladores rápidos, de tan solo el 3%, es inferior a las cifras que habitualmente se manejan en la literatura. Como señalamos en la sección correspondiente, esto está en parte relacionado con los criterios diagnósticos utilizados, si se incluyen o no pacientes con TB tipo II, y de si se evalúa la prevalencia vida o solo el último año<sup>177-179</sup>.

El 13,6% de nuestros pacientes ha presentado un curso estacional, de acuerdo con los criterios del DSM IV-TR. Es inferior a la proporción que se encuentra en una publicación reciente en nuestro medio<sup>205</sup>. Hay que señalar que nosotros hemos recogido este dato de manera retrospectiva, no prospectiva, por lo que puede haber mayor margen para el error en nuestro caso. En general, no obstante, la prevalencia de curso estacional en los trastornos afectivos se cifra en el entorno del 10%<sup>381</sup>, si bien algunos autores señalan que en el trastorno bipolar puede ser mayor<sup>382</sup>. Se destacan las diferencias en la latitud geográfica para explicar los cambios estacionales en los trastornos afectivos<sup>290, 383</sup>, que en el caso de Barcelona – donde se realizó el estudio mencionado- y Madrid, obviamente, no parecen aplicables.

Algo más de la mitad de los pacientes había presentado síntomas psicóticos en algún momento a lo largo de su evolución, con mayor prevalencia en los varones, y en los pacientes con TB I que en los TB II. Sin embargo, es muy pequeño (3%) el porcentaje de pacientes que presenta síntomas psicóticos en el momento de la inclusión en el estudio.

La cuarta parte de nuestros pacientes presentaban antecedentes de intentos de suicidio, y el 11% había realizado 4 o más intentos, lo que confirma que en el trastorno bipolar hay un elevado riesgo de autoagresión, como se ha señalado en la literatura<sup>204, 384</sup>. En el momento de la evaluación basal, no obstante, solo en el 5,8% se confirmó ideación autolítica.

Menos de un 10% de nuestra cohorte presentan criterios de abuso o dependencia de alcohol o de tóxicos en el momento de la evaluación. La comorbilidad con alcohol y drogas en los pacientes bipolares se cita a menudo como más elevada<sup>6, 385</sup>. Sin embargo, otros estudios realizados en nuestro medio encuentran cifras similares a las nuestras<sup>138, 357</sup>, lo que a nuestro juicio confirma la necesidad de investigar en nuestro medio estos aspectos.

Más de la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, muchos de ellos trastornos afectivos.

Tal como lo hemos evaluado, una proporción muy alta de nuestros pacientes tienen un buen cumplimiento del tratamiento farmacológico. Las dificultades de adherencia a los tratamientos psiquiátricos, y en particular en el caso del trastorno bipolar, han sido ampliamente resaltadas en la literatura<sup>386</sup>. Se dan cifras de mala adherencia en el trastorno bipolar que oscilan entre el 20 y el 66%, estimándose que, en promedio, el 41% de los pacientes no tienen una buena adherencia<sup>387</sup>. Nosotros hemos evaluado fundamentalmente cumplimiento farmacológico, no adherencia en un sentido amplio, si bien teniendo en cuenta no solo la información del paciente o del familiar, sino también los niveles de fármacos (litio, anticonvulsivantes). El hecho de ser una población de pacientes crónicos, en su mayoría no en episodio agudo, puede contribuir a mejorar esta cifra de buenos cumplidores. Hemos evaluado el cumplimiento en el seguimiento, si bien aún no hemos analizado este dato. Pensamos que este análisis será importante para confirmar o rechazar este resultado inicial. En un reciente estudio en nuestra Comunidad la cifra de buen cumplimiento es muy similar<sup>357</sup>.

### **Estado afectivo en la evaluación inicial**

La mitad de los pacientes que inician el estudio no están eutímicos en el momento de su inclusión en el mismo, es decir, presentan síntomas afectivos, ya sea en episodio o de tipo subsindrómico. El 32,7% del total de los pacientes evaluados reúnen criterios de síntomas subsindrómicos, en su mayoría de tipo depresivo (20%). Además, de los que se encuentran en episodio, en el 56% (10% del conjunto de la muestra), este es de tipo depresivo. Es decir, un tercio de los pacientes en la visita basal presentan sintomatología de tipo depresivo, principalmente síntomas subsindrómicos.

Estos resultados, tanto en el porcentaje de pacientes sintomáticos, como los referidos a la proporción de pacientes con síntomas depresivos, son similares a los hallados en un reciente estudio de tipo transversal realizado en la Comunidad de Madrid con una muestra de 115 pacientes<sup>357</sup>. Nosotros encontramos que el porcentaje de pacientes con síntomas subsindrómicos es mayor, lo que creemos puede tener que ver con los criterios psicométricos empleados en nuestro estudio, frente a los criterios clínicos del estudio mencionado.



## **Tiempo con síntomas en el seguimiento**

De acuerdo a los criterios clínicos y psicométricos propuestos en esta investigación, en nuestra muestra, aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraban con síntomas afectivos en el momento del inicio del estudio. Esta proporción se mantiene, con escasas variaciones, a lo largo de los 18 meses de seguimiento prospectivo.

Hemos realizado los análisis del seguimiento solo sobre los pacientes que han podido ser evaluados durante al menos 12 meses. Como señalan otros estudios<sup>76</sup>, esto puede contribuir a reducir el sesgo en el cálculo de las proporciones de tiempo con síntomas, derivado de la inclusión de pacientes con menor tiempo de seguimiento. Además, nos permite poder hacer comparaciones con otros estudios publicados que han aplicado un criterio similar.

En nuestra muestra, sólo el 16% de los pacientes permanecen eutímicos en todas las visitas analizadas, hasta la semana 72. También en otros estudios, con un seguimiento algo más prolongado, encuentran un porcentaje parecido<sup>104</sup>.

Como se ha comentado previamente, hemos evaluado la presencia de síntomas afectivos a lo largo del seguimiento de dos formas diferentes.

Por un lado, hemos considerado los datos relativos al tiempo (en días) con episodios -a partir de la información clínica y de la que proporciona el paciente- durante el período de 12 semanas evaluado en cada visita, hasta la semana 72. En nuestro estudio los pacientes están en episodio el 34,5% del tiempo de seguimiento en días.

En segundo lugar, hemos calculado la proporción de visitas que los pacientes están sintomáticos, de acuerdo a la evaluación psicométrica y la evaluación clínica. Los pacientes están sintomáticos, en promedio, el 37% de las visitas realizadas.

En nuestro estudio, no hay diferencia en la proporción de visitas que los pacientes están en episodio o con síntomas subsindrómicos. Aunque con una metodología diferente, otros estudios coinciden en no encontrar diferencias en la proporción de tiempo con estos distintos estados afectivos en el seguimiento de pacientes bipolares<sup>201</sup>, aunque otras investigaciones encuentran que la proporción con síntomas subsindrómicos y síntomas menores es superior<sup>43, 76, 77</sup>.

Dependiendo de la forma de medirlo, los pacientes presentan síntomas depresivos en nuestra cohorte, ya sea en episodio o subsindrómicos, entre el 24 y el 30% del tiempo total de seguimiento a lo largo de 18 meses.

Esta cifra es similar a la de otros estudios<sup>34, 66, 77, 201</sup>, y confirma que la depresión bipolar sigue siendo hoy en día uno de los desafíos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. Si tenemos en cuenta la proporción de las visitas a lo largo de las 72 semanas, los síntomas depresivos representan más de la mitad de las visitas en que los pacientes están sintomáticos. Es decir, también en nuestro caso los pacientes pasan tres veces más tiempo deprimidos que hipomaníacos o maníacos<sup>76, 193, 201</sup>.

Al igual que en los trabajos de referencia aludidos, fundamentalmente los trabajos del CDS<sup>43</sup>, de la Stanley Foundation<sup>201</sup> y del Hospital de McMaster<sup>77</sup>, en nuestra cohorte la proporción de pacientes con TB I es superior a la de pacientes con TB II. También en nuestra serie hay un ligero predominio de mujeres.

A pesar de estas similitudes, la comparación de nuestros resultados con los de estas otras investigaciones se ve dificultada porque hay también diferencias.

Por ejemplo, en nuestro caso, ninguno de los centros donde se han reclutado los pacientes es considerado centro terciario de referencia – como sí sucede en varios de los Centros donde se realizaron estos estudios previos-, y la metodología y criterios empleados para definir los distintos estados afectivos son también algo diferentes. Además, en los diferentes estudios los pacientes se encuentran en diversos estados afectivos en la situación basal. Ello dificulta también las comparaciones, pues los resultados variarán dependiendo de si los pacientes incluidos en los estudios vienen de episodio maníaco, o depresivo, o están eutímicos.

Sin duda alguna, los resultados más citados en la literatura son los de la cohorte del CDS, que Judd y colaboradores publicaron en sendos artículos<sup>34, 66, 193, 252</sup>. La diferencia fundamental con nuestro trabajo, como con la mayoría de los trabajos que se han publicado después sobre el tema, se encuentra en el tiempo de seguimiento. En este caso se excluye a los pacientes que tuvieran menos de dos años de seguimiento, y se les siguió en promedio 12 años. También hay diferencias respecto a la forma de evaluar a los pacientes, y los criterios diagnósticos aplicados, como ya se ha comentado previamente. Por último, hay que resaltar que casi el 50% de esta muestra tienen un inicio de la enfermedad antes de los 20 años y – algo que nos

parece relevante-, todos los pacientes incluidos en este estudio se encuentran en episodio agudo en el momento de la inclusión. En el caso de los BP I, el reclutamiento se hace durante su hospitalización, y casi el 50% se encuentran en episodio mixto<sup>66</sup>.

Al igual que en nuestro caso, en otros estudios<sup>77, 201</sup> los pacientes son incluidos de manera consecutiva sin tener en cuenta su estado afectivo.

El otro trabajo que a nosotros nos parece especialmente relevante, y que además se ha realizado en Europa, es el de Paykel y colaboradores<sup>76</sup>. En este caso los pacientes son reclutados en centros de salud mental, aunque solo incluyen pacientes con TB I. Son seguidos, como en nuestro caso, durante 18 meses, y los pacientes se encontraban en eutimia, en promedio, el 50% del tiempo de seguimiento.

### **Tiempo con síntomas subsindrómicos**

Los pacientes presentan síntomas subsindrómicos aproximadamente el 25% de las visitas de seguimiento. Un porcentaje muy pequeño, el 1,4% de los pacientes, se encuentra con síntomas subsindrómicos en todas las visitas.

Con una metodología similar a la nuestra, Frye y colaboradores encuentran que los pacientes presentan síntomas subsindrómicos en el 25% de las visitas. Los síntomas subsindrómicos depresivos son más frecuentes que los hipomaniacos y están presentes en el 20% de las visitas<sup>93</sup>.

Aún en entornos de tratamiento adecuado y controlado, el 38% de los pacientes recuperados de un episodio agudo maníaco o mixto presentan síntomas subsindrómicos en cualquier momento a lo largo del seguimiento de aproximadamente un año, representando el 28% del tiempo que estos pacientes pasan con síntomas<sup>94</sup>. Este estudio es un análisis post-hoc del estudio originalmente diseñado para evaluar eficacia de olanzapina frente a litio en la prevención de recaídas. Es interesante también resaltar que los pacientes venían de un episodio índice maníaco o mixto, y eran pacientes que habían respondido previamente a estos tratamientos, lo que hay que tener en cuenta a la hora de comparar con los resultados de otros estudios, incluyendo el nuestro.

Este porcentaje con síntomas subsindrómicos en las visitas de seguimiento es comparable a los resultados de síntomas subsindrómicos que se encuentran

también en otros estudios, aunque en este caso se ha evaluado con una metodología diferente<sup>34, 66, 76, 77, 97, 98</sup>.

En nuestro estudio, tal como lo hemos definido, solo hemos evaluado propiamente sintomatología subsindrómica en las visitas protocolizadas, centrándonos en la semana previa a la evaluación.

En la evaluación del tiempo en días con episodios, hemos analizado también tiempo con depresión menor, además de tiempo con criterios de episodio hipomaníaco.

Hay algunas discrepancias entre ambos métodos en la evaluación de la proporción de tiempo con síntomas menores y subsindrómicos. La propia metodología de la recogida de datos ha podido dificultar la identificación de síntomas, pensamos que fundamentalmente hipomaníacos o mixtos, *que no reunieran criterios de episodio*. Por tanto, los pacientes pueden haber presentado síntomas de este tipo de pocos días de duración, que sí se detectan no obstante cuando se realiza una evaluación psicométrica sistemática. La otra razón tiene que ver con que, posiblemente, los pacientes “olviden” estos síntomas, y no los refieran en la evaluación ni consulten por ellos. Otros autores han llamado la atención sobre las dificultades que tienen los pacientes para recordar los episodios de hipomanía, que a menudo no consideran patológicos, en contraste con los episodios depresivos<sup>97, 201</sup>. A nuestro juicio, estos datos apuntan a la necesidad de evaluar siempre síntomas subsindrómicos, preferiblemente de forma sistematizada y con los instrumentos diagnósticos apropiados, o perfeccionando la evaluación clínica.

### **Variables asociadas al estado de no eutimia, basal y en el seguimiento**

Hemos realizado varios análisis para evaluar las variables relacionadas con los distintos estados afectivos, en el momento basal y en el seguimiento.

Las asociaciones encontradas entendemos que en ningún momento se pueden contemplar como causales. Al realizar múltiples comparaciones, se han aplicado las correcciones correspondientes. Hemos tratado además de limitar el número de variables interrelacionadas incluidas en los análisis de regresión –por ejemplo, no hemos introducido el Eje V, puntuación en la escala EEAG, por entender que incluía la evaluación del estado clínico-, pero aún así hay variables que se relacionan entre sí.

En la revisión teórica previa sobre el curso y el desenlace en el trastorno bipolar se han señalado, en cada uno de los apartados, las variables predictoras que se han encontrado en diversos estudios naturalísticos. Hay que resaltar que no hay uniformidad al respecto, y que los resultados son inconsistentes.

Se han señalado también las dificultades metodológicas, que hacen más difícil la comparación de los resultados en los diversos estudios.

Nosotros encontramos una relación entre ser mujer y el estar con síntomas al inicio del estudio, pero es un hallazgo aislado y que no se repite en el seguimiento. Muchos otros estudios han analizado la relación entre el estado afectivo en el trastorno bipolar y el sexo. Algunos de ellos encuentran una relación significativa entre el ser mujer y el mayor riesgo de presentar episodios depresivos<sup>167, 388</sup>, más episodios y más riesgo de ciclación rápida<sup>187</sup> y sobre todo más sintomatología mixta<sup>39, 50, 389-393</sup>. Hay también estudios que no encuentran relación alguna entre el sexo y el curso evolutivo en los pacientes con trastorno bipolar.<sup>34, 66, 76, 394</sup>

Otras variables sociodemográficas que hemos encontrado significativas en nuestro estudio son la situación laboral, el estado civil y la adaptación social. La inactividad laboral al inicio del estudio se asocia a más tiempo en episodio depresivo durante el seguimiento, mientras que una mejor adaptación social aumenta la probabilidad de estar en eutimia. Al igual que sucede en otros estudios longitudinales naturalísticos<sup>43, 66, 76, 260</sup>, no se han encontrado relaciones significativas con el resto de las variables sociodemográficas estudiadas, como la edad, la edad de inicio, el tipo de convivencia, el nivel de estudios o la cualificación laboral.

Al igual que en otras investigaciones<sup>217</sup>, nosotros también encontramos que la presencia de factores de estrés psicosocial en la evaluación basal se asocia a un mayor número de días con episodios afectivos en el seguimiento.

El abuso o dependencia de alcohol en el momento basal se relaciona con mayor riesgo de no eutimia al inicio del estudio, y con mayor riesgo de porcentaje de visitas con síntomas maníacos. Numerosos estudios han encontrado una relación entre mayor morbilidad y peor curso evolutivo en el trastorno bipolar y el consumo patológico de alcohol<sup>248, 344, 395-397</sup>, pero no todos<sup>34, 66</sup>.

Hemos analizado como variables diferentes el número de episodios totales previos, excluyendo el último año, y el número de episodios en el último año. Al igual que en otros estudios<sup>76, 94, 104, 260, 398</sup>, ambas variables se asocian también en el nuestro a un mayor riesgo de encontrarse con síntomas afectivos, tanto en el

momento de la visita basal como en el seguimiento. Así, en el momento basal, ambas variables se relacionan con un mayor riesgo de estar sintomáticos. En el seguimiento, el mayor número de episodios en el último año se asocia a más días con episodios, y a mayor porcentaje de visitas en no eutimia. El mayor número de episodios previos se asocia a un porcentaje superior de visitas con síntomas afectivos, así como con síntomas de hipomanía. Otros estudios no encuentran dicha asociación<sup>34, 66</sup>.

Como es lógico, los síntomas evaluados que indican mayor gravedad psicopatológica en la visita basal guardan una relación significativa con el estado afectivo. Así, la presencia de ideación autolítica en el momento de la visita basal se relaciona con mayor riesgo de estar en no eutimia en este momento, pero también con más días en no eutimia en el seguimiento, y más porcentaje de visitas en episodio depresivo.

En nuestro estudio, la presencia de síntomas psicóticos en la evaluación inicial se asocia a más porcentaje de visitas con episodios mixtos en el seguimiento. Sin embargo, presentar antecedentes de síntomas psicóticos previo a la evaluación basal, se asocia a mayor probabilidad de encontrarse eutímicos al inicio del estudio. No hay acuerdo en la literatura sobre la significación pronóstica de los síntomas psicóticos en el trastorno bipolar. Varios estudios no encuentran ninguna relación pronóstica significativa<sup>34, 66, 164, 229, 263</sup>, mientras que en otros se asocia a menor riesgo de recaídas<sup>399</sup> y, por último, en otras investigaciones se concluye que se relacionan con una peor evolución y pronóstico<sup>94, 400, 401</sup>. En un estudio, se asocia a peor pronóstico a largo plazo, pero no a corto<sup>72</sup>. Por último, cabe destacar que recientemente se ha abierto una línea de investigación acerca de su asociación con el deterioro cognitivo<sup>323</sup>

En nuestra muestra, los pacientes con un mayor número de ingresos previos presentan más episodios maníacos en el seguimiento.

El presentar un curso estacional se relaciona en nuestro estudio con una mayor probabilidad de encontrarse eutímico al inicio del mismo, y esta asociación con un buen pronóstico se mantiene durante el seguimiento, con menor porcentaje de visitas en episodio. Esto aparentemente contrasta con la literatura reciente, donde presentar un curso estacional se asocia a mayor predominancia de episodios depresivos<sup>205</sup>.

Encontramos que un mejor ajuste social se asocia a menor riesgo de presentar sintomatología afectiva, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento. Otros estudios encuentran resultados similares<sup>34, 66</sup>.

No hay diferencias en nuestro estudio en el tiempo sintomático según el tipo de TB que presenten los pacientes. No se asocia ni a estar sintomático en el estado basal, ni tampoco encontramos una relación con el tiempo con síntomas a lo largo del seguimiento. Como se ha comentado previamente, algunas investigaciones previas encuentran que los pacientes con TB II pasan más tiempo sintomáticos que los TB I<sup>43, 278</sup>, si bien este hallazgo no se confirma en todos los estudios<sup>77, 97, 201</sup>.

No encontramos una asociación entre el tiempo con síntomas y otras variables clínicas estudiadas, como la comorbilidad psiquiátrica, el tiempo que los pacientes han sido tratados con estabilizadores, la polaridad predominante o la polaridad inicial.

### **Variables asociadas a la presencia de síntomas subsindrómicos**

En la visita basal, encontramos una relación entre algunas de las variables estudiadas y el riesgo de presentar síntomas subsindrómicos, frente a eutimia. Aumentan este riesgo el sexo femenino, el número de episodios previos y el abuso de alcohol, mientras que variables como el curso estacional, un mayor tiempo de evolución o la mejor adaptación social se asocian a menor riesgo de presentar síntomas subsindrómicos.

En lo que se refiere a la probabilidad de estar en episodio en el estado basal, frente a presentar síntomas subsindrómicos, las variables que se asocian a mayor riesgo de estar en episodio son el número de episodios en el último año, más ingresos previos y más edad en el momento de la inclusión en el estudio. Un menor número de episodios previos –exceptuando el último año–, se asocia en nuestro estudio a mayor riesgo de presentar síntomas subsindrómicos, frente a episodio.

En el seguimiento, una mejor adaptación social se relaciona con menor tiempo con síntomas subsindrómicos en las visitas sucesivas.

La presencia de antecedentes familiares psiquiátricos aumenta el riesgo de presentar más tiempo con síntomas subsindrómicos. Aunque en otros estudios

donde los síntomas subsindrómicos son predominantes<sup>34, 66</sup>, la presencia de antecedentes familiares positivos de trastorno afectivo es un predictor de más tiempo sintomáticos, no hemos encontrado otras investigaciones que reproduzcan este hallazgo en relación a la presencia de síntomas subsindrómicos.

En la literatura no aparecen predictores claros de aparición o persistencia de síntomas subsindrómicos en el trastorno bipolar. Varios estudios no encuentran diferencias en cuanto al género, edad de inicio o duración de la enfermedad<sup>66, 76, 108</sup>. Sí parece haber una asociación con un peor nivel de funcionamiento previo, mayor duración del episodio índice y con la presencia de comorbilidad con abuso de drogas<sup>34, 66</sup>, hallazgos congruentes con los nuestros. En el estudio de Paykel y colaboradores<sup>76</sup>, los predictores de síntomas subsindrómicos eran similares a los de episodios afectivos mayores. Destacan el número de episodios previos, menor tiempo transcurrido desde el último episodio, y mayor puntuación inicial en las escalas de evaluación de síntomas afectivos. Otros estudios encuentran que el presentar síntomas psicóticos y un mayor número de episodios previos se asocian a mayor tiempo con síntomas subsindrómicos en el seguimiento<sup>94</sup>.

## **Fortalezas y limitaciones de este estudio**

Al contrario que en otros estudios, los pacientes han sido evaluados en varias ocasiones a lo largo de los 18 meses del seguimiento. La evaluación de cada paciente ha sido realizada por el mismo psiquiatra, con experiencia clínica y formación en trastorno bipolar, en un entorno clínico habitual, en el contexto de los dispositivos comunitarios y hospitalarios públicos, y con un buen conocimiento de los pacientes. Por todo ello, consideramos que la validez de nuestros datos es elevada. La evaluación psicométrica sistemática refuerza y apoya los hallazgos recogidos a partir de la evaluación clínica y la información del paciente. La muestra, que incluye pacientes de CSM y de Hospital, creemos que puede ser representativa de los pacientes bipolares atendidos a nivel ambulatorio en nuestra Comunidad.



En cuanto a sus *limitaciones*, queremos destacar:

Al igual que sucede en otros estudios similares, nuestros pacientes han recibido un tratamiento, que no ha sido controlado a los efectos de este trabajo de investigación.

Otra limitación tiene que ver con la metodología de recogida de los datos referidos a los días con síntomas, con recogida retrospectiva de datos de un período de tiempo relativamente prolongado. En algunos de los trabajos publicados esta sintomatología se registra a diario en un gráfico vital o un registro similar. Este método tiene la ventaja de ser más riguroso, pero a la vez sesga la muestra hacia aquellos pacientes que estén dispuestos a hacer estos registros a diario durante un período prolongado de tiempo. Nuestra decisión de no emplear un registro, aún siendo posiblemente una limitación, nos ha permitido evaluar a un número amplio de pacientes en nuestro medio clínico habitual. El haber añadido las evaluaciones psicométricas protocolizadas, que recoge información de manera prospectiva, creemos que en parte compensa esta posible limitación.

Algunos datos han sido recogidos de forma sistemática pero no se han analizado en este estudio. Por ejemplo, el número de visitas que el paciente ha realizado a los Centros asistenciales independientemente de las visitas que se han registrado en la aplicación informática, el número de hospitalizaciones o el cumplimiento del tratamiento a lo largo del estudio.

No hemos podido recoger los motivos de abandono de los pacientes que no continúan el estudio, que en todos los casos han sido pacientes que han abandonado el seguimiento en las consultas.

Una limitación, que esperamos subsanar en posteriores análisis, se refiere a no haber analizado por separado los pacientes en eutimia frente a los no eutímicos en el momento basal, teniendo además en cuenta la puntuación inicial en las escalas, como han hecho en el trabajo de Paykel y colaboradores, pues ellos encuentran que el tiempo con síntomas es diferente en una y otra cohorte. Será interesante también analizar la relación con la polaridad del último episodio.

## Conclusiones

Como resumen de los datos previamente publicados, podemos concluir que:

- Los pacientes con trastorno bipolar presentan síntomas afectivos aproximadamente la mitad del tiempo de evolución de su enfermedad.
- Los pacientes presentan sintomatología subsindrómica una parte significativa de este tiempo con síntomas.
- Además, la sintomatología predominante es la depresiva, tanto en lo que se refiere a los episodios afectivos como a los síntomas subsindrómicos.
- Una elevada proporción de pacientes están sintomáticos a pesar de seguir un tratamiento intensivo.
- Hay pocos datos, y estos no son consistentes, sobre las variables predictoras de aparición de síntomas subsindrómicos.

En nuestro estudio, las principales conclusiones se resumen en:

- Nuestros pacientes pasan la tercera parte del tiempo de seguimiento con sintomatología afectiva si consideramos días con episodios afectivos menores o mayores, y también la tercera parte si consideramos el porcentaje de visitas en que no están eutímicos.
- En la evaluación psicométrica prospectiva y sistematizada que hemos realizado en nuestro estudio, los pacientes presentan sintomatología subsindrómica el 25% de las visitas de seguimiento, fundamentalmente síntomas subsindrómicos depresivos.
- Los síntomas depresivos, incluyendo los subsindrómicos, representan casi el 60% del total de los síntomas afectivos que se detectan en los pacientes a lo largo del seguimiento.
- En consonancia con los datos previos publicados en otros entornos, aproximadamente el 50% de los pacientes con trastorno bipolar atendidos en nuestras consultas ambulatorias presentan sintomatología afectiva en cualquier momento a lo largo de un seguimiento de 18 meses.

- En nuestro estudio, un mayor número de episodios previos- especialmente en el último año-, la presencia de estrés psicosocial, y presentar ideación autolítica en la visita basal se asocia a mayor proporción de tiempo con episodios en el seguimiento. Un patrón de curso estacional, por el contrario, se relaciona con mayor proporción de visitas en eutimia.
- En nuestra muestra, algunas variables han mostrado asociación significativa con la presencia de síntomas subsindrómicos, tanto en la evaluación basal como en el seguimiento prospectivo. Las variables más consistentemente asociadas en la evaluación basal fueron el abuso de alcohol, ser mujer, mayor número de episodios previos y un menor ajuste social.
- Tener un peor ajuste social al inicio del seguimiento y tener antecedentes familiares afectivos son las variables más significativamente asociadas con presentar síntomas subsindrómicos en las visitas de seguimiento.

## **Implicaciones de nuestro estudio**

Nuestro estudio corrobora los hallazgos previamente publicados con muestras no españolas y confirma que, a pesar de seguir un tratamiento clínico estándar, los pacientes bipolares tienen una elevada morbilidad y pasan una parte importante del tiempo de seguimiento con síntomas afectivos. Confirma además que son los síntomas depresivos los que representan la mayor carga de la enfermedad.

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto el gran impacto de los síntomas depresivos sobre el funcionamiento psicosocial de los pacientes bipolares, incluyendo los síntomas depresivos subsindrómicos. Por tanto, los resultados de nuestro estudio constituyen una nueva llamada de atención hacia la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas, incluyendo los tratamientos psicosociales, que tengan mayor eficacia sobre los síntomas subsindrómicos y depresivos en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar.

Los resultados de nuestro estudio confirman que es necesario buscar sistemáticamente la presencia de síntomas durante el seguimiento, aún cuando los pacientes no reúnan criterios de episodio afectivo, dada la alta prevalencia de los síntomas subsindrómicos, incluso siguiendo las pautas terapéuticas actuales.

Trabajos como el presente pueden ayudar a conocer mejor aquellos factores que se asocian con la presencia de patología afectiva subsindrómica, y quizá contribuir a mejorar el pronóstico de la enfermedad bipolar.

# Anexo 1: Escalas de evaluación

## ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN- 21 ítems

### 1. Humor deprimido

0. Ausente
1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
2. Estas sensaciones se relatan oral o espontáneamente
3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto

### 2. Sensación de culpabilidad

0. Ausente
1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente.
2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad.
4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

### 3. Suicidio

0. Ausente
1. Le parece que la vida no vale la pena ser vivida.
2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir.
3. Ideas de suicidio o amenazas
4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se clasifica en 4)

### 4. Insomnio precoz

0. No tiene dificultad para dormirse
1. Se queja de dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora.
2. Se queja de dificultades para dormirse cada noche.

### 5. Insomnio medio

0. No hay dificultad
1. El paciente se queja de esta inquieto durante la noche.
2. Está despierto durante la noche. Cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)

### 6. Insomnio tardío

0. No hay dificultad
1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero se vuelve a dormir.
2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama.

### 7. Trabajo y actividades

0. No hay dificultad
1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones.
2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación (siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades).
3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad. En el hospital, clasificar en 3 si el paciente no dedica por lo menos tres horas al día a actividades relacionadas exclusivamente con las pequeñas tareas del hospital o aficiones.
4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad. En el hospital, clasificar en 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas, o si no puede realizar éstas sin ayuda.

8. Inhibición

0. Palabra y pensamiento normales
1. Ligeramente retrasado en el diálogo
2. Evidente retraso en el diálogo
3. Diálogo difícil
4. Torpeza absoluta

9. Agitación

0. Ninguna
1. Juega con sus manos, cabellos, etc.
2. Se reuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc.

10. Ansiedad psíquica

0. No hay dificultad
1. Tensión subjetiva e irritabilidad
2. Preocupación por pequeñas cosas
3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla.
4. Temores expresados sin preguntarle.

11. Ansiedad somática

0. Ausente
1. Ligera
2. Moderada
3. Severa
4. Incapacitante

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

0. Ninguno
1. Pérdida de apetito, pero como si no se le insiste. Sensación de pesadez en el abdomen.
2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal o para sus síntomas gastrointestinales.

13. Síntomas somáticos generales

0. Ninguno
1. Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgia, catalgia, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
2. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

14. Síntomas genitales

0. Ausente
1. Débil
2. Grave
3. Incapacitante

15. Hipocondría

0. No la hay
1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)
2. Preocupado por su salud
3. Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.
4. Ideas delirantes hipocondríacas

16. Pérdida de peso (completar A o B)

A. Según manifestaciones del paciente (primera valoración)

0. No hay pérdida de peso
1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual
2. Pérdida de peso definida según el enfermo

B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (valoraciones siguientes)

- 0. Pérdida de peso inferior a 500 g. en una semana
  - 1. Pérdida de más de 500 g en una semana
  - 2. pérdida de más de 1 kg en una semana
17. Insight (Conciencia de sí mismo)
- 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
  - 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
  - 2. Niega que esté enfermo
18. Variación diurna
- 0. Ausente
  - 1. Ligera
  - 2. Grave
19. Despersonalización y falta de realidad
- 0. Ausente
  - 1. Ligera: como sensación de irrealidad
  - 2. Moderada. Ideas nihilistas.
  - 3. Grave
  - 4. Incapacitante
20. Síntomas paranoides
- 0. Ninguno
  - 1. Sospechosos
  - 2. Ideas de referencia
  - 3. Delirios de referencia y de persecución
21. Síntomas obsesivos y compulsivos
- 0. Ausentes
  - 1. Ligeros
  - 2. Graves

## ESCALA DE YOUNG PARA LA EVALUACIÓN DE LA MANÍA

1. Euforia
  0. Ausente
  1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta
  2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo/a, alegre
  3. Elevada e inapropiada
  4. Claramente eufórico/a, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.
2. Hiperactividad
  0. Ausente
  1. Subjetivamente aumentada
  2. Vigoroso/a, hipergestual
  3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado/a)
  4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado/a)
3. Impulso sexual
  0. Normal, no aumentado
  1. Posible o moderadamente aumentado
  2. Claro aumento al preguntar
  3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales
  4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)
4. Sueño
  0. No reducido
  1. Disminución en menos de 1 hora
  2. Disminución en más de 1 hora
  3. Refiere disminución de la necesidad de dormir
  4. Niega necesidad de dormir
  5. Irritabilidad
0. Ausente
  2. Subjetivamente aumentada
  4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado
  6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante
  8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible
6. Expresión verbal
  0. No aumentada
  2. Sensación de locuacidad
  4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional
  6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva
  8. Verborrea ininterrumpible y continua
7. Trastornos del curso del pensamiento y el lenguaje
  0. Ausentes
  1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento
  2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia
  3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia
  4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible
8. Trastornos del contenido del pensamiento
  0. Ausentes
  2. Planes discutibles, nuevos intereses
  4. Proyectos especiales, misticismo
  6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia
  8. Delirios, alucinaciones
9. Agresividad
  0. Ausente, colaborador/a
  2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
  4. Querulante, pone en guardia
  6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil
  8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible



10. Apariencia

- 0. Higiene e indumentaria apropiada
- 1. Ligeramente descuidada
- 2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
- 3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
- 4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria extravagante

11. Conciencia de enfermedad

- 0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
- 1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
- 2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
- 3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
- 4. Niega cualquier cambio de conducta

### Escala de Impresión Clínica Global Modificada para el Trastorno Bipolar (ICG-BP-M)

	Normal	Mínima	Ligera	Moderada	Marcada	Grave	Muy grave
Depresión	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
Manía	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
General	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

Gravedad de la enfermedad: Considerando su experiencia con pacientes bipolares, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad del paciente? Para las subescalas de depresión y manía la evaluación de la gravedad de los síntomas refleja la semana anterior.

Los estados mixtos se evalúan según la puntuación más alta entre las subescalas de manía y de depresión. Para la subescala general, la evaluación es longitudinal y refleja el período de tiempo en que el paciente sigue el tratamiento actual enfatizando los episodios más recientes, aunque también puede tomarse como referencia el año previo.

## Escala Autoaplicada de Adaptación Social (Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS)

Por favor, responda a estas sencillas preguntas, teniendo en cuenta su opinión en este momento. Responda, por favor, a todas las preguntas, marcando una sola respuesta para cada pregunta. Muchas gracias.

---

¿Tiene usted un trabajo u ocupación remunerada? Sí  NO

Si la respuesta es «sí»:

1. ¿En qué medida le interesa su trabajo?

Mucho  Moderadamente  Un poco  Nada en absoluto

Si la respuesta es «no»:

2. ¿En qué medida le interesan las tareas domésticas u otras ocupaciones no remuneradas?

Mucho  Moderadamente  Un poco  Nada en absoluto

3. Cuando participa en el trabajo o en la actividad que constituye su ocupación principal (tareas domésticas, estudios, etc.):

Disfruta mucho  Disfruta bastante  Disfruta tan sólo un poco  No disfruta en absoluto

4. ¿Le interesan los hobbies/actividades de ocio?

Mucho  Moderadamente  Un poco  Nada en absoluto

5. La calidad de su tiempo libre es:

Muy buena  Buena  Aceptable  Insatisfactoria

6. ¿Con qué frecuencia busca usted el contacto con miembros de su familia (cónyuge, hijos, padre, etc.)?

Muy frecuentemente  Frecuentemente  Raras veces  Nunca

7. En su familia, las relaciones son:

Muy buenas  Buenas  Aceptables  Insatisfactorias

8. Aparte de su familia, se relaciona usted con:

Muchas personas  Algunas personas  Tan sólo unas pocas personas  Nadie

9. ¿Intenta usted establecer relaciones con otros?

Muy activamente  Activamente  De forma moderadamente activa  De ninguna forma activa

10. ¿Cómo calificaría en general sus relaciones con otras personas?

Muy buenas  Buenas  Aceptables  Insatisfactorias

11. ¿Qué valor le da usted a sus relaciones con los demás?

Gran valor  Bastante valor  Tan sólo un poco de valor  Ningún valor en absoluto

12. ¿Con qué frecuencia buscan contacto con usted las personas de su círculo social?

Muy a menudo  A menudo  Raras veces  Nunca

13. ¿Respeta usted las normas sociales, las buenas maneras, las normas de educación, etc.?

Siempre  La mayor parte del tiempo  Raras veces  Nunca

14. ¿En qué medida está usted involucrado en la vida de la comunidad (asociaciones, comunidades de vecinos, clubes, iglesia, etc.)?

Plenamente  Moderadamente  Ligeramente  Nada en absoluto

15. ¿Le gusta buscar información sobre cosas, situaciones y personas, para mejorar la comprensión que tiene usted de ellas?

Mucho  Moderadamente  No mucho  Nada en absoluto

16. ¿Está usted interesado en la información científica, técnica o cultural?

Mucho  Moderadamente  Tan sólo ligeramente  Nada en absoluto

17. ¿Con qué frecuencia le resulta difícil expresar sus opiniones a la gente?

Siempre  A menudo  A veces  Nunca

18. ¿Con qué frecuencia se siente rechazado, excluido de su círculo?

Siempre  A menudo  A veces  Nunca

19. ¿Hasta qué punto considera usted que es importante su aspecto físico?

Muy importante  Moderadamente importante  No muy importante  Nada en absoluto

20. ¿En qué medida tiene usted dificultades para manejar sus recursos e ingresos?

Siempre  A menudo  A veces  Nunca

21. ¿Se siente capaz de organizar su entorno según sus deseos y necesidades?

En gran medida  Moderadamente  No mucho  Nada en absoluto

---

## **Anexo 2: Hoja informativa y consentimiento informado**

Titulo: Evaluación de la presencia de síntomas afectivos en pacientes bipolares ambulatorios. Variables clínicas y psicosociales asociadas.

Investigadora Principal: Dra. Consuelo de Dios Perrino

Su médico le invita a participar en un programa de investigación en el que se quieren estudiar algunos aspectos de la enfermedad que Vd. sufre. Es un estudio amplio en el que participan personas atendidas en diferentes Centros Sanitarios de Madrid.

El estudio consiste en que Vd. tendrá que contestar a unas preguntas y cuestionarios cuando venga a ver a su médico. Los cuestionarios incluyen preguntas sobre su estado de ánimo y su nivel de funcionamiento social. Las entrevistas necesarias para la realización del protocolo tienen una duración de aproximadamente 40 minutos, siendo necesario evaluarle al menos cada tres meses. El estudio que planteamos tiene una duración de tres años.

El tratamiento que recibirá durante su participación en el estudio será el mismo que recibiría si no participara en el mismo.

Solo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el ensayo serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. El tratamiento de los datos se hará con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R. D. 994/99

La participación en este estudio es completamente voluntaria y Vd. tendrá derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento y además podrá revocar el consentimiento y retirarse del estudio sin tener que dar explicaciones y sin que ello tenga consecuencias sobre el tratamiento que seguirá recibiendo de su médico. Tanto Vd. como otras personas pueden beneficiarse de su

participación en este programa de investigación, si bien no se garantiza que de su participación en el estudio obtenga un beneficio directos.. Este estudio puede ayudar a mejorar la forma de diagnosticar, evaluar y tratar su enfermedad.

D. Dña.

.....  
..... he leído este documento, me han explicado las dudas y acepto participar en este estudio.

Madrid a .....

El médico investigador

El/la paciente



## Bibliografía

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997;27:1079-89.
3. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama* 1996;276:293-9.
4. Bland RC, Orn H, Newman SC. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1988;338:24-32.
5. Levav I, Kohn R, Dohrenwend BP, et al. An epidemiological study of mental disorders in a 10-year cohort of young adults in Israel. *Psychol Med* 1993;23:691-707.
6. 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;64:543-52.
7. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67:3-19.
8. Falret JP. De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancolie. Paris: Bull. Acad. Natl. Med.; 1851.
9. Baillarger J. De la folie à double forme. *Ann méd Psychol* 1854: 369-89.
10. Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2001;62:39-44.
11. Kraepelin E. *Psychiatrie*. Leipzig: Verlag Von Johann Ambrosius Barth; 1913.
12. Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord* 2007;9:1-2.
13. Leonhard K. *Aufteilung der Endogenen Psychosen*. Berlin Akademie-Verlag; 1957.
14. Angst J. *Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Berlin: Springer; 1966.
15. Winokur G, Clayton P, Reich T. *Manic-depressive Illness*. St Louis: Mosby Company; 1969.
16. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976;11:31-42.
17. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry* 1981;22:11-20.
18. Kahlbaum K. Über cyclisches Irresein *Irrenfreund* 1882;24:145-57.
19. Kahlbaum K. Über cyclisches Irresein *Allg Z Psychiatr* 1884;40:405-6.
20. Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness: Bipolar and Recurrent Depression*: Oxford University Press, USA; 2007.
21. American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth edition, revised ed; 1994.
22. The World Health Organization, ed. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research*. Tenth Revision ed. Geneva, Switzerland: The World Health Organization; 1992.
23. Amin S, Singh SP, Brewin J, Jones PB, Medley I, Harrison G. Diagnostic stability of first-episode psychosis. Comparison of ICD-10 and DSM-III-R systems. *Br J Psychiatry* 1999;175:537-43.
24. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:593-600.

25. Schimmelmann BG, Conus P, Edwards J, McGorry PD, Lambert M. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1239-46.
26. Hansen HV, Kessing LV. [Adherence to treatment by patients with depression and bipolar affective disorder]. *Ugeskr Laeger* 2005;167:1837-41.
27. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. McLean-Harvard international first-episode project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2008.
28. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007;33:886-92.
29. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007;100:279-81.
30. Berk M, Conus P, Lucas N, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:671-8.
31. Koukopoulos A. Ewald Hecker's description of cyclothymia as a cyclical mood disorder: its relevance to the modern concept of bipolar II. *J Affect Disord* 2003;73:199-205.
32. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008;10:163-78.
33. Dunner DL, Dwyer T, Fieve RR. Depressive symptoms in patients with unipolar and bipolar affective disorder. *Compr Psychiatry* 1976;17:447-51.
34. 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;60:261-9.
35. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-51.
36. Akiskal HS, Maser PJ, Zeller J, et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
37. Bauer M, Grof P, Rasgon NL, et al. Self-reported data from patients with bipolar disorder: Impact on minimum episode length for hypomania. *J Affect Disord* 2006.
38. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:32-4.
39. Suppes T, Mintz J, McElroy SL, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1089-96.
40. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:53-5.
41. Benazzi F. Sensitivity and specificity of clinical markers for the diagnosis of bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 2001;42:461-5.
42. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry* 2005;66:914-21.
43. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003;73:19-32.
44. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001;67:229-40.
45. Kraepelin E, ed. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburg, Scotland: E&S Livingstone; 1921.
46. Weygandt W. *Über die Mischzustände des Manisch- Depressiven Irreseins*. Munich: J.F. Lehmann; 1899.
47. Ghaemi SN. All mixed up: on the absence of diagnostic guidelines for mixed states in the ISBD Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008;10:129-30.
48. Marneros A, Rohde A, Deister A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. II. Unipolar diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:85-9.
49. Marneros A, Deister A, Rohde A. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. Bipolar diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:77-84.

50. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1062-6.
51. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
52. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003;73:113-22.
53. Akiskal HS, Benazzi F. Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "depression with flight of ideas" and "excited depression". *World J Biol Psychiatry* 2004;5:107-13.
54. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:4S-14S.
55. Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:632A-3A.
56. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
57. Akiskal H. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. *J Personal Disord* 1992:326-42.
58. Gonzalez-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Perez de Heredia JL, Gutierrez M, Mosquera F. Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003;76:95-102.
59. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998;155:1753-5.
60. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994;151:1312-5.
61. Minnai GP, Tondo L, Salis P, et al. Secular trends in first hospitalizations for major mood disorders with comorbid substance use. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:319-26.
62. Keller M, Lavori P, Coryell W, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *Jama* 1986;255:3138-42.
63. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:238-45.
64. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205-15.
65. Judd LL, Akiskal H, Maser J, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:694-700.
66. 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;59:530-7.
67. Akiskal H. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L, ed. *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1983:271-92.
68. Cassano G, Rucci P, Frank E, et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: Arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004;161:1264-9.
69. Gershon E, Hamovit J, Guroff J, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, Bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1157-67.
70. Phelps J, Angst J, Katzow J, Sadler J. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord* 2008;10:179-93.
71. Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Goodwin FK. Bipolar spectrum disorder: a pilot study. *Psychopathology* 2004;37:222-6.
72. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.



73. Tohen M, Zarate CAJ, Hennen J. The McLean-Harvard First Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence *Am J Psychiatry* 2003;160:2099-107.
74. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445-57.
75. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004;81:123-31.
76. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:118-23.
77. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2004;6:62-6.
78. Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, et al. Functional Impairment in Patients with Remitted Bipolar Disorder. *Psychother Psychosom* 2008;77:390-2.
79. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6:224-32.
80. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005;74:295-302.
81. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:254-9.
82. Altshuler LL, Post RM, Black DO, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1551-60.
83. Horn M, Scharer L, Walser S, Scherer-Klabunde D, Biedermann C, Walden J. Comparison of long-term monitoring methods for bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45 Suppl 1:27-32.
84. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:844-8.
85. Denicoff KD, Leverich GS, Nolen WA, et al. Validation of the prospective NIMH-Life-Chart Method (NIMH-LCM-p) for longitudinal assessment of bipolar illness. *Psychol Med* 2000;30:1391-7.
86. Bauer M, Grof P, Gyulai L, Rasgon N, Glenn T, Whybrow PC. Using technology to improve longitudinal studies: self-reporting with ChronoRecord in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:67-74.
87. Hirschfeld R, Calabrese J, Frye M, et al. Defining the Clinical Course of Bipolar Disorder: Response, Remission, Relapse, Recurrence, and Roughening  
*Psychopharmacol Bull* 2008;40:7-14.
88. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, et al. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:637-43.
89. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:18-28.
90. Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. 'Subthreshold' mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other 'brand names'. *Br J Psychiatry* 1999;174:288-96.
91. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 1997;45:31-9; discussion 9-40.
92. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, et al. The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:540-8.
93. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1721-8.
94. Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry* 2006;189:515-9.

95. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Lahuerta J, Zaragoza S. Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *J Affect Disord* 2008;107:169-74.
96. Benazzi F. Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 2001;70:232-8.
97. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003;64:680-90; quiz 738-9.
98. Birmaher B, Axelson D, Strober M, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175-83.
99. Morriss R. Clinical importance of inter-episode symptoms in patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2002;72 Suppl 1:S3-13.
100. Marangell LB. The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 10:24-7.
101. Molnar G, Fava GA, Zielezny M, Spinks MT, Loretan A. Measurement of subclinical changes during lithium prophylaxis: a longitudinal study. *Psychopathology* 1987;20:155-61.
102. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1988;39:652-7.
103. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:371-6.
104. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
105. Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE, et al. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 1996;37:362-7.
106. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres. *Neuropsychobiology* 2002;46 Suppl 1:2-9.
107. Lovejoy MC, Steuerwald BL. Subsyndromal unipolar and bipolar disorders: comparisons on positive and negative affect. *J Abnorm Psychol* 1995;104:381-4.
108. MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:349-55.
109. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: Data from STEP-BD. *J Affect Disord* 2008.
110. Bauer M, Glenn T, Grof P, et al. Frequency of subsyndromal symptoms and employment status in patients with bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008.
111. Cooke RG, Robb JC, Young LT, Joffe RT. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996;39:93-7.
112. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:807-11.
113. Baethge C, Baldessarini RJ, Freudenthal K, Streeruwitz A, Bauer M, Bschor T. Hallucinations in bipolar disorder: characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2005;7:136-45.
114. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:281-5.
115. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-30.
116. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord* 2008;10:625-34.
117. Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:457-65.

118. Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:147-50.
119. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997;154:1544-50.
120. Bromet EJ, Jandorf L, Fennig S, et al. The Suffolk County Mental Health Project: demographic, pre-morbid and clinical correlates of 6-month outcome. *Psychol Med* 1996;26:953-62.
121. Vocisano C, Klein DN, Keefe RS, Dienst ER, Kincaid MM. Demographics, family history, premorbid functioning, developmental characteristics, and course of patients with deteriorated affective disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:248-55.
122. McClellan J, Breiger D, McCurry C, Hlastala SA. Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:666-72.
123. van Os J, Takei N, Castle DJ, Wessely S, Der G, Murray RM. Premorbid abnormalities in mania, schizomania, acute schizophrenia and chronic schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:274-8.
124. Uzelac S, Jaeger J, Berns S, Gonzales C. Premorbid adjustment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:654-8.
125. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:2027-35.
126. Zammit S, Allebeck P, David AS, et al. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:354-60.
127. Tiihonen J, Haukka J, Henriksson M, et al. Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am J Psychiatry* 2005;162:1904-10.
128. MacBeth A, Gumley A. Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:85-99.
129. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:787-93.
130. Hamshere ML, Gordon-Smith K, Forty L, et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: Mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord* 2008.
131. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:510-2.
132. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999-1001.
133. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:240-6.
134. Manchia M, Lampus S, Chillotti C, et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups. *Bipolar Disord* 2008;10:443-6.
135. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003;37:297-303.
136. 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;55:875-81.
137. Post RM, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe. *Br J Psychiatry* 2008;192:150-1.
138. Montoya A, Perez Sanchez Toledo J, Gilaberte I, et al. Patterns of drug treatment for manic episode in the clinical practice. Outcomes of the Spanish sample in the EMBLEM Study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:315-22.
139. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005;162:257-62.

140. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220-8.
141. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord* 1999;52:161-7.
142. Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE. Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:307-9.
143. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;82:21-7.
144. Suppes T, Leverich G, Keck PE, Nolen W, Denicoff K, Altshuler KZ. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network II. Demographics and illness characteristics of first 261 patients. *J Affect Disord* 2001;67:45-59.
145. Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, Cloninger R, Nylander PO. Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disord* 2003;5:340-8.
146. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007;9:698-705.
147. Bashir M, Russell J, Johnson G. Bipolar affective disorder in adolescence: a 10-year study. *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21:36-43.
148. McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry* 1988;145:221-3.
149. Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:724-31.
150. Jarbin H, Ott Y, Von Knorring AL. Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:176-83.
151. Olsen T. Follow-up study of manic-depressive patients whose first attack occurred before the age of 19. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1961;37:45-51.
152. Cawthron P, James A, Dell J, Seagroatt V. Adolescent onset psychosis. A clinical and outcome study. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1321-32.
153. Gillberg IC, Hellgren L, Gillberg C. Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1173-85.
154. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Zimmerman B. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002;159:927-33.
155. Strober M, Birmaher B, Ryan N, et al. Pediatric bipolar disease: current and future perspectives for study of its long-term course and treatment. *Bipolar Disord* 2006;8:311-21.
156. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;164:582-90.
157. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, DelBello MP, Williams M, Zimmerman B. One-year recovery and relapse rates of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2001;158:303-5.
158. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459-67.
159. Jairam R, Srinath S, Girimaji SC, Seshadri SP. A prospective 4-5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:386-94.
160. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord* 2008.
161. 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;163:217-24.

162. Bromet EJ, Finch SJ, Carlson GA, et al. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:106-13.
163. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:386-94.
164. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-84.
165. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006;189:20-5.
166. Marneros A, Brieger P. Prognosis of bipolar disorder: a review.  
. In: Maj M, Akiskal H, Lopez-Ibor J, Sartorius N, eds. *Bipolar Disorder*. Chichester: Wiley; 2002:97-148.
167. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985;317:1-34.
168. Kessing L, Andersen P, Mortensen PB, Bolwig T. Recurrence in affective disorder: I Case register study. *Br J Psychiatry* 1998;172:23-8.
169. Zis AP, Grof P, Webster M, Goodwin FK. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:47-9.
170. Oepen G, Baldessarini RJ, Salvatore P, Slater E. On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary. *J Affect Disord* 2004;78:1-9.
171. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:457-65.
172. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:110-9.
173. Saunders EH, Scott LJ, McInnis MG, Burmeister M. Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:18-26.
174. Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:313-20.
175. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Floris G. Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 1999;1:91-7.
176. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-33.
177. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar Disord* 2008;10:153-62.
178. Hajek T, Hahn M, Slaney C, et al. Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. *Bipolar Disord* 2008;10:495-502.
179. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1483-94.
180. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1273-80.
181. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectr* 2008;13:780-7.
182. Goldberg J. Antidepressant prescribing and rapid cycling. *Am J Psychiatry* 2008;165:1048-9; author reply 9.
183. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord* 2003;73:75-85.
184. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000;61:13-22.
185. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151:506-15.

186. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-84.
187. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:126-31.
188. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:914-20.
189. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008;165:370-7; quiz 410.
190. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:4-14.
191. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-8.
192. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-7.
193. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-37.
194. Forty L, Jones L, Jones I, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord* 2009;11:82-8.
195. Kassem L, Lopez V, Hedeker V, Steele J, et al. e. Familiarity of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1754-9.
196. Perris C, d'Elia G. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. X. Mortality, suicide and life-cycles. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1966;194:172-89.
197. Perlis RH, Delbello MP, Miyahara S, Wisniewski SR, Sachs GS, Nierenberg AA. 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;58:549-53.
198. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:13-7.
199. Turvey CL, Coryell WH, Arndt S, et al. Polarity sequence, depression, and chronicity in bipolar I disorder. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:181-7.
200. Quitkin FM, Rabkin JG, Prien RF. Bipolar disorder: are there manic-prone and depressive-prone forms? *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:167-72.
201. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:531-5.
202. Christensen EM, Gjerris A, Larsen JK, et al. Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:356-61.
203. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;107:45-51.
204. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:21-5.
205. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007;1:1-5.
206. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103-13.
207. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.
208. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13:156-67.

209. Calabrese JR, Vieta E, El-Mallakh R, et al. Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:957-63.
210. Swann AC, Secunda SK, Stokes PE, et al. Stress, depression, and mania: relationship between perceived role of stressful events and clinical and biochemical characteristics. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:389-97.
211. Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 1984;144:161-6.
212. Dunner DL, Murphy D, Stallone F, Fieve RR. Episode frequency prior to lithium treatment in bipolar manic-depressive patients. *Compr Psychiatry* 1979;20:511-5.
213. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Life events at the onset of bipolar affective illness. *Am J Psychiatry* 1979;136:508-11.
214. Ambelas A. Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *Br J Psychiatry* 1979;135:15-21.
215. Hammen C, Gitlin M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:856-7.
216. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: implications from biological theories. *Psychol Bull* 1995;117:434-49.
217. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1194-8.
218. Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006.
219. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:858-73.
220. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
221. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 2002;50:203-19.
222. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol* 2006;18:1181-211.
223. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:339-44.
224. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1243-51.
225. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:582-6.
226. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002;51:288-97.
227. Alvarez Ariza M, Mateos Alvarez R, Berrios GE. A review of the natural course of bipolar disorders (manic-depressive psychosis) in the pre-drug era Review of studies prior to 1950. *J Affect Disord* 2008.
228. Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
229. Harrow M, Goldberg J, Grossman L, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
230. Goldberg J, Harrow M, Grossman L. Recurrent affective syndromes in bipolar and unipolar mood disorders at follow-up. *Br J Psychiatry* 1995;166:382-5.
231. Harrow M, Grossman LS, Silverstein ML, Meltzer HY, Kettering RL. A longitudinal study of thought disorder in manic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:781-5.
232. Grossman LS, Harrow M, Sands JR. Features associated with thought disorder in manic patients at 2-4-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1986;143:306-11.

233. Tohen M, Tsuang M, Goodwin D. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry* 1992;149:1580-4.
234. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, et al. The McLean First-Episode Psychosis Project: six-month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull* 1992;18:273-82.
235. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C, Jr., et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000;48:467-76.
236. Katz MM, Klerman GL. Introduction: Overview of the clinical studies program. *Am J Psychiatry* 1979;136:49-51.
237. Coryell W, Andreasen N, Endicott J, Keller M. The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry* 1987;144:309-15.
238. Katz MM, Secunda S, Hirschfeld R, Koslow S. NIMH Clinical Research Branch Collaborative Program on the Psychobiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:765-72.
239. Keller MB, Lavori PW, Klerman GL, et al. Low levels and lack of predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:458-66.
240. Coryell W, Endicott J, Keller M, et al. Bipolar affective disorder and high achievement: a familial association. *Am J Psychiatry* 1989;146:983-8.
241. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:658-62.
242. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:720-7.
243. Coryell W, Winokur G, Solomon D, Shea T, Leon A, Keller M. Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1997;27:281-9.
244. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 1993;150:1176-81.
245. Winokur G, Coryell M, Akiskal H. Alcoholism in manic depressive (bipolar) illness: Familial illness, course of illness and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995;152:365-72.
246. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:385-90.
247. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Mueller T, Lavori P, Keller M. The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. *J Affect Disord* 1995;33:201-6.
248. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller M, Mueller T. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:102-10.
249. Coryell W, Turvey C, Endicott J, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998;50:109-16.
250. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord* 2001;67:79-88.
251. Judd LL, Akiskal HS. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:417-8.
252. Judd L, Akiskal H, Schettler P, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and bipolar II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-30.
253. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2007.
254. Akiskal H, Bourgeois J, Angst J, Post R, Moller HJ, Hirschfeld R. Reevaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 (suppl 1):5S-30S.
255. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998;155:646-52.
256. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, et al. Outcome and comorbidity in first- compared with multiple-episode mania. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:320-4.



257. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 2003;64:506-15.
258. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420-6.
259. Post RM, Leverich GS, Xing G, Weiss RB. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2001;13:581-98.
260. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004;161:1447-54.
261. Leverich G, Nolen W, Rush AJ, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: I longitudinal methodology. *J Affect Disord* 2001;67:33-44.
262. Kupka RW, Nolen WA, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Network. 2. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;41:s177-83.
263. Keck PE, Jr., McElroy SL, Havens JR, et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003;44:263-9.
264. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.
265. Denicoff KD, Ali SO, Sollinger AB, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Post RM. Utility of the daily prospective National Institute of Mental Health Life-Chart Method (NIMH-LCM-p) ratings in clinical trials of bipolar disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:1-9.
266. Meaden PM, Daniels RE, Zajecka J. Construct validity of life chart functioning scales for use in naturalistic studies of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2000;34:187-92.
267. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:17-23.
268. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:5-16.
269. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:236-40.
270. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84:149-57.
271. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-46.
272. 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;157:1873-5.
273. Mantere O, Melartin TK, Suominen K, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:584-93.
274. Mantere O, Suominen K, Leppamäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord* 2004;6:395-405.
275. Arvilommi P, Suominen KS, Mantere OK, Leppamäki S, Valtonen H, Isometsä ET. Adequacy of treatment received by diagnosed and undiagnosed patients with bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:102-10.
276. Mantere O, Suominen K, Arvilommi P, Valtonen H, Leppamäki S, Isometsä E. Clinical predictors of unrecognized bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:238-44.
277. Mantere O, Suominen K, Valtonen HM, Arvilommi P, Isometsä E. Only half of bipolar I and II patients report prodromal symptoms. *J Affect Disord* 2008.
278. Mantere O, Suominen K, Valtonen HM, et al. Differences in outcome of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:413-25.

279. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, et al. Hopelessness across phases of bipolar I or II disorder: A prospective study. *J Affect Disord* 2008.
280. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:588-96.
281. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;97:101-7.
282. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa ET. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:576-85.
283. Beck A, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:343-52.
284. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1456-62.
285. MacQueen GM, Trevor Young L, Marriott M, Robb J, Begin H, Joffe RT. Previous mood state predicts response and switch rates in patients with bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:414-8.
286. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:374-81.
287. 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;7:465-70.
288. Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, et al. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2006;67:48-55.
289. Fossey MD, Otto MW, Yates WR, et al. Validity of the distinction between primary and secondary substance use disorder in patients with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Am J Addict* 2006;15:138-43.
290. 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;113:510-7.
291. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, et al. Pharmacological Treatment Patterns at Study Entry for the First 500 STEP-BD Participants. *Psychiatr Serv* 2006;57:660-5.
292. Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, et al. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients. *Psychiatr Serv* 2005;56:1534-40.
293. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164:1348-55.
294. Gonzalez JM, Perlick DA, Miklowitz DJ, et al. Factors associated with stigma among caregivers of patients with bipolar disorder in the STEP-BD study. *Psychiatr Serv* 2007;58:41-8.
295. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2008.
296. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord* 2004;6:460-9.
297. Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2008;69:916-22.
298. Marangell LB, Martinez JM, Ketter TA, et al. Lamotrigine treatment of bipolar disorder: data from the first 500 patients in STEP-BD. *Bipolar Disord* 2004;6:139-43.
299. Martinez JM, Marangell LB, Simon NM, et al. Baseline predictors of serious adverse events at one year among patients with bipolar disorder in STEP-BD. *Psychiatr Serv* 2005;56:1541-8.

300. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005;57:1467-73.
301. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Borrelli DJ, et al. The integration of measurement and management for the treatment of bipolar disorder: a STEP-BD model of collaborative care in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 11:3-7.
302. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006;163:210-6.
303. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
304. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:512-20.
305. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161:2222-9.
306. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2007;68:1472-9.
307. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry* 2006;47:161-8.
308. Dennehy EB, Bauer MS, Perlis RH, Kogan JN, Sachs GS. Concordance with treatment guidelines for bipolar disorder: data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:72-84.
309. Miklowitz DJ, Otto MW. Psychosocial interventions for bipolar disorder: a review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:116-31.
310. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1340-7.
311. 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;64:419-26.
312. Miklowitz DJ, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Psychotherapy, symptom outcomes, and role functioning over one year among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2006;57:959-65.
313. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
314. Goldberg JF, Brooks JO, Kurita K, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2009.
315. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166:173-81.
316. Sachs GS, Guille C, McMurrich SL. A clinical monitoring form for mood disorders. *Bipolar Disord* 2002;4:323-7.
317. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disord* 2005;7 Suppl 5:32-6.
318. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord* 2004;6:294-8.
319. 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;60:402-7.

320. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Psychoeducation for bipolar II disorder: An exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord* 2009;112:30-5.
321. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-55.
322. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008;10:511-9.
323. Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:233-9.
324. Reinares M, Vieta E, Colom F, et al. What really matters to bipolar patients' caregivers: sources of family burden. *J Affect Disord* 2006;94:157-63.
325. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002;46 Suppl 1:16-21.
326. Reinares M, Vieta E, Colom F, et al. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2004;73:312-9.
327. Brugue E, Colom F, Sanchez-Moreno J, Cruz N, Vieta E. Depression subtypes in bipolar I and II disorders. *Psychopathology* 2008;41:111-4.
328. Romero S, Colom F, Iosif AM, et al. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1517-21.
329. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:178-81.
330. Vieta E, Colom F, Corbella B, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001;3:253-8.
331. Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Reinares M, Gasto C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000;41:339-43.
332. Vieta E, Manuel Goikolea J, Martinez-Aran A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:473-7.
333. Vieta E, Colom F, Gasto C, Nieto E, Benabarre A, Otero A. [Bipolar II disorder: course and suicidal behavior]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25:147-51.
334. Vieta E, Gasto C, Martinez de Osaba MJ, et al. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:205-11.
335. Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:245-8.
336. Larsen JK, Porsdal V, Aarre TF, Koponen HJ, Aarnio J, Kleivenes OK. Mania in the Nordic countries: Patients and treatment in the acute phase of the EMBLEM study. *Nord J Psychiatry* 2009;1-7.
337. Van Riel WG, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. Chronic mania revisited: factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J Biol Psychiatry* 2008;9:313-20.
338. Bellantuono C, Barraco A, Rossi A, Goetz I. The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy. *BMC Psychiatry* 2007;7:33.
339. Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord* 2008;106:63-72.
340. Montoya A, Gilaberte I, Costi M, et al. [Bipolar disorder in Spain: functional status and resource use on the basis of the Spanish sample of the observational, Pan European EMBLEM study]. *Vertex* 2007;18:13-9.
341. Haro JM, van Os J, Vieta E, Reed C, Lorenzo M, Goetz I. Evidence for three distinct classes of 'typical', 'psychotic' and 'dual' mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:112-20.
342. Schuepbach D, Goetz I, Boeker H, Hell D. Voluntary vs. involuntary hospital admission in acute mania of bipolar disorder: results from the Swiss sample of the EMBLEM study. *J Affect Disord* 2006;90:57-61.

343. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, The Emblem Advisory B. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord* 2008.
344. Coryell W, Keller M, Endicott J, Andreasen N, Clayton P, Hirschfeld R. Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychol Med* 1989;19:129-41.
345. Rihmer Z, Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:667-73, ix-x.
346. Lester D. Suicidal behavior in bipolar and unipolar affective disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1993;27:117-21.
347. Stallone F, Dunner DL, Ahearn J, Fieve RR. Statistical predictions of suicide in depressives. *Compr Psychiatry* 1980;21:381-7.
348. Bulik CM, Carpenter LL, Kupfer DJ, Frank E. Features associated with suicide attempts in recurrent major depression. *J Affect Disord* 1990;18:29-37.
349. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:63-9; discussion 75-6, 113-6.
350. Balazs J, Lecrubier Y, Csiszer N, Kosztak J, Bitter I. Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: importance of the first depressive episodes and of bipolar II diagnoses. *J Affect Disord* 2003;76:113-9.
351. Endicott J, Nee J, Andreasen N, Clayton P, Keller M, Coryell W. Bipolar II. Combine or keep separate? *J Affect Disord* 1985;8:17-28.
352. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:58-61.
353. Ayuso-Gutiérrez J, Ramos Brieva J. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J Affect Disord* 1982;4:9-14.
354. Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997;38:98-101.
355. Maj M. Rapid cycling in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1837-8.
356. Joffe RT. Does lithium save lives? *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:9-10.
357. Montes JM, Saiz J, de Dios C, et al. [Profile of bipolar disorder outpatients: a cross-sectional study in the Madrid Community]. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36:277-84.
358. Shapira B, Zislin J, Gelfin Y, et al. Social adjustment and self-esteem in remitted patients with unipolar and bipolar affective disorder: a case-control study. *Compr Psychiatry* 1999;40:24-30.
359. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord* 2001;65:231-41.
360. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
361. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1961;23:56-62.
362. Ramos Brieva J, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión española de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986;14:324-34.
363. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
364. Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:366-71.
365. Vieta Pascual E, Torrent Font C, Martínez-Aran A, et al. [A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M]. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:301-4.
366. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7 Suppl 1:S57-70; discussion S1-3.
367. Bobes J, Gonzalez MP, Bascaran MT, et al. [Validation of the Spanish version of the social adaptation scale in depressive patients]. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:71-80.

368. Yatham LN, Binder C, Kusumakar V, Riccardelli R. Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:103-9.
369. Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1016-20.
370. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-90.
371. Berk M, Ng F, Wang WV, et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007.
372. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*: Elsevier España; 2004.
373. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008.
374. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106:197-201.
375. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-94.
376. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52:135-44.
377. de Dios C, Ezquiaga E, Garcia A, Montes JM, Avedillo C, Soler B. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:14.
378. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord* 2007;101:43-55.
379. Sanchez-Moreno J, Villagran JM, Gutierrez JR, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:400-12.
380. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:811-2.
381. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gelbard HA, Floris GF. Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:17-23.
382. Shin K, Schaffer A, Levitt AJ, Boyle MH. Seasonality in a community sample of bipolar, unipolar and control subjects. *J Affect Disord* 2005;86:19-25.
383. Rihmer Z. Seasonal and latitude effects in the occurrence of bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:251; author reply
384. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006;8:618-24.
385. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:477-85.
386. Colom F, Vieta E. Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:161-3.
387. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-72.
388. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998;49:189-93.
389. Akiskal H, Hantouche EG, Bourgeois J, et al. Gender, temperament and the clinical picture in dysphoric mixed mania: Finding from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998;50:175-86.
390. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
391. Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord* 2001;3:35-40.
392. Benazzi F. The role of gender in depressive mixed state. *Psychopathology* 2003;36:213-7.

393. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:353-8.
394. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:421-5.
395. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123-9.
396. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:851-8.
397. Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez C, Mosquera F, Arrasate M, Vieta E. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry* 2007;68:242-7.
398. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 2004;185:372-7.
399. Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Fleiss J, Dunner DL, Fieve RR. Psychosis as a predictor of response to lithium maintenance treatment in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1979;1:237-45.
400. Rosen LN, Rosenthal NE, Dunner DL, Fieve RR. Social outcome compared in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:272-5.
401. Winokur G, Scharfetter C, Angst J. A family study of psychotic symptomatology in schizophrenia, schizoaffective disorder, unipolar depression, and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985;234:295-8.